

ОБЗОРЫ

УДК 616.995.122-07-36

О.А. Байкова, Н.Н. Николаева, Е.Г. Грищенко, Л.В. Николаева

ТРЕМАТОДОЗЫ ПЕЧЕНИ – ОПИСТОРХОЗ И КЛОНОРХОЗ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия**

В статье освещены актуальность проблемы трематодозов печени (описторхоза и клонорхоза) и принципы их диагностики с позиции клинициста. Возбудители данных заболеваний являются канцерогенами I группы, способствуют развитию холангиокарциномы и желчнокаменной болезни. Из методов диагностики в мировой клинической практике базовым является копроовоскопия, иммунологический метод рассматривается как дополнение к паразитологическому обследованию, молекулярно-генетический оценивается как наиболее перспективный.

Ключевые слова: описторхоз, клонорхоз, холангиокарцинома и желчнокаменная болезнь, копроовоскопия, иммунологическая и молекулярно-генетическая диагностика

LIVER TREMATODE INFECTION – OPISTHORCHIASIS AND CLONORCHIASIS: ACTUAL PROBLEMS AND PRINCIPLES OF DIAGNOSIS IN MODERN CLINICAL PRACTICE (REVIEW OF LITERATURE)

O.A. Baykova, N.N. Nikolaeva, E.G. Grishchenko, L.V. Nikolaeva

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

The article highlights the importance of the problem of endemic liver trematode infection (opisthorchiasis and clonorchiasis) and the principles of their diagnosis from the perspective of the clinician. Closely related pathogens (Opisthorchis felineus, Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis) of these diseases are group I carcinogens, promoting the development of cholangiocarcinoma of the liver, gallstones, pancreatitis and gastroduodenitis. Specific and early diagnosis of opisthorchiasis in humans is crucial for an appropriate and timely treatment. The basic method of diagnostics in the world clinical practice is a detection of eggs in fecal samples. Once a fecal sample is available, the modified formalin-ether sedimentation technique, the modified thick Kato smear and with Kato – Katz are used. As a single examination does not necessarily provide diagnostic certainty, repeated examinations are necessary to improve diagnostic sensitivity. Immunoassay is considered as an addition to parasitological examination. The ELISA shows the best performance among the serological tests. Molecular-genetic method (PCR and Loop mediated isothermal amplification (LAMP) is ranked as the most promising. Due to their high specificity, such molecular diagnostic tests are likely to play an increasingly significant role in anthelmintic drug efficacy evaluations, the rigorous monitoring of reinfection patterns, and to investigate changes in the endemic range of the liver flukes.

Key words: opisthorchiasis, clonorchiasis, cholangiocarcinoma, cholecystolithiasis, detection eggs in fecal samples, immunological and molecular methods

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эндемические трематодозы печени (описторхоз и клонорхоз) представляют на сегодняшний день серьёзную клиническую проблему. Это связано с высокой распространённостью данной патологии, выраженными иммунными нарушениями в организме, которые вызывает паразитарная инвазия. Хронический описторхоз (клонорхоз) способствует формированию желчнокаменной болезни (ЖКБ) и холангиокарциномы (ХКН), является причиной тяжёлых рецидивирующих панкреатитов и эрозивных гастродуоденитов.

Близкородственные возбудители описторхоза и клонорхоза относятся к одному семейству *Opisthorchiidae* и роду *Opisthorchis*: *Opisthorchis felineus*

(*O. felineus*), *Opisthorchis viverrini* (*O. viverrini*), *Clonorchis* (синоним: *Opisthorchis*) *sinensis* (*C. sinensis*), близки генетически [1], морфологически отличаются друг от друга, в основном, формой и положением семенников и желточников [30], вызывают идентичные поражения гепатобилиарной системы и панкреатодуоденальной области. Заражение человека происходит при употреблении в пищу инвазированной речной рыбы семейства карповых (лещ, карась и др.).

Самым крупным эндемичным регионом *O. felineus* в мире является Обь-Иртышский бассейн. Так, заболеваемость описторхозом в некоторых регионах Томской области достигает 2625,0 на 100 тыс. населения. В Красноярском крае описторхоз регистрируется в 57 административных территориях, однако

самый высокий уровень заболеваемости (от 63,2 до 70,6 %) приходится на регионы края, расположенные в бассейне реки Чудым – правого притока Оби [9]. В 1982 г. в бассейне р. Бирюсы (приток р. Ангары) был обнаружен местный очаг *O. felineus*, и зафиксированы случаи заболевания описторхозом среди жителей Тайшетского района Иркутской области, проживающих близ р. Бирюсы [4]. В связи с этим, вызывают интерес недавние эпидемиологические исследования по сравнительному изучению видовой принадлежности моллюсков из водоёмов бассейна р. Бирюса Иркутской области и водоёмов Новосибирской области [13]. Таким образом, сегодня поднимается проблема описторхоза в Иркутской области, требующая дальнейшего пристального внимания учёных и клиницистов. Очаги *O. felineus* зарегистрированы также на территории Волго-Камского бассейна, бассейнов рек Днепр, Дон, Северная Двина, в Италии (озеро Больсена) [50] и в Германии [1].

Эндемичными регионами по клонорхозу (*C. sinensis*) являются южная часть Китая, Корея, Япония, Северный Вьетнам, Дальний Восток России (бассейн р. Амур); *O. viverrini* – эндемик бассейна р. Нижний Меконг: Таиланд, Лаос, Камбоджа, Южный Вьетнам [16].

Характерные для сегодняшнего времени миграция населения и развитие туризма в страны Восточной и Юго-Восточной Азии способствуют распространению описторхоза далеко за пределы эндемических очагов, а также появлению проблемы заражения нехарактерными для России «азиатскими» печёночными сосальщиками – *O. viverrini* и *C. sinensis*.

Самым неблагоприятным исходом длительного инфицирования описторхидами является развитие ХКН. Международным агентством по изучению рака *O. viverrini* и *C. sinensis* классифицированы как канцерогены I группы [7, 26]. *O. viverrini* является одной из основных причин ХКН в Таиланде. Так, провинция Кхонкэн на северо-востоке Таиланда имеет самый высокий показатель распространённости инфекции *O. viverrini* и самый высокий уровень заболеваемости ХКН в мире [42]. Экспериментальных данных по изучению канцерогенности *O. felineus* пока недостаточно [7, 26], хотя есть сведения о его большей патогенности по сравнению с *O. viverrini* и *C. sinensis* [8]. Обсуждается возможная роль описторхоза как промотора гастроинтестинального канцерогенеза [2].

