

Д.А. Солдатов¹, Ю.Б. Хаманова¹, А.У. Сабитов¹, А.А. Шарова¹, М.В. Холманских¹,
Н.А. Бацкалевич¹, Л.Т. Гильмутдинова², А.В. Тутельян^{3,4}, Г.М. Хасанова²

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛБЕНДАЗОЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОПИСТОРХОЗЕ

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Екатеринбург

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, г. Москва

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

Известно, что дегельминтизация при хроническом описторхозе не всегда приводит к полному клиническому выздоровлению человека, а дисбаланс в иммунной системе сохраняется на долгий срок после избавления от инвазии.

Цель – оценить клиничко-лабораторную эффективность применения альбендазола в лечении описторхозной инвазии.

Материал и методы. Учитывая выявленные изменения иммунного статуса при хроническом описторхозе, была проведена сравнительная оценка клиничко-иммунологической эффективности альбендазола в лечении хронического описторхоза. В исследовании участвовали 2 группы. Первую группу составили 30 пациентов, получавших альбендазол. Во вторую группу вошли 32 пациента, лечившихся празиквантелом. Лабораторная диагностика описторхозной инвазии осуществлялась методом толстого мазка по Като под целлофаном и/или билиовоскопии.

Результаты. Клинический эффект альбендазола заключался в трехкратном снижении частоты (20% против 63%, $\chi^2=4,2$, $p=0,04$) и уменьшении продолжительности астеновегетативного синдрома до трех месяцев ($\chi^2=4,5$, $p=0,03$) при урежении диспепсических проявлений (13,3% против 37,5%, $\chi^2=3,9$, $p=0,04$) в сравнении с группой пациентов, получавших празиквантел.

Выводы. Установлена клиничко-иммунологическая эффективность альбендазола при лечении описторхозной инвазии: назначение препарата приводит к паразитологическому выздоровлению, купированию симптомов и нормализации показателей иммунного статуса.

Ключевые слова: хронический описторхоз, альбендазол, иммунитет.

D.A. Soldatov, Y.B. Khamanova, A.U. Sabitov, A.A. Sharova, M.V. Kholmanskikh,
N.A. Batskalevich, L.T. Gilmutdinova, A.V. Tutelyan, G.M. Khasanova

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF ALBENDAZOLE IN CHRONIC OPISTHORCHIASIS

It is known that deworming in chronic opisthorchiasis does not always lead to a complete clinical recovery of a person, and an imbalance in the immune system persists for a long time after getting rid of the invasion.

The objective is to evaluate the clinical and laboratory efficacy of albendazole in the treatment of opisthorchiasis invasion.

Material and methods. Taking into account the revealed changes in the immune status in chronic opisthorchiasis, a comparative assessment of the clinical and immunological efficacy of albendazole in chronic opisthorchiasis was carried out. The study involved 2 groups. The first group consisted of 30 patients receiving albendazole. The second group included 32 patients treated with praziquantel. Laboratory diagnosis of opisthorchiasis invasion was carried out using a Kato thick-smear technique with cellophane and/or bilioviscopy.

Results. The clinical effect of albendazole was a threefold decrease in frequency (20% vs. 63%, $\chi^2=4.2$, $p=0.04$) and a decrease in the duration of asthenovegetative syndrome to three months ($\chi^2=4.5$, $p=0.03$) with a reduction in dyspeptic manifestations (13.3% vs. 37.5%, $\chi^2=3.9$, $p=0.04$) – in comparison with the group of patients receiving praziquantel.

Conclusions. The clinical and immunological efficacy of albendazole in the treatment of opisthorchiasis invasion has been established: the administration of the drug leads to parasitological recovery, relief of symptoms, and normalization of immune status indicators.

Key words: chronic opisthorchiasis, albendazole, immunity.

