

# Проблемы лечения описторхозной инвазии

Профессор Е.Ю. Плотникова, к.м.н. Е.Н. Баранова

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

## РЕЗЮМЕ

Описторхоз — природно-очаговый зооантропоноз. Возбудителями описторхоза являются гельминты, относящиеся к типу Plathelminthes, классу Trematoda, семейству Opisthorchidae, видам *Opisthorchis (Distomum) felineus* (двуустка кошачья) и *Opisthorchis viverrini*. Самый крупный и напряженный очаг описторхоза в мире — Обь-Иртышский, охватывающий 10 краев и областей России и Казахстана. Инвазирование населения в Западной Сибири *Opisthorchis felineus* достигает 51,82%, в отдельных районах — свыше 95%. Течение описторхоза может быть острым и хроническим. Клиническая картина инфекции зависит от количества возбудителей, при небольшом количестве паразитов заболевание может протекать умеренно или бессимптомно, что может привести к пропущенному или позднему диагнозу. Фактически эти паразиты не могут размножиться в организме человека, и поэтому интенсивность инвазии с высокой частотой вспышек может быть достигнута только путем повторного потребления зараженной рыбы. Важность своевременного диагноза заключается в том, что нелеченная описторхозная инвазия может привести к тяжелым осложнениям, таким как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома и др. В статье описываются случаи цирроза печени описторхозной этиологии, тактика лечения этого грозного осложнения и результаты дегельминтизации. Обсуждается проблема отсутствия противоописторхозного препарата в России, и предлагаются альтернативные способы решения этой проблемы.

**Ключевые слова:** описторхоз, *Opisthorchis felineus*, цирроз печени, празиквантел, албендазол.

**Для цитирования:** Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н. Проблемы лечения описторхозной инвазии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 3. С. 53–56.

## ABSTRACT

Problems of treatment of opisthorchiasis

Plotnikova E.Yu., Baranova E.N.

Kemerovo State Medical University Ministry

Opisthorchiasis is a natural focal zoonthroposis. Opisthorchiasis is caused by helminths related to the Plathelminthes type, the Trematoda class, the Opisthorchidae family, *Opisthorchis felineus* and *Opisthorchis viverrini* species. The largest and most tense center of opisthorchosis in the world is Ob-Irtysh region, covering 10 districts and regions of Russia and Kazakhstan. Invasive population of *Opisthorchis felineus* in Western Siberia reaches 51.82%, in some areas over 95%. The course of opisthorchiasis can be acute and chronic. The clinical picture of the infection depends on the number of pathogens, with a small number of parasites the disease can be mild or asymptomatic, which can lead to a missed or late diagnosis. In fact, these parasites can not reproduce in the human body, and therefore the intensity of infestation with a high frequency of outbreaks can only be achieved by re-consuming the infected fish. Timely diagnosing is very important because the untreated opisthorchiasis invasion can lead to serious complications, such as liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and others. The article describes the case of liver cirrhosis of opisthorchiasis etiology, tactics of treatment of this severe complication and the results of dehelminthization. The problems of the absence of an anti-opisthorchiasis drug in Russia are discussed and alternative ways of solving this problem are proposed.

**Key words:** opisthorchiasis, *Opisthorchis felineus*, liver cirrhosis, Praziquantel, Albendazole.

**For citation:** Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Problems of treatment of opisthorchiasis // RMJ. Medical Review. 2018. № 3. P. 53–56.

## ВВЕДЕНИЕ

Описторхоз — природно-очаговый зооантропоноз. Возбудителями описторхоза являются гельминты, относящиеся к типу Plathelminthes, классу Trematoda, семейству Opisthorchidae, видам *Opisthorchis felineus* (двуустка кошачья) и *Opisthorchis viverrini*.