Описторхоз и клонорхоз способствуют развитию ЖКБ. Яйца паразитов в желчи склонны к агрегации, образовавшиеся скопления яиц оборачиваются слизью и гранулами билирубината, становясь ядром камней [40]. При этом наиболее характерно образование смешанных и пигментных конкрементов. Активация пигментного литогенеза обусловлена тенденцией к деконъюгации прямого билирубина в условиях хронического паразитарного воспаления в желчных протоках, что проявляется повышением уровня непрямого билирубина в печёночной и пузырной желчи [5].

Актуальность проблемы трематодозов печени (описторхоза и клонорхоза) диктуют необходимость эффективных методов их выявления. Между тем,

диагностика данной патологии остаётся сложной и уязвимой, являясь на сегодняшний день серьёзной проблемой клинической практики.

ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ОПИСТОРХИДОЗА (ОПИСТОРХОЗА, КЛОНОРХОЗА)

Достоверным критерием наличия описторхозной инвазии является нахождение яиц паразитов в желчи или кале больного. В дополнение к паразитологическому обследованию применяются иммунологические методы обследования. Большие перспективы открывает молекулярно-генетическая диагностика описторхозов.

Возможно определение в кале взрослых особей паразитов [20], в том числе мёртвых, после проведения дегельментизации [30]. Описаны случаи обнаружения живых особей *C. sinensis* во время проведения ретроградной холангиопанкреатографии (РХПГ) больным с билиарной обструкцией, причиной которой были скопления паразитов в двенадцатиперстной кишке (ДПК) и холедохе [27, 38]. Однако подобные случаи в клинике являются исключительными.

КОПРООВОСКОПИЯ (КОС)

КОС (определение яиц паразита в кале) на сегодняшний день, при эпидемиологических обследованиях и в клинической практике, является основным (базовым) методом лабораторной диагностики описторхозной инвазии (*O. felineus*, *O. viverrini*, *C. sinensis*) во всех странах мира, где она встречается, в том числе и в результате миграции населения: Италия [17], Швейцария [39], Нидерланды [50], Норвегия [27], Греция [47], Корея, Китай, Таиланд, Лаос, Вьетнам, Камбоджа [28, 36, 20]. По крайней мере, диагностический алгоритм начинается именно с копроовоскопии.

Факультетом тропической медицины университета Махидол (Таиланд) в 1950 г. была разработана и принята национальная программа по контролю за описторхозом (*O. viverrini*) [28]. Программа включает в себя три направления: паразитологический анализ кала, лечение инвазированных празиквантелом и просветительская работа по профилактике заболевания (обработка рыбы и т.д.). Таким образом, с 50-х годов и по настоящий день КОС является базовой методикой в диагностике описторхоза в странах Юго-Восточной Азии.

В России, в Красноярском крае в частности, также произошло смещение акцента с дуоденального зондирования на исследование кала для диагностики описторхоза. Однако КОС небезупречна и возможности её ограничены в силу следующих объективных причин. Паразитологическое подтверждение диагноза становится возможным не ранее, чем через 4–12 недель после заражения, т.е. к тому моменту, когда личинка (метацеркарий) превращается в половозрелую особь и начинает откладывать яйца [50, 24]. Отсутствие яиц в кале заражённых больных может быть обусловлено циклической продукцией гельминтов, неравномерным распределением яиц по содержимому толстой кишки [40]. Низкая интенсивность инвазии (количество яиц на 1 грамм фекалий) значительно снижает вероятность обнаружения яиц

в кале [26, 31]. У пациентов с билиарной обструкцией яйца паразитов в кале не могут быть обнаружены [26, 31]. Небольшой размер яиц описторхов (*O. felinus* 22–32 × 10⁻¹⁹ мкм; *C. sinensis* 27–35 × 12⁻¹⁹ мкм) [6, 26] создаёт трудности при микроскопии образца фекалий. Наличие сочетанной инвазии (микст-инвазии) в связи с часто встречающимся в эндемических очагах одновременным поражением рыбы трематодами разных видов (паразитоценоз) (*O. felinus* и *Metorchis bilis* в Обь-Иртышском регионе [1, 8], *O. viverrini* и *Haplorchis taichui* в Северном Таиланде и в эндемичных районах Лаоса [20], сосуществование *O. viverrini* и *C. sinensis* в Таиланде, Лаосе, Вьетнаме и Камбодже [16]) затрудняет видовую идентификацию яиц в связи с их морфологической схожестью [1, 30], что является поводом для применения дополнительных диагностических методик (например, молекулярно-генетических). Аномальные или деформированные яйца (с отсутствием узнаваемой «крышечки») могут быть обнаружены в фекалиях из-за неправильного созревания, что также создаёт трудности в их идентификации [30]. Эффективность КОС зависит от соблюдения правил отбора проб, доставки их в лабораторию, хранения и сбора в консервант [6], а также от опыта, добросовестности и терпения лаборанта [26, 50]. Вероятность обнаружения яиц описторхов в кале зависит от выбора метода анализа кала.

Для диагностики описторхоза (клонорхоза) ведущими являются методы исследования кала по Като и Миура (микроскопия толстого мазка под целлофаном), Като – Кац (количественная модификация метода Като) с выделением легкой (1–500 яиц в 1 г кала), средней (501–999 в 1 г кала), тяжёлой (1000–1999 в 1 г кала), очень тяжёлой (≥ 2000 яиц в 1 г кала) степени интенсивности инвазии [20] и формалин-эфирного осаждения (ФЭО) (седиментации) [30, 39]. В последние годы используется модифицированный метод седиментации с применением одноразовых концентраторов «PARASEP», особенностью которых являются маленькие размеры ячеек сетки фильтра – 425 мкм, что позволяет попасть в отфильтрованный осадок яйцам небольших размеров (в других концентраторах размер пор фильтра составляет от 600 до 2000 мкм) [32]. Насколько фильтры «PARASEP» предпочтительны именно для диагностики описторхоза, требует дальнейшего наблюдения. Методы флотации (Фюллеборна, Калантарян) неэффективны для выявления яиц трематод [6].