Клиническая картина описторхоза варьирует от полного отсутствия каких-либо видимых симптомов до развития серьезных проявлений на фоне различных осложнений [6]. Патогенетические механизмы хронического описторхоза связаны с множеством различных процессов: воспаление и разрастание клеточной ткани, связанные с воздействием паразитов, нарушение антиоксидантной защиты, реологии желчи, кроме того, может развиваться и вторичная инфекция в желчных путях [1, 4]. Отдельной проблемой является формирование холангиокарциномы при хроническом описторхозе [7]. Канцерогенез связан с механическим повреждением слизистой паразитами,

нарушением иммунной реактивности и токсическими процессами [1]. Химиотерапия описторхоза основана на использовании празиквантела, который в основном воздействует на половозрелые особи паразита. Учитывая дозозависимый эффект празиквантела, высокую токсичность, широкий спектр противопоказаний [1,4], возможность формирования резистентности, актуальным следует считать поиск альтернативных способов терапии. Альбендазол (саноксал), противопаразитарное средство с широким спектром действия из группы бензимидазолов, воздействует на организм паразита, подавляя полимеризацию бета-тубулина. В результате клетки ки-

шечного тракта червей разрушаются и биохимические процессы у гельминта изменяются [4]. Установлена эффективность данного препарата в отношении трематод.

Цель нашей работы – оценить клинко-лабораторную эффективность применения альбендазола в лечении описторхозной инвазии.

Материал и методы

Под наблюдением находилось две группы: первую группу сформировали 30 пациентов (средний возраст составил $39,2 \pm 2,1$ года), получавших альбендазол (торговое название «Саноксал»). Регистрационный № препарата: ЛСР – 008052/08 от 10.10.08). Альбендазол применялся по схеме согласно рекомендациям J.Y. Chai (2021) [15] – 400 мг два раза в сутки в течение семи дней. Вторую группу составили 32 пациента (средний возраст – $42,1 \pm 2,3$ года), лечившихся празиквантелом, который назначался по следующей схеме: 65 мг/кг, каждые 4 часа после еды (в 3 приёма), в течение 1 дня [16]. В первой группе на следующий день после окончания приёма альбендазола (саноксала) или празиквантела (билтрицида) пациентам проводилось дуоденальное зондирование с гелинтинтоскопией желчи. Критериями дегельминтизации являлись отрицательные результаты 3-кратной копроовоскопии и однократной билиовоскопии, проводимых через 4 и 12 месяцев после специфического лечения.

Диагноз описторхоза устанавливался на основании клинко-эпидемиологических данных и верифицировался обнаружением яиц *Opisthorchis felinus* в кале и/или дуоденальном содержимом. Пациентам обеих групп было проведено иммунологическое исследование крови в динамике терапии.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет; впервые установленный диагноз хронического описторхоза, антигельминтная терапия ранее не проводилась; обнаружение в кале и желчи яиц *Opisthorchis felinus*; согласие на добровольную дегельминтизацию и тестирование.

Критерии исключения больных из исследования: наличие другой сопутствующей паразитарной патологии; различные поражения печени, не связанные с описторхозом; приём токсичных для печени препаратов за полгода до проведения исследования; алкоголизм; хеликобактериоз; беременность или период лактации; острые инфекции за три месяца до проведения исследования.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «AtteStat», версия 12.5, описание коли-

чественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов. Для сравнительного анализа параметрических переменных применен критерий Стьюдента; для качественных данных – критерий χ^2 с поправкой Йейтса (если ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе более 5), точного двустороннего критерия Фишера (если ожидаемое явление принимает значение менее 5). Критический уровень значимости «р» был принят равным $<0,05$.