*O. felineus* распространен в речных системах, занимающих пространство от бассейна р. Оби (по последним данным — р. Ангары) до западной оконечности Европы; *O. felineus arvicola* — бассейн р. Шидерты в Казахстане; *O. viverrini* — охватывает страны Южной

и Юго-Восточной Азии (в Таиланде поражено 80% населения). Возбудитель описторхоза был открыт и описан S. Rivolta в 1884 г. у кошек и назван *Opisthorchis (Distomum) felineus*. Самый крупный и напряженный очаг описторхоза в мире — Обь-Иртышский, охватывающий 10 краев и областей России и Казахстана. Инвазирование населения в Западной Сибири достигает 51,82%, в отдельных районах — свыше 95%. Недавние исследования показывают случаи заражения *O. felineus* в Средиземноморском регионе, особенно в Италии [1–3]. Случаи заражения человека этим агентом зарегистриро-

ваны в Белоруссии, Германии, Греции, Испании, Италии, Литве, Польше, Румынии, России и на Украине. Человек заражается инфекцией, потребляя сырую пресноводную рыбу семейства *Cyprinidae*. Клиническая картина инфекции зависит от количества возбудителей, при небольшом количестве паразитов заболевание может протекать умеренно или бессимптомно, что может привести к пропущенному или позднему диагнозу. Фактически эти паразиты не могут размножаться в организме человека, и поэтому интенсивность инвазии с высокой частотой всплеск может быть достигнута только путем повторного потребления зараженной рыбы. Важность своевременного диагноза заключается в том, что нелеченная описторхозная инвазия может привести к тяжелым осложнениям. Места «проживания» описторхов: в печеночных протоках — 100%, в желчном пузыре — 60%, в протоках поджелудочной железы — 35%. Описторхи — гермафродиты, не размножаются в организме человека. Откладывать яйца начинают через 1–1,5 мес. после заражения. Одна особь может производить до 1000 яиц в сутки. Больные описторхозом не заразны для окружающих [4–7].

### ПАТОГЕНЕЗ ОПИСТОРХОЗА

В патогенезе описторхоза, как и многих других гельминтозов, прослеживаются 2 фазы: ранняя и поздняя. Ранняя фаза, или острый описторхоз, длится от нескольких дней до 4–8 нед. и более и связана с проникновением личинок (эксцистированных метацеркариев) паразита в гепатобилиарную систему и поджелудочную железу. В ранней стадии болезни ведущим патогенетическим фактором является развитие общей аллергической реакции и органических поражений в ответ на воздействие ферментов и продуктов метаболизма паразита. В их основе лежат клеточная пролиферация с выделением клетками эндогенных факторов воспаления в коже, слизистых оболочках дыхательных путей, пищеварительных органов, нарушение микроциркуляции, грануломатоз. При массивной инвазии это приводит к развитию эрозивно-язвенного гастрита, аллергического гепатита, пневмонии, миокардита, энцефалопатии. Клинические проявления острой стадии болезни зависят и от индивидуальной реактивности, склонности к аллергическим реакциям. У коренных жителей высокоэндемичных очагов описторхоза вследствие ранних повторных заражений и развития толерантности к сенсибилизирующему действию антигенов паразита острая стадия болезни клинически реализуется редко [8].

Поздняя (хроническая) фаза, или хронический описторхоз, продолжается многие годы. В патогенезе хронической фазы описторхоза большую роль играют повторные заражения с обострением воспалительного процесса, фиброзом билиарных путей, поджелудочной железы, дистрофией паренхимы печени, ДЖВП, холестазом. Описторхозный холангиогепатит, не осложненный бактериальной инфекцией желчных путей, алкогольной интоксикацией желчных путей, перенесением вирусных гепатитов, протекает обычно доброкачественно. Однако хронический воспалительный процесс в билиарных путях является одним из факторов, способствующих развитию холангиокарциномы у населения территорий, гиперэндемичных по описторхозу. Развитию хронического гастроуденита, панкреатита, холепатии способствует нарушение гормональной регуляции пищеварения — снижение продукции гастрина, секретина,

глюкагона. Описторхоз отягощает язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, способствует развитию хронической пневмонии, хронического астмоидного бронхита, что обусловлено иммуносупрессивным воздействием инвазии [9].