КОС по методу Като – Кац широко применяется в странах Восточной и Юго-Восточной Азии [20, 36]. Его преимуществом является простота и доступность. Неслучайно ВОЗ рекомендует метод Като – Кац в качестве стандартного метода диагностики кишечного шистосомоза. Чувствительность методики при низкой степени инвазии ниже, по сравнению с ФЭО, однако её эффективность значительно возрастает с увеличением для исследования количества образцов кала и числа мазков из каждого образца [22]. В Италии для паразитологического подтверждения диагноза описторхоза (*O. felinus*) часто применяется метод ФЭО [26]. Так, во время вспышек острого описторхоза (август и октябрь-ноябрь 2007 г.) в результате

употребления маринованного рыбного филе линия из озера Больсена (провинция Витербо в Италии) для верификации диагноза применялось ФЭО [17].

Для повышения эффективности КОС рекомендуется исследование двух-четырёх образцов кала в течение последующих двух-четырёх дней или с интервалом в 2–4 дня, с микроскопией до двух и более мазков из каждого образца. Если результаты анализов являются отрицательными, повторить КОС через несколько недель [20, 50]. Таким образом, чем больше проб кала и мазков из них исследуется, тем больше вероятность определения яиц. На территориях со средним и низким уровнем инвазированности населения описторхидами целесообразна комбинация методов: дву- или трехкратное исследование кала двумя методами (по Като – Миура и методом седиментации). Комбинация методик, Като и ФЭО, рекомендуется также для контроля эффективности терапии [39], который осуществляется через 3–4 месяца после проведённого курса лечения. Наш практический опыт свидетельствует, что врачи клиницисты зачастую не задумываются над тем, каким методом осуществляется КОС, отстраняя себя от такого важного этапа диагностического пути, отдавая выбор методики полностью на откуп лаборатории, тем самым лишая себя возможности критически оценить полученный результат.

ДУОДЕНАЛЬНОЕ ЗОНДИРОВАНИЕ (ДЗ)

В настоящее время диагностика паразитарных заболеваний вытеснила другие возможности методики ДЗ: оценку моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, изучение химизма желчи (определение индексов литогенности). В широкой клинической практике применяется ДЗ с выделением трёх фракций: порции «А» (дуоденальной), порции «В» (пузырной), порции «С» (печёночной). Порция «А» исследуется на патогенные простейшие ДПК (лямблии), личинки стронгилоидеса, трихостронгилид, анкилостомид. Порции «В» и «С» более информативны для исследования на яйца трематод. Микроскопируются нативный мазок желчи и её осадок в результате центрифугирования. Исследование желчи на яйца описторхидов эффективно только при центрифугировании [6]. Паразитологическое исследование желчи становится возможным не ранее, чем через 4–12 недель после заражения, трудности морфологической идентификации яиц такие же, как при КОС. Одним из ведущих диагностических центров хронического описторхоза в Красноярском крае является гастроэнтерологическое отделение КГБУЗ «Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона», где активно проводится ДЗ для выявления заболевания [9].

Данных о выполнении ДЗ с целью выявления хронического описторхоза (клонорхоза) в странах Европы, Восточной и Юго-Восточной Азии мы в литературе не встретили. Обнаружено лишь однократное указание в статье норвежских авторов Hurretz-Hauss G. et al. (2014) о том, что диагноз описторхоза выставляется на основании обнаружения яиц паразита в кале или дуоденальном секрете [27]. Однако

ДЗ выполняется в научных целях. Так, отмечается тенденция (страны Бельгия, Германия) к изучению состава и физико-химических характеристик секрета ДПК натошак и после еды с целью получения данных об особенностях кишечной растворимости различных субстанций для фармацевтической промышленности. И для этого проводится ДЗ добровольцам (вводится зонд до связки Трейца) с получением секрета ДПК и дальнейшего его изучения [19, 25].

Между тем, для выявления яиц описторхидов (*S. sinensis*) осуществляется микроскопия желчи и конкрементов из холедоха и желчного пузыря, полученных в результате дренирования холедоха во время РХПГ или в результате холецистэктомии [38, 40]. Результаты исследования Tie Qiao et al. (2013) показали, что самая низкая частота обнаружения яиц *S. sinensis* отмечается в кале (30,7 %), выше – в желчи (44,7 %), и самая высокая – в конкрементах желчного пузыря (69,8 %) ($p < 0,01$) [40]. Подобное соотношение абсолютно совпадает с результатами наших исследований по оценке частоты выявления описторхоза различными методами обследования, согласно которым наиболее высокая частота выявления описторхоза наблюдается при ДЗ и составляет 8,86–20,8 %, при КОС методами седиментации на фильтрах Парасеп – 0,8 % и флотации по Фюллеборну – 0,2 % [9]. Tie Qiao et al. (2013) также отмечают, что в кале обнаруживаются «свежие» яйца паразитов, в желчных конкрементах – «старые», смешанные с гранулами билирубина и затянутые слизью. Предполагается, что основная масса яиц с учётом направления тока желчи из желчных протоков поступает в желчный пузырь, лишь небольшое количество «свежих» яиц поступает из печёночного протока в холедох и попадает в кишечник. Это в какой-то мере объясняет, почему уровень обнаружения яиц в кале ниже, чем в желчи [40].

Следует отметить, что исследование конкрементов желчевыведительной системы на наличие в них яиц описторхов открывает новую веху в диагностике описторхоза (клонорхоза), в патогенезе ЖКБ и в профилактике ХКН.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Несовершенство паразитологической диагностики диктует поиск новых возможностей для выявления описторхидозной инвазии. 1970–1980-е годы – время апробации в клинической практике в России и за рубежом методов иммунологической диагностики клонорхоза и описторхоза, включающей серологические методы: реакция непрямой геммагглютинации (РНГА) и иммуноферментного анализа (ИФА), внутрикожные тесты (ВКТ), определение копроантигена (КАГ) и антител (АТ) к паразиту в слюне и в моче. В качестве внутрикожной пробы на описторхоз используется антиген (АГ), полученный в результате лиофилизации паразита (по аналогии с туберкулиновой пробой). Опубликованные работы по использованию ВКТ на описторхоз (клонорхоз) немногочисленны. Тесты предлагались, как скрининг для выявления клонорхоза и не нашли применения в клинической практике [35]. Методики РНГА и ИФА

близки по своей информативности и имеют высокую диагностическую ценность, преимущественно, при выявлении острых форм описторхоза. Чувствительность их у больных острым описторхозом приближается к 100 %. Роль данных методик в распознавании хронического описторхоза второстепенна, чувствительность их составляет 70 %, и они являются лишь дополнением к паразитологическому обследованию [14, 15, 17].