Результаты и обсуждения

До назначения альбендазола и празиквантела в обеих группах регистрировались следующие клинические синдромы: в первой группе холангиохолестит выявлен у 66,6% человек, холангиогепатит – у 45,8%, панкреатит – у 29,1%, гастродуоденит – у 20,8% пациентов, а аллергическим кожным синдромом страдали 16,6% человек. Во второй группе холангиохолестит наблюдался у 63,3% человек, холангиогепатит – у 46,6%, панкреатит – у 30,0% больных, гастродуоденит – у 26,6%, аллергический кожный синдром – у 20,0%. Клинические синдромы были сопоставимы до лечения и встречались с одинаковой частотой ($p \geq 0,05$). Как видно из табл. 1, после специфического лечения во второй группе астеновегетативный синдром встречался чаще (63,3%) в сопоставлении с первой группой (20,0%, $p < 0,05$). Диспепсические явления в виде тошноты наиболее часто встречались во второй группе (37,5%) в сравнении с первой группой (13,3%, $p < 0,05$).

Таблица 1

Резидуальные явления у пациентов с хроническим описторхозом после лечения альбендазолом и празиквантелом

Резидуальные явления после антипаразитарного лечения	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантел (n=32)
Астеновегетативный синдром, %	20,0	63,3*
Тошнота, %	13,3	37,5*
Боли в околопупочной области, %	6,7	–
Боли в эпигастриальной области, %	–	12,5
Боли и тяжесть в правом подреберье, %	–	18,7*
Жидкий стул, %	–	6,25

Примечание. * $p < 0,05$ – уровень достоверности различий между группами.

У пациентов, принимавших празиквантел, отмечались боли и тяжесть в правом подреберье (18,7%, $p < 0,05$). Сразу после лечения пациентов обеих групп проведён качественный анализ определения яиц в кале и дуоденальном содержимом. Наличия яиц *Opisthorchis felinus* не было зафиксировано как у пациентов, лечившихся альбендазолом, так и принимавших празиквантел. У пациентов I группы через 4 месяца диспансерного

наблюдения сохранялась клиническая симптоматика в виде: общей слабости (20,0%), головокружения (16,6%), тошноты (16,6%), изжоги (3,3%) и у 6,7% в кале повторно выявлены яйца *Opisthorchis felinus*.

У пациентов II группы наиболее значимыми резидуальными явлениями были: общая слабость (31,2%), изжога (18,7%) ($p<0,05$), тяжесть в правом подреберье (15,6%), у 12,5% пациентов повторно выявлялись яйца *Opisthorchis felinus* (табл. 2).

Таблица 2
Резидуальные явления через 4 месяца после антипаразитарного лечения у пациентов с хроническим описторхозом

Резидуальные явления	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантел (n=32)
Общая слабость, %	20,0	31,2
Головокружение, %	16,6	6,25
Тошнота, %	16,6	9,3
Изжога, %	3,3	18,7*
Тяжесть в правом подреберье, %	6,7	15,6
Яйца <i>Opisthorchis felinus</i> , %	6,7	12,5

* $p<0,05$ – уровень достоверности различий между группами.

Через 12 месяцев диспансерного наблюдения у пациентов первой группы сохранялись резидуальные явления в виде: общей слабости и тяжести в правом подреберье (6,7%), а также изжоги (10,0%). У пациентов второй группы в клинической картине оставались: общая слабость (31,2 %) ($p<0,05$), вздутие живота (12,5%) и боли в эпигастриальной области (6,25%) в результате нарушения диеты. В первой группе после трёхкратной копроовоскопии с интервалом в 7 дней, а также после однократной билиовоскопии яйца *Opisthorchis felinus* выявлены не были, во второй группе сохранялась положительная копроовоскопия у 12,5% пациентов (табл. 3).

Таблица 3
Резидуальные явления, произошедшие через 12 месяцев после антипаразитарного лечения у пациентов с хроническим описторхозом

Резидуальные явления	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантел (n=32)
Общая слабость, %	6,7	31,2*
Тяжесть в правом подреберье, %	6,7	–
Изжога, %	10,0	6,25
Вздутие живота, %	3,3	12,5
Боли в эпигастриальной области, %	–	6,25
Яйца <i>Opisthorchis felinus</i> , %	–	12,5

* $p<0,05$ – уровень достоверности различий между группами.

