

Анализ эпидемиологических исследований взаимосвязи холангиокарциномы и печеночных трематодозов

Ковширина А.Е.¹, Федорова О.С.¹, Ковширина Ю.В.¹, Онищенко С.В.², Таслицкий С.С.³, Катаныхова Л.Л.², Чижиков А.В.⁴, Татауров И.А.⁵, Огородова Л.М.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Сургутский государственный университет (СурГУ)
Россия, 628403, г. Сургут, пр. Ленина, 1

³ Сургутская окружная клиническая больница
Россия, 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, 14

⁴ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия
Россия, 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мифа, 40

⁵ Окружная клиническая больница
Россия, 628012, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40

РЕЗЮМЕ

Согласно официальной медицинской статистике, случаи инвазии, вызываемые печеночными трематодами *Opisthorchis felineus*, *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*, ежегодно регистрируются как в регионах Юго-Восточной Азии, так и в европейских странах, в Российской Федерации, являясь причиной заболеваний органов пищеварительной системы у населения эндемичных регионов.

Цель обзора – анализ результатов эпидемиологических исследований, посвященных оценке взаимосвязи злокачественных новообразований гепатобилиарной системы и печеночных трематодозов, вызванных гельминтами семейства Opisthorchiidae.

Изучены оригинальные исследования, опубликованные за период 1974–2019 гг. и размещенные в базах данных MEDLINE и научной электронной библиотеки eLIBRARY. Проведенные исследования свидетельствуют, что холангиокарцинома является значимой медико-социальной проблемой в эндемичных по трематодозам регионах Юго-Восточной Азии ввиду отсутствия специфических симптомов, длительного бессимптомного течения, резистентности к терапии и высокой смертности пациентов. Длительная персистенция в организме печеночных трематод *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis* ассоциирована со значительным риском развития холангиоцеллюлярного рака. Требуется проведение эпидемиологического многоцентрового исследования для установления взаимосвязи инвазии *Opisthorchis felineus* и холангиокарциномы у населения эндемичных регионов Российской Федерации.

Ключевые слова: холангиокарцинома, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felineus*, рак печени, обзор, эпидемиологическое исследование.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант «Разработка алгоритма ранней диагностики злокачественных новообразований гепатобилиарного тракта, ассоциированных с инвазией *Opisthorchis felineus*, у населения эндемичных регионов», договор от 22.04.2019, № 19-415-703013\19.

✉ Федорова Ольга Сергеевна, e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com.

Для цитирования: Ковширина А.Е., Федорова О.С., Ковширина Ю.В., Онищенко С.В., Таслицкий С.С., Катанакхова Л.Л., Чижиков А.В., Татауров И.А., Огородова Л.М. Анализ эпидемиологических исследований взаимосвязи холангиокарциномы и печеночных трематодозов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (1): 150–159. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-150-159>.

Association between cholangiocarcinoma and liver flukes: review of epidemiological studies

Kovshirina A.E.¹, Fedorova O.S.¹, Kovshirina Y.V.¹, Onishchenko S.V.², Taslicki S.S.³, Katanakhova L.L.², Chizhikov A.V.⁴, Tataurov I.A.⁵, Ororodova L.M.¹

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Surgut State University
1, Lenin Av., Surgut, 628403, Russian Federation

³ Surgut Regional Clinical Hospital
14, Energetikov Str., Surgut, 628403, Russian Federation

⁴ Khanty-Mansiysk Medical Academy
40, Mira Str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation

⁵ Regional Clinical Hospital
40, Kalinina Str., Khanty-Mansiysk, 628012, Russian Federation

ABSTRACT

According to official medical statistics, liver fluke infections caused by *Opisthorchis felineus*, *Opisthorchis viverrini* and *Clonorchis sinensis*, are reported annually in the Southeast Asia, European countries and the Russian Federation. These infections are the main cause of digestive system diseases in the population of endemic regions. The aim of the review is to analyze the findings of epidemiological studies and to assess the relationship between liver and bile duct cancer and Opisthorchiidae liver fluke infections.

Materials and methods. The authors reviewed original studies published in 1974–2019 via the MEDLINE databases and the eLIBRARY scientific digital library.