В очагах описторхоза у коренных жителей наблюдаются низкие показатели серологических реакций вследствие врождённой иммунологической толерантности. Известно, что у них иммунологическая толерантность супрессорного типа развивается ещё в период внутриутробного развития вследствие трансплацентарной передачи АГ описторхов от инвазированной матери плоду. Низкий уровень АТ может быть также связан и с ограниченным поступлением в кровь антигенного материала гельминтов вследствие их просветного паразитирования и возможного связывания АГ гельминтов с секреторными иммуноглобулинами (Ig) [15]. У пришлого населения (рабочие-вахтовики, переселенцы и др.) вследствие отсутствия врождённой невосприимчивости к заражению описторхозом, как правило, регистрируются высокие показатели серологических реакций. При серодиагностике возможно получение ложноотрицательных результатов на фоне иммунодефицитных состояний вследствие сопутствующих хронических заболеваний или индуцированных приёмом медикаментов (антибиотиков, глюкокортикостероидов, химиопрепаратов) [14].

В силу определённых преимуществ перед другими серологическими тестами (возможности использования универсальных реагентов, их высокой стабильности, стандартизации проведения анализа и учёта его результатов) реакция ИФА стала лидирующей серологической иммунологической методикой в диагностике описторхидоза [14]. Научные усилия первых десятилетий 21-го века направлены на поиск возможностей, усиливающих чувствительность и специфичность методики. Одна из ведущих проблем ИФА – наличие перекрёстных реакций с другими паразитозами, что является одной из причин ложноположительных результатов [14, 22, 31]. Поскольку в основе реакции лежит взаимодействие комплекса АГ-АТ, то ведущим направлением поиска возможностей повышения достоверности ИФА является использование в реакции АГ, вызывающих сильный гуморальный иммунный ответ организма. С этой целью первоначально использовались антигенные препараты, полученные из органов и тканей гельминтов в лабораторных условиях – соматические АГ, экскреторно-секреторные АГ. Специфичность реакции зависит от степени очистки таких АГ [3]. Научный и клинический опыт показал, что тест-системы с использованием подобных АГ остаются весьма несовершенными и имеют невысокую чувствительность и недостаточную специфичность. Поэтому следующим подходом в поиске АГ, являющегося сильным иммуногеном, стало использование методов биотехнологии, биоинформатики, генной инженерии и транскрип-

томики для создания рекомбинантных клонированных белков трематод, используемых в качестве АГ в серологических тестах на описторхоз (клонорхоз). Иными словами, клонируется белок, который входит в состав метаболита паразита (рекомбинантный АГ), и в случае его сильной иммуногенности используется в качестве АГ в серологической диагностике (ИФА) описторхоза (клонорхоза) [3, 8, 10, 12]. Так, исследователями Юго-Восточной Азии получены рекомбинантные белки *O. viverrini* и *C. sinensis*: аспарагинил эндопептидаза *O. viverrini* [34], цистеинпротеаза *O. viverrini* [31] и *C. sinensis* [37], катепсин B1 *O. viverrini* [43], клонирован белок секрета *C. sinensis* легумаин, и подтверждена его выраженная иммуногенность при проведении диагностических серологических тестов [29]. Молекулярная биология и генетика *O. viverrini* и *C. sinensis* изучена подробнее, чем *O. felineus*, который все ещё относится к разряду по сути не изученных видов с точки зрения молекулярной биологии и генетики [7, 8]. Недостаточно научных данных о чувствительности и специфичности ИФА к АГ *O. felineus* [26]. Все это существенно затрудняет изобретение специфических ориентированных иммунологических диагностикумов в России. Между тем, в секреторном продукте *O. felineus* учёными Западной Сибири обнаружено наличие мажорных белков, имеющих и у других трематод: вителлин и катепсин F [10], легумаин [12], вызывающие сильный гуморальный иммунный ответ, что является безусловным потенциалом для совершенствования иммунодиагностики описторхоза (*O. felineus*).

Существует зависимость (корреляция) между уровнем IgG крови и интенсивностью паразитарной инвазии [14, 41, 45]. Так, отношение между интенсивностью инвазии *O. viverrini* и уровнем IgG к АГ паразита в сыворотке крови (коэффициент корреляции по Kendall's tau) равно: при наличии < 500 яиц/г, < 1000 яиц/г, > 1000 яиц/г – $0,67 \pm 0,18$, $0,66 \pm 0,20$ и $0,79 \pm 0,17$ соответственно ($P < 0,05$) [41]. Кроме того, уровень сывороточных АТ класса IgG и IgA зависит от выраженности клинических проявлений при инвазии *O. viverrini*, в том числе от выраженности воспалительных изменений в стенке желчного пузыря, и уровень АТ класса IgG выше при развитии ХКН, чем при обычном паразитарном холангите [45]. В связи с чем некоторыми авторами предлагается исследование IgG крови к АГ паразита как индикатора риска ХКН [41]. Существует мнение о том, что на основании динамики уровня IgG возможна оценка эффективности медикаментозного лечения описторхоза [18]. С другой стороны, напротив, отмечено, что у пациентов, получивших терапию празиквантелом, в кале яйца описторхидов не определяются, а АТ в крови продолжают определяться, т.е. приобретённый иммунный ответ к описторхозу остаётся на протяжении длительного периода времени даже после специфического лечения [41], поэтому оценка эффективности противопаразитарной терапии становится невозможной.

Таким образом, метод ИФА не даёт возможности отличить текущую инфекцию от вылеченной [22, 26]. Из-за выраженной перекрёстной реактивности применение ИФА не рекомендуется использовать в

развивающихся странах, где отмечается высокая поражённость другими гельминтами и простейшими [33, 41]. Чувствительность ИФА при определении АТ к АГ *O. viverrini*, *O. felineus* и *C. sinensis* разная. Так, в Корее [33], в Таиланде [43] чувствительность и специфичность ИФА к АГ *C. sinensis* и *O. viverrini* ниже, чем к АГ *O. felineus* в Италии [26]. Разница в показателях информативности метода может быть связана с различием основных характеристик популяций (Азия и Италия): высокая распространённость печёночных и кишечных сосальщиков в Таиланде и отсутствие трематодозной инфекции в большинстве территорий Италии. Низкий иммунный ответ на территории Таиланда и Кореи (в отличие от Италии) может быть связан с адаптацией населения к данной инвазии, в связи с уже упомянутой «иммунологической толерантностью». В Италии описторхоз встречается лишь в некоторых регионах (близь оз. Больсена), в виде вспышек, и поэтому «встреча» с инфекцией сопровождается активным иммунным ответом (по аналогии с пришлым населением и абorigенами в эндемичных регионах). Таким образом, реактивность иммунного ответа зависит не только специфичности АГ, но и от характеристик популяции и её адаптации к данной инвазии.