### Клиническая картина описторхоза

**Острая форма** при инвазии *Opisthorchis felinus* может напоминать лихорадку Катаямы (шистосомоз). При легком течении острая фаза сопровождается кратковременным подъемом температуры до 38–38,5° С, эозинофилией до 15–25% на фоне умеренного лейкоцитоза. Острый описторхоз средней тяжести (40–50% больных) характеризуется высокой лихорадкой обычно ремиттирующего типа, с постепенным нарастанием максимума температуры до 39–39,5° С (обычно на 5–9-й день болезни), экссудативными высыпаниями на коже, зудом, катаральными явлениями в верхних дыхательных путях. В легких иногда обнаруживают «летучие» инфильтраты. Эозинофилия достигает 25–60% при лейкоцитозе 10–15×10<sup>9</sup>/л, умеренном повышении СОЭ. Острая фаза описторхоза легкого течения и средней тяжести через 1–2 нед. заканчивается критическим падением температуры. После этого обычно наступает латентный период. У остальных больных в конце лихорадочного периода или вскоре после падения температуры появляются боли в области правого подреберья. При тяжелом течении острого описторхоза (10–20% больных) выделяют тифоподобный, гепатохолангитический, гастроэнтероколитический варианты и вариант с преимущественным поражением легких по типу астмоидного бронхита с мигрирующими пневмоническими очагами [10].

**Хроническая стадия** описторхоза связана с жизнедеятельностью, персистенцией паразитов в желчных протоках печени и протоках поджелудочной железы. С переходом в хроническую фазу симптоматика заболевания существенно изменяется. Переход в хроническую фазу характеризуется прежде всего устранением лихорадки, улучшением самочувствия, нормализацией гематологических показателей. У части больных заболевание приобретает латентное течение (10–12%), и уже в хроническую фазу у них выявляются яйца описторхов как случайная находка.

Хронический описторхоз (ХО) может проявляться признаками дисфункции билиарного тракта, хронического холецистита, хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. При поражении поджелудочной железы у больных отмечаются боли опоясывающего характера с отдачей в левую половину грудной клетки, спину, левое плечо. При поражении нервной системы по типу астено-невротического синдрома у больных отмечаются головные боли, головокружения, нарушения сна, эмоциональная неустойчивость, депрессия, раздражительность, частая смена настроения, снижение работоспособности и др. При ХО иногда развивается поражение сердца, при этом больные жалуются на боли или неприятные ощущения в области сердца, сердцебиения, перебои в работе. В ряде случаев возможно развитие хронического миокардита. При ХО часто отмечаются признаки хронического гастрита, дуоденита, гастродуоденита, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки. Симптомы поражения гастродуоденальной системы обычно выражены умеренно. ХО может проявляться изолированными клиническими вариантами: изолированными симптомами холецистита, холангита; изолированными симптомами панкреатита;

признаками недостаточности пищеварительных ферментов (синдром мальабсорбции); общетоксическими проявлениями и аллергическими реакциями. Хроническая форма описторхоза у детей сопровождается отставанием в физическом развитии, расстройствами питания, анемией и другими полидефицитными состояниями, иммуносупрессией. Наличие описторхоза отрицательно сказывается на течении беременности и родов. При ХО нередко дегельминтизация приводит к обострению болезни, что связано с токсико-аллергическими процессами в результате распада паразитов. Однако у большинства больных в ближайшие недели или месяцы после дегельминтизации проявления болезни постепенно стихают. При суперинвазии развивается прогрессирующее течение заболевания.

Осложнения описторхоза встречаются достаточно часто: гнойный холангит, разрыв кистозно-расширенных желчных протоков с развитием желчного перитонита, эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела пищеварительного тракта, панкреатит, хронический гепатит, цирроз печени, холангиокарцинома [8–10].

M. Gouveia et al. представили результаты, подтверждающие включение *Opisthorchis felinus* в список биологических канцерогенов 1 группы. Две дискретные линии доказательств подтвердили мнение о том, что заражение этим паразитом является канцерогенным для печени, как и инвазии *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* [11].