Клинический эффект альбендазола заключался в трехкратном снижении частоты (20% против 63%, $\chi^2=4,2$, $p=0,04$) и уменьшении продолжительности астеновегетативного синдрома до трех месяцев ($\chi^2=4,5$, $p=0,03$) при урежении диспепсических проявлений (13,3% против 37,5%, $\chi^2=3,9$, $p=0,04$) в сравнении с группой пациентов, получавших празикван-

тел. Отмечена и паразитологическая эффективность препарата альбендазол.

Элиминация паразитов не всегда приводит к полному клиническому выздоровлению человека, а дисбаланс в иммунной системе сохраняется на долгий срок после избавления от инвазии [17, 18]. Наше исследование выявило, что иммунная перестройка при хроническом описторхозе проявлялась: лимфоцитозом ($2,22\pm0,26\times10^9/\text{л}$), моноцитозом ($0,56\pm0,08\times10^9/\text{л}$), эозинофилией ($0,30\pm0,06\times10^9/\text{л}$), гипериммуноглобулинемией (Ig M $1,81\pm0,57$ г/л, Ig G $15,1\pm1,61$ г/л и ЦИК $95,7\pm3,99$ ЕД/л) на фоне снижения CD3⁺-клеток ($1,22\pm0,05\times10^9/\text{л}$) и НСТ-теста ($15,1\pm2,04\%$).

На фоне приема альбендазола показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета не отличались от нормативных данных ($p\geq0,05$) за исключением уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), который оставался повышенным ($82,1\pm2,98$ ЕД/л, $p=0,03$), сохранялся низким резерв кислород-зависимого киллинга ($22,7\pm2,43\%$ в сравнении с группой здоровых доноров, $p=0,01$).

У больных второй группы после лечения празиквантелом отмечалась эозинофилия ($0,42\pm0,07\times10^9/\text{л}$, $p=0,02$) в сравнении с больными первой группы ($p=0,03$). Также в этой группе сохранялся повышенный уровень Ig M ($1,82\pm0,11$ г/л, $p=0,04$), Ig G ($16,1\pm1,77$ г/л, $p=0,02$) и высокий уровень ЦИК ($102,4\pm4,27$ ЕД/л, $p=0,02$) в сопоставлении с первой группой. В клеточном звене иммунитета сохранялась лимфопения за счет CD 4⁺-, CD 8⁺-клеток в сопоставлении с показателями здоровых лиц ($p\leq0,05$). В фагоцитарном звене иммунитета наименьший уровень НСТ-теста выявлялся во второй группе после лечения празиквантелом в сопоставлении с показателями первой группы ($14,2\pm2,31\%$ против $22,7\pm2,43$, $p=0,047$) (табл. 4). Следует отметить, что эффективность классических методов лечения составляет 64-80%, однако хронический описторхоз может часто рецидивировать и требовать повторного лечения [3,5]. При благоприятном внешнем клиническом состоянии хронический описторхоз может вызывать изменения соматических физиологических реакций, в том числе иммунного статуса, иногда сопровождается онкологической и ядерно-патологической трансформациями клеток [10-13]. Учитывая выявленные изменения иммунного статуса при хроническом описторхозе, имеющиеся публикации Н.Д. Ющука с соавт., 2007 и Е. Abate et al., 2015 об опыте применения противопаразитарного

и противопроtozoйного средств из группы бензимидазолов и влиянии на показатели иммунной реактивности при эхинококкозе, и клонорхозе, выражавшиеся в стабилизации

показателей гуморального и Т-клеточного иммунитета, в качестве альтернативной терапии нами использовался саноксал (МНН альбендазол).