Согласно имеющимся немногочисленным данным по сравнительной оценке диагностической эффективности специфических Ig к АГ *O. viverrini* в сыворотке крови, слюне и моче, замечено, что чувствительность и специфичность IgG сыворотки крови выше, чем IgG и IgA слюны и IgG мочи. Однако исследование слюны имеет преимущество в лёгкости её забора. Поэтому определение IgG слюны к АГ описторха предлагается для оценки риска заболеваний гепатобилиарной системы и ХКН [41, 45].

Метод определения КАГ простейших и гельминтов базируется на использовании моноклональных АТ, которые распознают продукты выделения паразита, поступившие в кишечник. Методика отличается достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, рекомендуется в случаях отсутствия яиц паразита в кале, при низкой интенсивности инвазии и для оценки эффективности терапии (исчезновение АГ паразита из кала свидетельствует об изгнании самого паразита с помощью химиотерапии) [48]. Если определение IgG в сыворотке крови с помощью ИФА имеет диагностическую ценность лишь в период острой фазы описторхоза, то для диагностики хронической фазы описторхоза предпочтительнее определение КАГ [15]. Высокая стоимость реагентов мешает распространению данного метода исследования в широкой клинической практике.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ

Молекулярно-генетическая диагностика описторхоза (клонорхоза) является в настоящее время одной из наиболее приоритетных и оправданно востребованной. К биомолекулярным методам диагностики описторхозов относятся полимеразно-цепная реакция (ПЦР) с различными её модификациями и петлевая изотермическая амплификация – Loop mediated isothermal amplification (LAMP), обладающие

наибольшей диагностической точностью. В качестве исследуемого материала используется кал. Для ПЦР-диагностики описторхоза (клонорхоза) разные составные генетического материала применяются для тестирования в качестве генетического маркера: транскрибируемые спейсеры ITS1, ITS2, микросателлиты генома, ретротранспозоны, что в значительной мере влияет на чувствительность методики. Так, недавно выделенный ретротранспозон *O. viverrini*, позиционируется как новая альтернатива генетического маркера высокой чувствительности и специфичности для ПЦР диагностики данного паразита [46].

Метод ПЦР обладает высокой специфичностью, но переменной (различной) чувствительностью. В силу своей высокой специфичности ПЦР не даёт перекрёстных реакций [44], и при эпидемиологических исследованиях, и в клинике, используется не только и не столько для постановки первичного диагноза описторхоза, а для идентификации видовой специфичности паразита [16, 17, 36, 40, 44, 50]. В связи с этим применение молекулярно-генетических методик рекомендуется в эндемичных регионах со смешанной трематодозной инфекцией для дифференциальной диагностики различных паразитарных инвазий, когда КОС, в связи с морфологической схожестью яиц различных трематод, не позволяет идентифицировать их видовую специфичность, а также при эпидемиологических исследованиях для оценки уровня и специфики заражённости населения, рыб и животных в различных регионах [16, 17, 46]. Преимуществом ПЦР при эпидемиологических исследованиях является возможность проводить анализы большого количества образцов в одно время [36].

Чувствительность метода зависит от интенсивности инвазии. Так, согласно S. Wongratanacheewin et al. (2002) чувствительность ПЦР при диагностике *O. viverrini* составила 100 %, 68,2 % и 50 % при интенсивности инвазии > 1000, от 200 до 1000, и < 200 яиц в 1 г фекалий соответственно [49]. В то же время, предел обнаружения паразита достаточно высок. Так, уровни выявления инвазии, в зависимости от модификации ПЦР, генетического маркера и вида паразита составляют: для обнаружения *O. viverrini* – 200 яиц в 1 г фекалий или 200 пикограмм (пг) геномной ДНК (т.е. паразитирование лишь одной взрослой особи достаточно для выявления инвазии, т.к. взрослая особь может высвобождать от 50 до 200 яиц на грамм фекалий) [49]; для обнаружения *C. sinensis* – 60 пг геномной ДНК [44], а с использованием наборов TaqMan – 1 пг очищенной геномной ДНК, т.е. 5 яиц *C. sinensis* в 1 г фекалий [21]. Таким образом, чувствительность методики позволяет выявлять описторхоз (клонорхоз) при низком уровне интенсивности инвазии, а также использовать ПЦР-диагностику в случаях, если при КОС получен отрицательный результат, у пациентов с билиарной обструкцией, когда яйца в кале не могут быть обнаружены [26].

В силу высокой чувствительности ПЦР-диагностика описторхозов возможна на ранних стадиях болезни, когда яйца в кале ещё не определяются. Так, у экспериментально инвазированных хомяков ПЦР кала была положительной через 3 неде-

ли, а яйца в кале появлялись через 4–12 недель после заражения [24]. Кроме того, метод ПЦР рекомендуется для контроля реинвазии и оценки эффективности терапии [24, 39], однако из-за своей высокой чувствительности и способности реагировать на любой генетический материал (фрагменты гельминтов и яиц) не рекомендуется проводить исследование в ранние сроки после дегельментизации [23].

Для выявления описторхоза (*O. viverrini*, *C. sinensis*) в настоящее время особенно перспективным является метод LAMP, обладающий более высокой специфичностью и чувствительностью, при которой для обнаружения *O. viverrini* достаточно всего 1 нанограм (нг) геномной ДНК (1 пг = 0,001 нг), являющийся простым и быстрым, более дешёвым, по сравнению с ПЦР, и доступным для применения в клинической практике [16].