Несколько эпидемических вспышек описторхоза описаны в работах итальянских авторов. 31 человек из 44 участников банкета в городке Бомарцо, Витербо (регион Лацио, центральная Италия), который состоялся в конце декабря 2009 г., постепенно поступали в местную инфекционную больницу — через 4–5 мес. после инфицирования. Эозинофилия, повышенные уровни трансаминаз и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы были обнаружены у 25,8%, 13% и 37,9% инфицированных лиц соответственно. 28 человек были пролечены албендазолом (10 мг/кг ежедневно в 2 дозах в течение 7 дней); еще 3 человека получали празиквантел (25 мг/кг в 3 приема 1 день), который является предпочтительным лекарственным средством, но коммерчески недоступен в Италии [5].

В 6 вспышках, произошедших в Италии с 2003 г., количество бессимптомных случаев варьировалось от 17,8 до 100% (в описанной выше вспышке — 61,3%). Высокий процент бессимптомного течения увеличивает риск отсутствия правильного диагноза, что способствует хроническому течению описторхоза и может привести к гистопатологическим изменениям: от минимального воспаления до предраковых осложнений (холангиофиброз). Празиквантел и албендазол были эффективным лечением для всех пациентов, за исключением 1 человека, у которого было наибольшее количество яиц в его образце кала. Сначала его безуспешно лечили албендазолом, а затем успешно применяли празиквантел. Данные авторов подтверждают эффективность празиквантела, однако албендазол также был эффективен как противоописторхозное средство и может быть использован, когда празиквантел недоступен [12–14].

## Лечение

K. D. Murell et al. в своем руководстве [15] по печеночным двуусткам в разделе «Лечение» указывают, что при инвазии *Opisthorchis felinus* у людей может применяться празиквантел (25 мг/кг перорально 3 р./сут в течение 1–2 дней)

или албендазол (10 мг/кг день перорально в 2 приема в течение 7–14 дней). Лечение празиквантелом, как правило, более эффективно.

За 2016–2017 гг. в Кузбасском гепатологическом центре было пролечено 385 пациентов с циррозом печени, из них мы наблюдали 12 (4,62%) пациентов с циррозом печени описторхозной этиологии. В каждом случае перед нами стояла сложная задача — противопаразитарная терапия на фоне гепатоцеллюлярной недостаточности. Приводим показательный клинический случай.

## Клинический случай

Пациентка К., 68 лет, жительница г. Юрга Кемеровской области, поступила в отделение 18.09.2016 г. с жалобами на сильную слабость, утомляемость, плохой аппетит, стойкий зуд и пожелтение кожных покровов, темный цвет мочи. Из анамнеза выяснено, что болеет в течение 1 года. В процессе обследования в октябре 2015 г. на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости были выявлены множественные очаговые образования в печени, поджелудочной железе и правой почке — данная картина предполагала поиск злокачественного образования. Далее были выявлены и удалены полипы в толстой кишке, доброкачественные по гистологическому заключению. 3.11.2015 г. выполнена пункционная биопсия печени: в описании — «густая тягучая масса зеленого цвета, 10 мл», в заключении — цитограмма в пользу кистозного содержимого с признаками гнойного воспалительного процесса. Клиническое состояние пациентки ухудшалось. Она обратилась в НИИ онкологии г. Томска. Была выполнена повторная биопсия очагов в 8 сегменте печени, заключение: в пределах исследуемого материала ткань печени обычного строения с очаговой невыраженной лимфоидной инфильтрацией и признаками холестаза; цитология: на фоне воспаления и клеток с дегенеративными изменениями в виде «голых ядер» скопления гепатоцитов, встречаются отдельные крупные атипичные клетки, эритроциты, элементы воспаления, мезотелиальные клетки с признаками пролиферации и дегенеративных изменений. Диагноз рака не был подтвержден. У пациентки появилась одышка, на рентгенограмме органов грудной клетки — правосторонний плеврит. Получала противовоспалительную терапию, а далее курсы фитотерапии (пижма, багульник, клевер, календула). В состав сбора вошли растения пижма и багульник, содержащие ядовитые компоненты, которые имеют выраженную гепатотоксичность. На фоне приема трав присоединилась диарея. 26.07.2016 г. из-за слабости пациентка упала, почувствовала резкую боль в спине, потеряла сознание; госпитализирована в терапевтическое отделение больницы в г. Юрга с диагнозом «хронический пиелонефрит, обострение». При обследовании впервые было выявлено повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) — 206 Ед/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 159 Ед/л, общий билирубин — 15,6 мкмоль/л, отмечено снижение протромбинового индекса. Причиной боли в спине оказалась компрессионный перелом 12 грудного позвонка на фоне системного остеопороза. Патология печени в диагнозе при выписке не указывалась. После выписки беспокоила слабость, с середины августа 2016 г. присоединились желтуха и кожный зуд. Была госпитализирована в инфекционное отделение больницы г. Юрги, где в кале выявлены яйца описторхов; в биохимических анализах: билирубин — 279 мкмоль/л (прямой — 218 мкмоль/л), щелочная