Results. The studies have shown that cholangiocarcinoma is a significant medical and social problem in the trematode-endemic areas of Southeast Asia due to the absence of specific symptoms, long asymptomatic course, resistance to therapy and high mortality of patients. Long-term infection caused by trematodes *Opisthorchis viverrini* and *Clonorchis sinensis* is associated with a significant risk of developing cholangiocellular cancer. An epidemiological multicenter study is required to establish the relationship between the *Opisthorchis felineus* infection and cholangiocarcinoma in the population of endemic regions in the Russian Federation.

Key words: cholangiocarcinoma, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felineus*, liver cancer, review, epidemiological study.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research grant No. 19-415-703013\19 (22.04.2019) «Development of preclinical diagnostic tools of hepatobiliary tumors associated with *Opisthorchis felineus* infection in population of endemic regions».

For citation: Kovshirina A.E., Fedorova O.S., Kovshirina Y.V., Onishchenko S.V., Taslicki S.S., Katanakhova L.L., Chizhikov A.V., Tataurov I.A., Ororodova L.M. Association between cholangiocarcinoma and liver flukes: epidemiological studies review. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (1): 150–159. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-150-159>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время гельминтозы распространены во многих странах мира, причиняя значительный медико-социальный ущерб [1]. Согласно официальной медицинской статистике, случаи инвазии, вызываемые печеночными трематодами *Opisthorchis felinus* (*O. felinus*), *Opisthorchis viverrini* (*O. viverrini*) и *Clonorchis sinensis* (*C. sinensis*), ежегодно регистрируются как в гиперэндемичных регионах Юго-Восточной Азии (Таиланд, Вьетнам, Китай, Корея), так и в европейских странах (Греция, Италия, Испания, Португалия, Германия, Польша), являясь причиной заболеваний органов пищеварительной системы у 40 млн человек [2–5]. При этом более 600 млн человек ежегодно подвержены риску заражения [6–8].

Международное агентство по изучению рака Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) включило печеночных трематод *O. viverrini* и *C. sinensis* в реестр биологических канцерогенов, основываясь на результатах исследований, проведенных в Юго-Восточной Азии, продемонстрировавших взаимосвязь между инвазией *O. viverrini*, *C. sinensis* и холангиокарциномой (ХК) [9–11].

Холангиокарцинома является одним из наиболее неблагоприятных в отношении прогноза злокачественным новообразованием [12]. Наибольшая заболеваемость раком желчных протоков наблюдается в северо-восточном Таиланде, а также Китае и Южной Корее [13–15].

В Российской Федерации остается актуальным изучение проблемы печеночного трематодоза, вызываемого *O. felinus*, и ассоциированных с ним хронических заболеваний. За последние 20 лет отмечается значительный рост уровня заболеваемости описторхозом в эндемичных регионах Западной Сибири, а также распространение инвазии в ряде других регионов благодаря усилению миграции населения [16, 17].

Цель настоящего обзора – провести анализ результатов эпидемиологических исследований, посвященных оценке взаимосвязи злокачественных новообразований гепатобилиарной системы и печеночных трематодозов.

ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ

Авторами проведен анализ эпидемиологических исследований, посвященных изучению взаимосвязи злокачественных новообразований гепатобилиарной системы и печеночных трематодозов, вызванных гельминтами семейства *Opisthorchiidae* (*C. sinensis*, *O. viverrini* и *O. felinus*),

из числа публикаций в базах данных MEDLINE через электронно-поисковую систему PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и научной электронной библиотеки eLIBRARY (<https://elibrary.ru/>). В обзоре использованы оригинальные статьи, опубликованные за период с 1 января 1974 по 31 декабря 2019 г., сгруппированные по следующему алгоритму.

Предварительный поиск по ключевым словам.