Судя по данным литературы, молекулярно-генетические методы диагностики описторхоза достаточно широко применяются при эпидемиологических исследованиях и в клинике в странах Восточной и Юго-Восточной Азии, в Италии и Германии, т.е. там, где встречается описторхоз, хотя и отмечается дорогая стоимость ПЦР диагностики и необходимость для её осуществления профессиональных кадров [31]. В России методика ПЦР, к сожалению, используется лишь в лабораторных условиях в научных целях [1, 7, 8]. Настоящим прорывом в клинической практике обещала быть разработка Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) тест-системы для ПЦР-диагностики *O. felineus* в фекалиях человека в режиме реального времени и чувствительностью около 10^3 копий ДНК в 1 мл. Производственной базой для изготовления тест-системы планировалась компания ООО «БиоМедСиб» в г. Томске. Предполагаемым сроком коммерциализации проекта был 2009 г. [11]. Однако заявка на данный ПЦР-проект оказалась поспешной, и тест-система по разным причинам не появилась в практическом здравоохранении России.

Таким образом, эндемические трематодозы печени (описторхоз и клонорхоз) являются актуальной проблемой современной клинической практики. Это связано с распространённостью описторхозозной инвазии, способствующей формированию ЖКБ и ХКН. Из методов диагностики в мировой клинической практике в настоящее время базовым считается копроовоскопия по Като – Кац и ФЭО. Серологический метод ИФА используется в дополнение к паразитологическому обследованию в связи с выраженной перекрёстной реактивностью. Большие перспективы открывает молекулярно-генетическая диагностика описторхозов: ПЦР и LAMP. Широкое внедрение её в клиническую практику значительно улучшит диагностику и позволит предупреждать осложнения и грозные исходы хронической описторхозозной инвазии.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Брусенцов И.И. Генетическое разнообразие и филогеография *Opisthorchis felineus* // Паразитология в изменяющемся мире: Сб. тр. Всерос. конф. с междунар. участием. – Новосибирск, 2013. – С. 33.

Brusentsov II (2013). Genetic diversity and phylogeography of *Opisthorchis felineus* [Geneticheskoe raznoobrazie i filogeografiya *Opisthorchis felineus*]. *Parazitologiya v izmenyayushchemsya mire: Sbornik trudov Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*, 33.

2. Зуевский В.П., Бычков В.Г., Целищева П.В., Хадиева Е.Д. Описторхоз как промоутер гастроинтестинальной карциногенеза // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2015. – № 4. – С. 7–10.

Zuevskiy VP, Bychkov VG, Tselishcheva PV, Khadiyeva ED (2015). Opisthorchiasis as a promoter of gastric carcinogenesis [Opistorkhoz kak promouter gastrokantserogeneza]. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*, (4), 7-10.

3. Киян В.С., Серикова Ш.С., Булашев А.К. Использование методов современной биотехнологии в совершенствовании серологической диагностики описторхоза // Сейфуллинские чтения-11: Молодежь и наука: Матер. Респ. науч.-теор. конф. – Астана, 2015. – Т.1, Ч. 1. – С. 152–155.

Kijan VS, Serikova ShS, Bulashev AK (2015). Using the methods of modern biotechnology in improving serum diagnosis of opisthorchiasis [Ispol'zovanie metodov sovremennoy biotekhnologii v sovershenstvovanii serologicheskoy diagnostiki opistorkhoza]. *Seyfullinskie chteniya-11: Molodezh' i nauka: Materialy Respublikanskoj nauchno-teoreticheskoy konferentsii*, 1 (1), 152-155.

4. Колокольцев М.М., Казакова А.А., Житническая Э.А. Описторхоз в Тайшетском районе Иркутской области // Гигиена и здоровье человека. – Иркутск, 1982. – С. 48–49.

Kolokoltsev MM, Kazakova AA, Zhitnitskaya EA (1982). Opisthorchiasis in Taishetsky District of Irkutsk Oblast [Opistorkhoz v Tayshetskom rayone Irkutskoy oblasti]. *Gigiena i zdorov'e cheloveka*, 48-49.

5. Коркин А.Л. Оценка клинико-инструментальных критериев эффективности коррекции холецистолитиаза у пациентов с хроническим описторхозом // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 4. – С. 130–134.

Korkin AL (2009). Clinical and instruments criteria of the correction effectiveness in patients with chronic opisthorchosis of cholelithiasis [Otsenka kliniko-instrumental'nykh kriteriev effektivnosti korrektsii kholelitsistolitiya u patsientov s khronicheskim opistorkhozom]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*, (4), 130-134.

6. Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов. Методические указания. МУК 4.2.3145-13. (утв. Роспотребнадзором 26.11.2013).

Laboratory diagnosis of helminthiasis and protozoasis. Guidelines MUK 4.2.3145-13 (2013). [Laboratornaya diagnostika gel'mintozov i protozoozov: Metodicheskie ukazaniya Rospotrebnadzora 4.2.3145-13].

7. Львова М.Н., Дужак Т.Г., Центалович Ю.П., Катохин А.В., Мордвинов В.А. Секретом мариты печеночно-сосальщика *Opisthorchis felineus* // Паразитология. – 2014. – Т. 48, № 3. – С. 169–184.

Lvova MN, Duzhak TG, Tsentelovich YP, Katokhin AV, Mordvinov VA (2014). Secretome of the adult liver fluke *Opisthorchis felineus* [Sekretome marity pechenochnogo sosal'shchika *Opisthorchis felineus*]. *Parazitologiya*, 48 (3), 169-184.

8. Мордвинов В.А., Фурман Д.П. «Обская болезнь» – недооцененная опасность // Наука в России. – 2013. – Т. 195, № 3. – С. 15–24.

Mordvinov VA, Furman DP (2013). «Ob disease» – an underestimated danger [«Obskaja bolezni» – nedoocenennaja opasnost']. *Nauka v Rossii*, 195 (3), 15-24.

9. Николаева Н.Н., Байкова О.А., Грищенко Е.Г., Николаева Л.В., Ивина В.В., Петерсон И.В., Жук Е.А. Хронический описторхоз в Красноярском крае: распространенность и диагностические возможности // Сб. науч. тр., посв. 55-летию городской клинической больницы № 20 им. И.С. Берзона. – Красноярск, 2013. – С. 37–38.

Nikolaeva NN, Baykova OA, Grishchenko EG, Nikolaeva LV, Ivina VV, Peterson IV, Zhuk EA (2013). Chronic opisthorchiasis in Krasnoyarsk Krai: prevalence and diagnostic capabilities [Khronicheskiy opistorkhoz v Krasnoyarskom krae: rasprostranennost' i diagnosticheskie vozmozhnosti]. *Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennykh 55-letiyu gorodskoy klinicheskoy bol'nitsy N 20 im. I.S. Berzona*, 37-38.