фосфатаза (ЩФ) — 2727 Ед/л, АСТ — 217 Ед/л, АСТ — 150 Ед/л. Проводилась антибактериальная, дезинтоксикационная терапия, были назначены гепатопротекторы, спазмолитики. На фоне лечения положительной динамики не было, для коррекции лечения госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение Кузбасского гепатологического центра **8.09.2016 г.** При поступлении состояние пациентки было тяжелым за счет выраженной гепатоцеллюлярной недостаточности на фоне синдромов цитолиза и холестаза. Положение вынужденное — компрессионный перелом 12 грудного позвонка. Длительно страдает сахарным диабетом 2 типа. При осмотре кожные покровы ярко-желтые, сухие, следы расчесов, трофические нарушения и пастозность стоп и голеней. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы — без видимой патологии. Живот симметричный, умеренно увеличен за счет вздутия; брюшная стенка участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 4 см выступает из-под реберной дуги, край острый, плотная; размеры печени по Курлову — 13 × 12 × 10 см. Пузырные симптомы — отрицательные. В анализе крови от **13.09.2016 г.:** альбумин — 34,59%,  $\gamma$ -глобулин — 34,86%, билирубин общий — 220,5 мкмоль/л, билирубин связанный — 189,5 мкмоль/л, холестерин общий — 16,1 ммоль/л, АСТ — 173 Ед/л, АЛТ — 167 Ед/л, ЩФ — 961 Ед/л, ГГТ — 472 Ед/л. При УЗИ органов брюшной полости выявлено: гепатоспленомегалия. Увеличенные парапортальные лимфоузлы. Диффузные изменения поджелудочной железы. При ФГДС: в нижней трети пищевода отмечаются единичные венозные стволы до 1–2 мм без явных признаков варикозной трансформации.

В стационаре проводилось лечение: плазмаферез, кортикостероиды, гепатопротекторы, антибиотики, лактулоза, спазмолитики, холеретики, антидиабетические препараты, препараты для коррекции остеопороза. В динамике на фоне гепатопротекции анализы крови **26.09.2016 г.:** альбумин — 43,74%,  $\gamma$ -глобулин — 26,53, билирубин общий — 78,4 мкмоль/л, билирубин связанный — 68,4 мкмоль/л, АСТ — 204 Ед/л, АЛТ — 169 Ед/л, ЩФ — 692 Ед/л, ГГТ — 272 Ед/л.

**29.09.2016 г.** назначена противопаразитарная терапия — празиквантел 640 мг (8 таблеток) в течение 2 сут. Лечение прошло без осложнений. Динамика анализов крови от **3.10.2016 г.:** билирубин общий — 62,5 мкмоль/л, билирубин связанный — 56,3 мкмоль/л, АСТ — 89 Ед/л, АЛТ — 155 Ед/л, ЩФ — 637 Ед/л, ГГТ — 250 Ед/л.

**4.10.2016 г.** пациентка К. выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями: соблюдать диету, соответствующую столу № 5 по Певзнеру, длительный прием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) по 500 мг 3 р./сут, по потребности спазмолитики, холеретики. Диагноз при выписке: цирроз печени смешанной этиологии (стеатогепатит (НАЖБП, с узлами регенерации) + паразитарный (хронический описторхоз, гепатохолангитический вариант, тяжелое течение)), класс В по Чайлд — Пью. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 1 степени, спленомегалия. Умеренная лимфоаденопатия области ворот печени. Сахарный диабет 2 типа, компенсированный, ожирение 1 ст. Остеопороз, консолидирующий компрессионный перелом тела Th12 позвонка.