Для поиска зарубежных публикаций в базе данных PubMed использовали ключевые слова: epidemiological study, *Opisthorchis viverrini* infection, *Clonorchis sinensis* infection, *Opisthorchis felinus* infection, cholangiocarcinoma, liver cancer, malignant diseases; в электронной библиотеке eLIBRARY: эпидемиологическое исследование, холангиокарцинома, инвазия *Opisthorchis viverrini*, инвазия *Clonorchis sinensis*, инвазия *Opisthorchis felinus*, рак печени. Также поиск исследований, соответствующих перечисленным терминам, проводили среди списков литературы и ссылок в выбранных публикациях. Изучено 889 публикаций из PubMed и четыре из научной электронной библиотеки eLIBRARY.

Анализ тезисов (резюме) отобранных публикаций. На данном этапе исключены экспериментальные исследования, обзорные публикации, не являющиеся эпидемиологическими исследованиями, а также статьи с отсутствием требуемых данных в тексте абстракта. Проанализировано 374 публикации, из них отобрано 48.

Анализ полнотекстовых публикаций. Критериями включения являлось наличие у публикации следующих признаков: оригинальное эпидемиологическое исследование, полнота описания схемы исследования, включая численность и характеристику выборки, критерии отбора; открытый доступ к полному тексту статьи; соблюдение критериев постановки диагноза «холангиокарцинома» (гистологическое исследование опухоли); описание диагностического метода верификации инвазии. Критериями исключения было отсутствие требуемых данных в тексте статьи (объем выборки, описание метода диагностики ХК и описторхоза). По результатам отбора в настоящий обзор включено 14 полнотекстовых публикаций, отвечающих критериям включения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

Холангиокарцинома представляет собой гетерогенную группу опухолей печени с поражением внутри- и (или) внепеченочных желчных протоков и высокой смертностью вследствие ее агрес-

сивности, отсутствием специфических симптомов и (или) длительного бессимптомного течения и резистентности к терапии [12, 13, 18]. ХК всех типов представляет собой второй тип опухолей печени по частоте распространенности и смертности от рака, составляет около 3% всех новообразований органов пищеварительной системы. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины заболевают ХК чаще мужчин [19, 20].

Согласно анатомической классификации, холангиокарциномы делятся на внутривнутрипеченочные, перихилярные и дистальные. Считается, что внутривнутрипеченочные ХК составляют около 10% случаев первичного рака печени, среди ХК на опухоль Клацкина приходится 50% случаев, из них на опухоли дистальной локализации – 40%, внутривнутрипеченочное поражение встречается в 10% случаев. ХК обладает неблагоприятным прогнозом, медиана выживаемости – 24 мес. Единственными методами лечения остаются химиотерапия I линии (гемицитабин, цисплатин) и II линии (оксалиплатин, фторурацил по схеме FOLFOX), таргетная терапия пембролизумабом при наличии MSI-H/dMMR и (или) оперативное вмешательство на ранних стадиях заболевания [21–23].

Заболеваемость ХК в мире ежегодно составляет около 5,9 случая на 100 тыс. населения. Лидирующие показатели регистрируются в Северном Таиланде (более 80 на 100 тыс.), Китае (более 7,5 на 100 тыс.) и Южной Корее (более 8 на 100 тыс.). Показатели заболеваемости ХК в странах Европы и Америки не превышают 0,7–3,36 и 0,3–1,67 на 100 тыс. соответственно [24].

Средний показатель заболеваемости ХК в РФ составляет около 4,8 на 100 тыс. ежегодно. Согласно данным официальной медицинской статистики за 2011–2013 г., в Российской Федерации наиболее высокая заболеваемость ХК отмечена в Республике Саха (Якутия) и Томской области (14,5 и 9,3 на 100 тыс. населения соответственно) [17, 25].

Важно отметить, что в странах Европы, Америки и Африки преобладает гистологический тип рака печени – гепатоцеллюлярная карцинома, тогда как в регионах, эндемичных по печеночным трематодозам, – холангиоцеллюлярный рак (более 80 на 100 тыс. в Северном Таиланде) [26]. Наиболее высокая заболеваемость гепатокарциномой (более 20 на 100 тыс.) регистрируется в Китае, Монголии, Юго-Восточной Азии, а также в странах Западной и Восточной Африки, расположенных южнее пустыни Сахара [12, 26].