10. Носова А.А., Белавин П.А., Афонников Д.А. Компьютерный и экспериментальный анализ антигенных свойств вителлина и катепсина F *Opisthorchis felineus* // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 33–35.

Nosova AA, Belavin PA, Afonnikov DA (2012). Computer and experimental analysis of the antigenic specificities of vitellin and cathepsin F *Opisthorchis felineus* [Komp'yuternyy i eksperimental'nyy analiz antigennykh svoystv vitellina i katepsina F *Opisthorchis felineus*]. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal*, 12 (4), 33-35.

11. Петрова И.В., Огородова Л.М., Сазонов А.Э., Черевко Н.А., Сахаровская З.В. Метод генетической диагностики описторхоза // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 7. – С. 37–39.

Petrova IV, Ogorodova LM, Sazonov AE, Cherevko NA, Saharovskaya ZV (2009). The method of genetic diagnosis of opisthorchiasis [Metod geneticheskoy diagnostiki opistorkhoza]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, (7), 37-39.

12. Разумов И.А., Львова М.Н., Пономарева Е.П., Катохин А.В., Петренко В.А., Сазонов А.Э., Огородова Л.М., Новицкий В.В., Сивков А.Ю., Мордвинов В.А. Антигенные свойства рекомбинантного аналога белка легумаин трематоды *Opisthorchis felineus*, вызывающей описторхоз у человека // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 6. – С. 166–172.

Razumov IA, Lvova MN, Ponomareva EP, Katokhin AV, Petrenko VA, Sazonov AE, Ogorodova LM, Novitskiy VV, Sivkov AY, Mordvinov VA (2012). The antigenic properties of the recombinant analog of protein legume lectin of the fluke that causes opisthorchiasis in human, *Opisthorchis felineus* [Antigennyye svoystva rekombinantnogo analoga belka legumain trematody *Opisthorchis felineus*, vyzyvayushchey opistorkhoz u cheloveka]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*, (6), 166-172.

13. Русинек О.Т., Ситникова Т.Я., Кондратилов Ю.Л. Состояние иркутского очага описторхоза и вопросы его дальнейшего изучения // Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология». – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 125–134.

Rusinek OT, Sitnikova TY, Kondratistov YL (2012). Status of Irkutsk focus of opisthorchiasis and problems of its further study [Sostoyanie irkutskogo ochaga opistorkhoza i voprosy ego dal'neyshego izucheniya]. *Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Biologiya. Ekologiya»*, 5 (4), 125-134.

14. Серологические методы лабораторной диагностики паразитарных заболеваний. Методические указания. МУК 3.2.1173-02 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 14.11.2002).

Serological methods of laboratory diagnosis of parasitic diseases. Guidelines. MUK 3.2.1173-02 (2002) [Serologicheskie metody laboratornoy diagnostiki parazitarnykh zabolevaniy. Metodicheskie ukazaniya. MUK 3.2.1173-02].

15. Хохлова Н.И. О специфичности реакций иммунитета у больных описторхозом // Тезисы докладов 57-й итоговой научной конференции студентов и молодых учёных. – Новосибирск, 1996. – С. 57–58.

Khokhlova NI (1996). The specificity of immune reactions in patients with opisthorchiasis [O spetsifichnosti reaktsiy immuniteta u bol'nykh opistorkhozom]. *Tezisy dokladov 57-y itogovoy nauchnoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh*, 57-58.

16. Arimatsu Y, Kaewkes S, Laha T, Sripa B (2015). Specific diagnosis of *Opisthorchis viverrini* using loop-mediated isothermal amplification (LAMP) targeting parasite microsatellites. *Acta Trop.* 141 (Pt B), 368-371.

17. Armignacco O, Caterini L, Marucci G, Ferri F, Bernardini G (2008). Human illnesses caused by *Opisthorchis felinus* flukes, Italy. *Emerg. Infect. Dis.*, 14 (12), 1902-1905.

18. Armignacco O, Ferri F, Gomez-Morales MA, Caterini L, Pozio E (2013). Cryptic and asymptomatic opisthorchiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 88 (2), 364-366.

19. Augustijns P, Wuyts B, Hens B, Annaert P, Butler J, Brouwers J (2014). A review of drug solubility in human intestinal fluids: implications for the prediction of oral absorption. *Eur. J. Pharm. Sci.*, (57), 322-332.

20. Ayé Soukhathammavong P, Rajpho V, Phongluxa K, Vonghachack Y, Hattendorf J (2015). Subtle to severe hepatobiliary morbidity in *Opisthorchis viverrini* endemic settings in southern Laos. *Acta Trop.*, 141 (Pt. B), 303-309.

21. Cai XQ, Yu HQ, Bai JS, Tang JD, Hu XC, Chen DH, Zhang RL (2012). Development of a TaqMan based real-time PCR assay for detection of *Clonorchis sinensis* DNA in human stool samples and fishes. *Parasitol. Int.*, 61 (1), 183-186.

22. Carneiro TR, Pinheiro MC, de Oliveira SM, Haneemann AL, Queiroz JA, Bezerra FS (2012). Increased detection of schistosomiasis with Kato-Katz and SWAP-IgG-ELISA in a Northeastern Brazil low-intensity transmission area. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 45 (40), 510-513.

23. Chen JH, Wang H, Chen JX, Bergquist R, Tanner M, Utzinger J, Zhou XN (2012). Frontiers of parasitology research in the People's Republic of China: infection, diagnosis, protection and surveillance. *Parasit. Vectors*, (5), 221.

24. Duenngai K, Boonmars T, Sithithaworn J, Sithithaworn P (2013). Diagnosis of early infection and post chemotherapeutic treatment by copro-DNA detection in experimental opisthorchiasis. *Parasitol. Res.*, 112 (1), 271-278.

25. Fuchs A, Leigh M, Kloefer B, Dressman JB (2015). Advances in the design of fasted state simulating intestinal fluids: FaSSiF-V3. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, (94), 229-240.

26. Gómez-Morales MA, Ludovisi A, Amati M, Pozio E (2013). Validation of an excretory/secretory antigen based-ELISA for the diagnosis of *Opisthorchis felinus* infection in humans from low trematode endemic areas. *PLoS One*, 8 (5), e62267.

27. Huppertz-Hauss G, Brekke H, Holmberg M, Skudal H (2014). A man in his thirties with icterus and itching. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, 134 (17), 1665-1668.