Таблица 4

Иммунологическая картина у больных с хронической формой описторхоза (до и после антипаразитарного лечения)

Показатель, $\times 10^9/\text{л}$	До лечения, $M \pm \sigma$		После лечения, $M \pm \sigma$		Здоровые люди, $M \pm \sigma$ (n=20)
	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантел (n=32)	I группа: альбендазол (n=30)	II группа: празиквантел (n=32)	
Лейкоциты	7,44 $\pm$ 0,53	7,40 $\pm$ 0,46	7,39 $\pm$ 0,49	7,46 $\pm$ 0,57	7,50 $\pm$ 0,54
Лимфоциты	2,22 $\pm$ 0,26	2,35 $\pm$ 0,34	2,29 $\pm$ 0,24	2,19 $\pm$ 0,33	2,41 $\pm$ 0,23
Моноциты	0,54 $\pm$ 0,07	0,56 $\pm$ 0,08	0,45 $\pm$ 0,09	0,54 $\pm$ 0,07	0,58 $\pm$ 0,04
Гранулоциты	4,46 $\pm$ 1,23	4,23 $\pm$ 1,21	4,33 $\pm$ 1,25	4,31 $\pm$ 1,18	4,21 $\pm$ 0,98
Эозинофилы	0,22 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,06	0,32 $\pm$ 0,04	0,42 $\pm$ 0,07 ^{*1/2}	0,29 $\pm$ 0,02
Ig M, г/л	1,81 $\pm$ 0,57 ^{*1}	1,77 $\pm$ 0,59 ^{*1}	1,25 $\pm$ 0,09	1,82 $\pm$ 0,11 ^{*1/2}	1,24 $\pm$ 0,09
Ig G, г/л	14,8 $\pm$ 1,65 ^{*1}	15,1 $\pm$ 1,61 ^{*1}	13,5 $\pm$ 1,69	16,1 $\pm$ 1,77 ^{*1}	12,9 $\pm$ 1,02
Ig E общ., МЕ/мл	69,1 $\pm$ 3,34	75,4 $\pm$ 3,39	72,8 $\pm$ 3,88	70,5 $\pm$ 3,71	73,2 $\pm$ 3,94
ЦИК, Ед.	95,7 $\pm$ 3,99 ^{*1}	91,4 $\pm$ 3,17 ^{*1}	82,1 $\pm$ 2,98 ^{*1}	102,4 $\pm$ 4,27 ^{*1/2}	54,2 $\pm$ 3,11
(CD19+)	0,21 $\pm$ 0,04	0,24 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,04 ^{*1}	0,27 $\pm$ 0,02
(CD3+)	1,26 $\pm$ 0,05	1,22 $\pm$ 0,05	1,27 $\pm$ 0,07	1,28 $\pm$ 0,06	1,24 $\pm$ 0,13
(CD4+)	0,58 $\pm$ 0,05	0,59 $\pm$ 0,06	0,65 $\pm$ 0,04	0,51 $\pm$ 0,03 ^{*1}	0,76 $\pm$ 0,19
(CD8+)	0,51 $\pm$ 0,02 ^{*1}	0,49 $\pm$ 0,02 ^{*1}	0,55 $\pm$ 0,03	0,53 $\pm$ 0,03 ^{*1}	0,59 $\pm$ 0,11
ИРИ	1,13 $\pm$ 0,19 ^{*1}	1,20 $\pm$ 0,21 ^{*1}	1,18 $\pm$ 0,19 ^{*1}	0,96 $\pm$ 0,16 ^{*1/2}	1,46 $\pm$ 0,65
NK-клетки	0,30 $\pm$ 0,02	0,32 $\pm$ 0,02	0,31 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,07 ^{*1}	0,28 $\pm$ 0,04
НСТ стим., %	18,7 $\pm$ 2,21 ^{*1}	15,1 $\pm$ 2,04 ^{*1}	22,7 $\pm$ 2,43 ^{*1}	14,2 $\pm$ 2,31 ^{*1/2}	28,1 $\pm$ 2,78
БАЛ, %	56,5 $\pm$ 3,24 ^{*1}	54,1 $\pm$ 3,14 ^{*1}	48,1 $\pm$ 3,41	59,3 $\pm$ 4,03 ^{*1/2}	46,7 $\pm$ 3,34
ПАМ, %	70,4 $\pm$ 2,81 ^{*1}	67,2 $\pm$ 2,33 ^{*1}	62,1 $\pm$ 2,98	69,7 $\pm$ 4,11 ^{*1}	57,4 $\pm$ 3,97
ПАН, %	85,5 $\pm$ 3,15	87,2 $\pm$ 3,65	87,5 $\pm$ 4,02	81,4 $\pm$ 4,44	83,1 $\pm$ 4,59