**23.10.2017 г.** пациентка К. вновь поступила в гастроэнтерологическое отделение Кузбасского гепатологического центра в плановом порядке. Жалобы при поступле-

нии на периодический зуд, тяжесть в правом подреберье. Через несколько месяцев после предыдущей госпитализации и выписки прекратила принимать УДХК, т. к. хорошо себя чувствовала. За 2 нед. до госпитализации появился зуд кожи. При обследовании в анализе крови выявлено: альбумин — 43,57%,  $\gamma$ -глобулин — 23,85%, билирубин общий — 13,6 мкмоль/л, билирубин связанный — 3,2 мкмоль/л, АСТ — 72 Ед/л, АЛТ — 82 Ед/л, ЩФ — 254 Ед/л, ГГТ — 170 Ед/л; синдром цитолиза минимальной активности, синдром холестаза. Проведена МР-холангиопанкреатография (ХПГ) **30.10.2017 г.** Заключение: МР-картина диффузного изменения паренхимы печени. Единичный обтекаемый дефект наполнения дистального отдела холедоха (камень?). Единичное кистовидное образование ПЖЖ. Такая картина — следствие описторхозного холангита и гепатита, который привел к выраженной дисхолии и повышению литогенности желчи, развитию холестерола за желчного пузыря, формированию вторичного билиарного цирроза печени. При ретроградной ХПГ камень холедоха не обнаружен.

Дальнейшая тактика ведения данной пациентки будет направлена на устранение дисхолии и снижение литогенности желчи. Ей показаны холеспазмолитики и УДХК, которые необходимо принимать длительно, интермиттирующими курсами или постоянно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость написания настоящей статьи была вызвана очень серьезной проблемой описторхоза, которым поражены многие жители нашей страны, особенно Западной Сибири. В течение нескольких последних месяцев в Россию не поставляется основной противоописторхозный препарат — празиквантел, производитель обещает восстановить поставки, но пока безрезультатно. В настоящее время мы не можем помочь таким больным. К сожалению, в отечественных рекомендациях по лечению описторхоза (*Opisthorchis felineus*) указан только празиквантел. При этом в ряде стран, где существует данное заболевание, достаточно успешно в качестве альтернативного лечения применяют албендазол в дозировке 10 мг/кг массы тела в 2 приема в сутки, 7 дней, а в описании албендазола в разделе «Нозологическая классификация (МКБ-10)» отмечен описторхоз [16]. В России имеется данный препарат, и при отсутствии празиквантела — это единственная альтернатива для лечения описторхоза, особенно в острой форме или в хронической форме с серьезными осложнениями.

## Литература

1. Fürst T., Keiser J., Utzinger J. Global burden of human food-borne trematodiasis: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect Dis. 2012. Vol. 12. P. 210–221.
2. Toledo R., Esteban J. G., Fried B. Current status of food-borne trematode infections // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012. Vol. 31. P. 1705–1718.
3. Pozio E., Armignacco O., Ferri F., Gomez Morales M. A. Opisthorchis felineus, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union // Acta Trop. 2013. Vol. 126. P. 54–62.
4. Яблоков Д. Д. Описторхоз человека. Томск, 1979. 237 с. [Yablokov D. D. Opisthorchosis cheloveka. Tomsk, 1979. 237 s. (in Russian)].
5. Armignacco O., Ferri F., Gomez Morales M. A. et al. Cryptic and Asymptomatic Opisthorchis felineus Infections // Am J Trop Med Hyg. 2013. Vol. 88 (2). P. 364–366.
6. Schuster R. K. Opisthorchiidosis – a review // Infect Disord Drug Targets. 2010. Vol. 10. P. 402–415.
7. Mordinov V. A., Furman D. P. The Digenea parasite Opisthorchis felineus: a target for the discovery and development of novel drugs // Infect Disord Drug Targets. 2010. Vol. 10. P. 385–401.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>