ХК относится к мультифакторным заболеваниям, в развитии которого принимают участие

генетические, инфекционные, экологические, эпидемиологические факторы риска. Также значимыми факторами риска являются первичный склерозирующий холангит / язвенный колит, хронические вирусные гепатиты С и В, носительство вируса Эпштейна – Барр, неалкогольная жировая болезнь печени, холелитиаз и (или) мальформации билиарной системы, отложения рентгеноконтрастных веществ (торотраст) в желчных протоках [27, 28]. Существуют экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что индуктором канцерогенеза в желчных протоках может послужить N-динитрозодиметиламин [29, 30].

Одним из наиболее важных значимых факторов риска ХК является длительная персистенция в организме печеночных трематод *O. viverrini* и *S. sinensis*, включенных в реестр биологических канцерогенов I-й группы с доказанной онкогенностью для людей на основании результатов исследований, проведенных в Юго-Восточной Азии [11]. Согласно отчету Международного агентства по изучению рака ВОЗ (2019), *O. felineus* по-прежнему остается биологическим агентом с недоказанной канцерогенностью для людей (группа 3) ввиду недостаточного количества значимых эпидемиологических многоцентровых исследований [31–34].

АССОЦИАЦИЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ И ИНВАЗИИ *O. VIVERRINI*

Нами проанализировано восемь полнотекстовых публикаций, касающиеся эпидемиологической взаимосвязи ХК и инвазии *O. viverrini* (таблица). Инвазия, вызываемая печеночной трематодой *O. viverrini*, является значимой проблемой общественного здравоохранения стран бассейна р. Меконг в Юго-Восточной Азии – Таиланда, Лаосской Народно-Демократической Республики, Вьетнама и Камбоджи [35–37]. Согласно данным официальной медицинской статистики, Таиланд (северо-восточная провинция) занимает лидирующее положение по распространенности инвазии *O. viverrini*, где не менее 6 млн населения поражены гельминтозом. Там же регистрируются самые высокие показатели заболеваемости раком желчных протоков, холангиокарциномой (более 90 на 100 тыс. у мужчин, 38,3 на 100 тыс. у женщин) [14, 38–40].

Первое значимое исследование, выполненное в Северном Таиланде (см. таблицу), продемонстрировало, что у пациентов с инвазией *O. viverrini* (по результатам микроскопии образцов стула и (или) желчи) частота диагностики ХК статистически значимо выше, чем у неинвазированных лиц [41].

В ходе исследования «случай – контроль», проведенного в 1987–1988 гг., обнаружена статистически значимая ассоциация между ХК и наличием антител к *O. viverrini* в сыворотке крови. Результаты продемонстрировали, что больший риск развития ХК имеют мужчины, а также участники (преимущественно женщины), регулярно употреблявшие специи, содержащие бетель. Возможный механизм заключается в повышенном воздействии нитрозаминов [42].

В ходе исследования «случай – контроль», проведенного в 1990–1991 гг. в 85 сельских населенных пунктах северо-восточного Таиланда, 12 311 человек в возрасте 24 лет и старше обследованы на предмет интенсивности инвазии *O. viverrini* (микроскопия образцов стула). Проводили ультразвукографию гепатобилиарной системы у индивидов с разной интенсивностью инвазии, в ходе которой у 15 пациентов диагностирована ХК. Наиболее высокая распространенность ХК наблюдалась в группе с максимальной интенсивностью инвазии *O. viverrini* [43].

Популяционное исследование «случай – контроль», проведенное в 1999–2001 гг., продемонстрировало, что повышение уровня антител к *O. viverrini* было самым значимым фактором риска ХК. У участников, употреблявших ферментированную рыбу и алкоголь, а также курящих, риск возрастал. Роль алкоголя в канцерогенезе может объясняться его влиянием на метаболические пути эндогенных и экзогенных нитрозаминов [44].

Исследование в дизайне «случай – контроль», проведенное в рамках когортного исследования в 1990–2001 гг., показало статистически значимую взаимосвязь между развитием ХК и обнаружением яиц *O. viverrini* в образцах стула. Также установлено, что у лиц, употреблявших овощи и фрукты 3–4,6 раза в день, риск ХК был значимо ниже, а при употреблении мяса чаще 0,45 раза в день был достоверно выше [45].