Примечание. *¹ уровень достоверности различий с группой здоровых лиц; *² $p < 0,05$ уровень достоверности различий между показателями первой и второй групп после антипаразитарного лечения; ИРИ – иммунорегуляторный индекс; БАЛ – бактерицидная активность лейкоцитов; ПАМ – поглотительная активность моноцитов; ПАН – поглотительная активность нейтрофилов

Таким образом, в ходе исследования у наших пациентов использование альбендазола обеспечивало формирование полноценного фагоцитарного (бактерицидная активность лейкоцитов (48,1 $\pm$ 3,41; $p < 0,05$)) и поглотительная активность моноцитов (62,1 $\pm$ 2,98; $p < 0,05$)) и клеточно-опосредованного ответа (цитотоксические лимфоциты (0,55 $\pm$ 0,03; $p < 0,05$)) на антигенное воздействие *Opisthorchis felinus*, приво-

дящее к нормализации иммунной картины у пациентов с хронической формой описторхоза.

Выводы

Установлена клинико-иммунологическая эффективность альбендазола в лечении описторхозной инвазии: назначение препарата приводит к паразитологическому выздоровлению, купированию симптомов и нормализации показателей иммунного статуса.

Сведения об авторах статьи:

Солдатов Дмитрий Анатольевич – ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: kafdrdi@gmail.com.

Хаманова Юлия Борисовна – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: yngi@inbox.ru.

Сабитов Алей Усманович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: kafdrdi@gmail.com.

Шарова Анна Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: sharova1977@mail.ru

Холманских Марина Владимировна – главный внештатный инфекционист Свердловской области, адрес: 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: kafdrdi@gmail.com.

Бацкалевич Наталия Александровна – к.м.н., заместитель главного врача по инфекционной службе ГАУЗ СО «ГКБ № 40» Адрес: 620043, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская 189/8. E-mail: fpkinf23@gmail.com.

Гильмутдинова Лира Талгатовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации, физической терапии и спортивной медицины с курсом ИДПО, директор НИИ восстановительной медицины и курортологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gilmutdinova23@mail.ru.

Тутельян Алексей Викторович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: bio-tav@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2706-6689.

Хасанова Гузель Миргасимовна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gmhasanova@bashgmu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Афтаева, Л. Н. Описторхоз в аспекте тяжелых осложнений / Л. Н. Афтаева, В. Л. Мельников, М. В. Никольская // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2018. – №4(48). – С. 160-172.
- Белов, Г. Ф. О клинической классификации описторхоза / Г. Ф. Белов, Ф. А. Фейгинова // Вопросы клинической и экспериментальной гастроэнтерологии. – Новосибирск, 1969. – Т. 46. – С. 289-292.