28. Jongsuksuntigul P, Imsomboon T (2003). Opisthorchiasis control in Thailand. *Acta Trop.*, 88 (3), 229-232.

29. Ju JW, Joo HN, Lee MR, Cho SH, Cheun HI, Kim JY, Lee YH (2009). Identification of a serodiagnostic antigen, legumain, by immunoproteomic analysis of excretory-secretory products of *Clonorchis sinensis* adult worms. *Proteomics*, 9 (11), 3066-3078.

30. Kaewkes S (2003). Taxonomy and biology of liver flukes. *Acta Trop.*, 88 (3), 177-186.

31. Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Pengsaa P (2008). *Opisthorchis viverrini*: the carcinogenic human liver fluke. *World J. Gastroenterol.*, 14 (5), 666-674.

32. Kaewpitoon SJ, Rujirakul R, Tongtawee T, Matrakul L, Panpimanmas S, Wakkuwattapong P, Loyd RA (2016). Detection of the carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* using a mini Parasep SF faecal parasite concentrator. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 17 (1), 373-376.

33. Kim YJ, Lee SM, Choi GE, Hwang SH, Kim HH, Lee EY, Chang CL (2010). Performance of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Clonorchis sinensis* infestation in high- and low-risk groups. *J. Clin. Microbiol.*, 48 (7), 2365-2367.

34. Laha T, Sripa J, Sripa B, Pearson M (2008). Asparaginyl endopeptidase from carcinogenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* and its potential for serodiagnosis. *Int. J. Infect. Dis.*, 12 (6), 49-59.

35. Min DY (1984). Remarks on the diagnosis of *Clonorchis sinensis* infection. *Arzneimittelforschung.*, 34 (9B), 1153-1156.

36. Miyamoto K, Kirinoki M, Matsuda H, Hayashi N, Chigusa Y (2014). Field survey focused on *Opisthorchis viverrini* infection in five provinces of Cambodia. *Parasitol. Int.*, 63 (2), 366-373.

37. Nagano I, Pei F, Wu Z, Wu J, Cui H, Boonmars T, Takahashi Y (2004). Molecular expression of a cysteine proteinase of *Clonorchis sinensis* and its application to an enzyme-linked immunosorbent assay for immunodiagnosis of clonorchiasis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 11 (2), 411-416.

38. Oh JH, Kim HG (2010). A case of clonorchiasis presenting as common bile duct mass. *Korean J. Gastroenterol.*, 56 (4), 211-213.

39. Qian MB, Yap P, Yang YC, Liang H, Jiang ZH, Li W, Utzinger J (2013). Accuracy of the Kato-Katz method and formalin-ether concentration technique for the diagnosis of *Clonorchis sinensis*, and implication for assessing drug efficacy. *Parasit. Vectors.*, 6 (1), 314.

40. Qiao T, Ma RH, Luo XB, Zheng PM, Luo ZL, Yang LQ (2013). Microscopic examination of gallbladder stones

improves rate of detection of *Clonorchis sinensis* infection. *J. Clin. Microbiol.*, 51 (8), 2551-2555.

41. Sawangsoda P, Sithithaworn J, Tesana S, Pinlaor S, Boonmars T (2012). Diagnostic values of parasite-specific antibody detections in saliva and urine in comparison with serum in opisthorchiasis. *Parasitol. Int.*, 61 (1), 196-202.

42. Sripa B, Brindley PJ, Mulvenna J, Laha T, Smout MJ (2012). The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* – multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol.*, 28 (10), 395-407.

43. Sripa J, Brindley PJ, Sripa B, Loukas A, Kaewkes S, Laha T (2012). Evaluation of liver fluke recombinant cathepsin B-1 protease as a serodiagnostic antigen for human opisthorchiasis. *Parasitol. Int.*, 61 (1), 191-195.

44. Sun J, Xu J, Liang P, Mao Q, Huang Y (2011). Molecular identification of *Clonorchis sinensis* and discrimination with other opisthorchid liver fluke species using multiple Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). *Parasit. Vectors*, (4), 98.

45. Tesana S, Srisawangwong T, Sithithaworn P, Itoh M, Phumchaiyothin R (2007). The ELISA-based detection of anti-*Opisthorchis viverrini* IgG and IgG4 in samples of human urine and serum from an endemic

area of north-eastern Thailand. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 101 (7), 585-591.

46. Thi Phung L, Loukas A, Brindley PJ, Sripa B, Laha T (2014). Retrotransposon OV-RTE-1 from the carcinogenic liver flukes *Opisthorchis viverrini*: potential target for DNA-based diagnosis. *Infect. Genet. Evol.*, (21), 443-451.

47. Tselepatiotis E, Mantadakis E, Papoulis S, Vassalou E, Kotsakis P, Samonis G (2003). A case of *Opisthorchis felinus* infestation in a pilot from Greece. *Infection*, 31 (6), 430-432.

48. Watwiengkam N, Sithithaworn J, Duengai K, Sripa B, Laha T, Johansen MV, Sithithaworn P (2013). Improved performance and quantitative detection of copro-antigens by a monoclonal antibody based ELISA to diagnose human opisthorchiasis. *Acta Trop.*, 128 (3), 659-665.

49. Wongratanacheewin S, Pumidonming W, Sermswan RW, Pipitgool V, Valeewong W (2002). Detection of *Opisthorchis viverrini* in human stool specimens by PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 40 (10), 3879-3880.

50. Wunderink HF, Rozemeijer W, Wever PC, Verweij JJ, van Lieshout L (2014). Foodborne trematodiasis and *Opisthorchis felinus* acquired in Italy. *Emerg. Infect. Dis.*, 20 (1), 154-155.

Сведения об авторах
Information about the authors

Байкова Ольга Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: ol.baykova@rambler.ru)

Baykova Olga Anatolyevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Therapy of V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak Str., 1; e-mail: ol.baykova@rambler.ru)

Николаева Нонна Николаевна – кандидат медицинских наук, профессор кафедры терапии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (e-mail: nnikolaeva@inbox.ru)

Nikolaeva Nonna Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Professor at the Department of Therapy of V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (e-mail: nnikolaeva@inbox.ru)

Грищенко Елена Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Grishchenko Elena Georgievna – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Therapy of V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Николаева Людмила Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (e-mail: Nikola4310@mail.ru)

Nikolaeva Lyudmila Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Therapy of V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (e-mail: Nikola4310@mail.ru)