3. Белозёров, Е. С. Описторхоз / Е. С. Белозёров, Е. П. Шувалова. – Л.: Медицина, 1981. – 128 с.
4. Озеретковская, Н. Н. Хронический описторхоз / Н. Н. Озеретковская, В. Г. Бычков, Н. И. Скарёнов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1985. – №5. – С. 3-11.
5. Описторхоз у взрослых: Национальные клинические рекомендации / И. В. Шестакова, И. В. Малов, В. Г. Кузнецова [и др.]. – М.: Федеральная медицинская электронная библиотека, 2014. – 54 с.
6. Кузнецова, В. Г. Описторхоз в клинической практике врача-инфекциониста / В. Г. Кузнецова, Е. И. Краснова, Н. Г. Патурина // Лечащий врач. – 2013. – №6. – С. 74.
7. Карбышева, Н.В. Описторхозная инвазия – предиктор органной патологии / Н. В. Карбышева, М. А. Никулина, И. Н. Киушкина // Журнал инфекционной патологии. – 2011. – Т. 18, №3-4. – С. 47-50.
8. Клинические маски паразитарных болезней / Н. И. Тумольская, Н. Ю. Голованова, М. В. Мазманиян, В. Д. Завойкин // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2014. – №1(6). – С. 17-27.
9. Wammes, L. J. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations / L. J. Wammes, H. Mpairwe, A. M. Elliott, M. Yazdanbakhsh. – DOI 10.1016/S1473-3099 (14)70771-6 // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14, №11. – P. 1150-1162.
10. Opisthorchiasis-Induced Cholangiocarcinoma: How Innate Immunity May Cause Cancer / S.W. Edwards, E.M. Spofford, C. Price [et al.] // Adv. Parasitol. – 2018. – Vol. 101. – P. 149-176.
11. Liver Fluke-Associated Biliary Tract Cancer / P. Prueksapanich, P. Piyachaturawat, P. Aumpansub [et al.] // Gut Liver. – 2018. – Vol. 12, №3. – P. 236-245.
12. Opisthorchiasis with proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) polymorphisms influence risk of intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand: a nested case-control study / S. Promthet, N. Songserm, S. Woradet [et al.]. – DOI 10.1186/s12885-018-4751-5. – Text: electronic // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18, №1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4751-5> (accessed 10.03.2023).
13. Yongvanit, P. Risk biomarkers for assessment and chemoprevention of liver fluke-associated cholangiocarcinoma / P. Yongvanit, S. Pinlaor, W. Loilome // HBPD Int. – 2014. – Vol. 21, №5. – P. 309-315.
14. Шорманов, В. К. Определение альбендазола в условиях химико-токсикологического анализа / В. К. Шорманов, Д. П. Щербаков // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, №3. – С. 44-50.
15. Chai, J. Y. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and AntiCancer Agents: an Update / J. Y. Chai, B. K. Jung, S. J. Hong. – Text: electronic // Korean J. Parasitol. – 2021. – Vol. 59, №3. – P. 189-225. – URL: <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.3.189> (accessed 10.03.2023).
16. Трёматоды печени: алгоритм диагностики и лечения. Анализ собственных наблюдений и обзор литературы / А. М. Бронштейн, М. С. Максимова, Л. В. Федянина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – Т. 24, №1. – С. 43-48.
17. Взаимосвязи биохимических и иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом / И. В. Бакштановская, К. Б. Степанова, Г. А. Кальгина, Т. Ф. Степанова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2018. – №2. – С. 13-19.
18. Москаленко, О. Л. Изменения иммунологических показателей у больных хроническим описторхозом с клиникой поражения гепатобилиарной системы / О. Л. Москаленко, Л. А. Филимонова, Р. А. Яскевич // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, №5-2. – С. 90-94.

REFERENCES

1. Aftaeva L. N., Mel'nikov V. L., Nikol'skaya M. V. Opisthorchiasis in aspect of aftereffects of illness. University proceedings. Volga region. Medical sciences. 2018; 4(48):160-172. (In Russ).
2. Belov G. F., Feiginova F. A. O klinicheskoi klassifikatsii opistorkhoza (On the clinical classification of opisthorchiasis). Voprosy klinicheskoi i eksperimental'noi gastroenterologii. Novosibirsk, 1969;46:289-292. (In Russ).
3. Belozarov, E. S. (Opistorkhoz) / E. S. Belozarov, E. P. Shuvalova. – Leningrad: Meditsina, 1981. – 128 s. (In Russ).
4. Ozeretkovskaya, N. N. (Khronicheskii opistorkhoz) / N. N. Ozeretkovskaya, V. G. Bychkov, N. I. Skarednov // Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. – 1985. – №5. – S. 3-11. (In Russ).
5. Pozdnyakova L.L. Opisthorchiasis in adults: clinical recommendations. [Opistorkhoz u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii]. Novosibirsk, 2014; 53 p. (In Russ).
6. Kuznetsova V. G., Krasnova E. I., Paturina N. G. Opisthorchiasis in the clinical practice of doctor-infectionist. Lechashhiy vrach [Attending Physician], 2013, no. 6, pp. 74. (In Russ).
7. Karbysheva N.V., Nikulina M.A., Kiushkina I.N. Opisthorchiasis invasion - a predictor of organ pathology. Zhurnal infektsionnoy patologii. 2011; 18 (3-4): 47-50. (in Russ).
8. Tumul'skaya N.I., Golovanova N.Yu., Mazmany M.V., Zavoykin V.D. The clinical masks of parasitic diseases. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2014; (1): 17-27. (in Russ).
9. Wammes, L. J. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations / L. J. Wammes, H. Mpairwe, A. M. Elliott, M. Yazdanbakhsh. – DOI 10.1016/S1473-3099 (14)70771-6 // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14, №11. – P. 1150-1162.
10. Opisthorchiasis-Induced Cholangiocarcinoma: How Innate Immunity May Cause Cancer / S.W. Edwards, E.M. Spofford, C. Price [et al.] // Adv. Parasitol. – 2018. – Vol. 101. – P. 149-176.
11. Liver Fluke-Associated Biliary Tract Cancer / P. Prueksapanich, P. Piyachaturawat, P. Aumpansub [et al.] // Gut Liver. – 2018. – Vol. 12, №3. – P. 236-245.
12. Opisthorchiasis with proinflammatory cytokines (IL-1 β and TNF- α) polymorphisms influence risk of intrahepatic cholangiocarcinoma in Thailand: a nested case-control study / S. Promthet, N. Songserm, S. Woradet [et al.]. – DOI 10.1186/s12885-018-4751-5. – Text: electronic // BMC Cancer. – 2018. – Vol. 18, №1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4751-5> (accessed 10.03.2023).
13. Yongvanit, P. Risk biomarkers for assessment and chemoprevention of liver fluke-associated cholangiocarcinoma / P. Yongvanit, S. Pinlaor, W. Loilome // HBPD Int. – 2014. – Vol. 21, №5. – P. 309-315.
14. Shormanov V.K., Shcherbakov D.P. Albendazole identification in terms of chemical-toxicological analysis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (3): 44-50. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).44-50. (In Russ).
15. Chai, J. Y. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and AntiCancer Agents: an Update / J. Y. Chai, B. K. Jung, S. J. Hong. – Text: electronic // Korean J. Parasitol. – 2021. – Vol. 59, №3. – P. 189-225. – URL: <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.3.189> (accessed 10.03.2023).
16. Bronstein A.M., Maximova M.S., Fedyanina L.V., Burova S.V., Malyshev N.A., Lashin V.Ya., Sokolova L.V., Davidova I.V. Liver flukes: algorithm of diagnosis and treatment. Analysis of cases and review. – Epidemiologiya i infektsionnye Bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases). – 2019. 24(1). S. 43-48. (In Russ).
17. Baksthanovskaya I.V., Stepanova K.B., Kalgina G.A., Stepanova T.F. Relationships between biochemical parametrs in patients chronic opistorkchiasis. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni = Medical Parasitology and Parasitic Diseases, 2018, no. 1, pp. 13-19. (In Russ.).
18. Moskalenko O.L., Filimonova L.A., Yaskevich R.A. Changes of immunological indices in patients with chronic opisthorchiasis with the clinic of lesions of the hepatobiliary system. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2019, vol. 11, no. 5-2, pp. 90-94. (In Russ.) doi: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-90-94.