Исследование «случай – контроль», проведенное в 1999–2001 гг., показало возрастание риска ХК у пациентов с повышением уровня антител к *O. viverrini* и инфицированием хроническим вирусным гепатитом В и (или) С [46].

В ходе исследования «случай – контроль», проведенного в 2011 г., установлено, что использование в пищу сырой пресноводной рыбы и мясных субпродуктов, а также злоупотребление алкоголем увеличивали риск развития ХК, в то время как потребление фруктов и (или) овощей его снижало. Установлена взаимосвязь между снижением экспрессии гена *MTHFR* и употреблением пресноводной рыбы, зараженной *O. viverrini*, и

мяса. Данные продукты также являются источниками нитрозаминов, фолатов и антиоксидантов, которые совместно с инвазией *O. viverrini* могут играть важную роль в канцерогенезе [47].

В исследовании «случай – контроль», проведенном в 2009–2012 гг., повторно получены данные о возрастании риска ХК у пациентов с отягощенным наследственным онкологическим анамнезом и повышением уровня иммуноглобулинов класса G к *O. viverrini*. Употребление алкоголя более 3 раз в неделю и недостаточно термически обработанного мяса (говядина, свинина) также связано с повышением риска ХК [48].

Важно отметить, что, по данным департамента здравоохранения США, более 700 ветеранам войны во Вьетнаме установлен диагноз ХК за последние 15 лет. При исследовании 50 образцов сыворотки крови в 20% из них обнаружены антитела к *O. viverrini*. Заражение могло произойти при употреблении сырой или недостаточно термически обработанной речной рыбы в годы пребывания в эндемичном регионе Юго-Восточной Азии. Многолетнее бессимптомное течение инвазии привело к развитию рака желчных протоков, диагностированного на последней стадии заболевания [49, 50].

АССОЦИАЦИЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ И ИНВАЗИИ *S. SINENSIS*

Нами проанализировано шесть полнотекстовых публикаций, касающиеся эпидемиологической взаимосвязи ХК и инвазии *S. sinensis* (см. таблицу). Согласно данным официальной статистики, инвазия печеночной трематодой *S. sinensis* наиболее распространена в Китае, Тайване, Корее, Японии, Вьетнаме. В Азии это самый распространенный человеческий трематодоз: более 15 млн человек инфицированы, а 200 млн подвержены постоянному риску заражения [51]. Самая высокая заболеваемость регистрируется в Китае – около 13 млн человек, что составляет 85% от общего числа случаев [52, 53].

Первые значимые эпидемиологические исследования, выполненные в Южной Корее (см. таблицу), показали увеличение риска развития ХК у пациентов с положительным *S. sinensis* статусом [54, 55]. Исследование «случай – контроль», проведенное в 1990–1993 гг., показало, что обнаружение яиц *S. sinensis* в кале и злоупотребление алкоголем являются наиболее значимыми факторами риска ХК [56].

По данным исследования «случай – контроль», проведенного в 2000–2004 гг. в г. Сеуле, инвазия *S. sinensis* является значимым фактором риска

для развития внутрипеченочной ХК. Повышают риск развития ХК также вирусный гепатит В, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, холелитиаз и кисты холедоха [57].

В ходе исследования «случай – контроль», проведенного в 2003–2004 гг. в том же регионе, обнаружено, что употребление в пищу сырой пресноводной рыбы и положительный серологическое исследование на *C. sinensis* связаны с повышенным риском ХК. Значимыми факторами риска для дистальной внепеченочной ХК являются рентгенологические признаки *C. sinensis* и употребление в пищу сырой пресноводной рыбы в анамнезе [58].

В исследовании «случай – контроль», проведенном в 2011 г. в Китае, выявлена ассоциация между внутрипеченочной ХК и инвазией *C. sinensis*, а также холелитиазом хроническим вирусным гепатитом В и циррозом печени [15].

АССОЦИАЦИЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ И ИНВАЗИИ *O. FELINEUS*

В настоящее время в РФ не проведено значимых эпидемиологических многоцентровых исследований, позволяющих установить взаимосвязь между ХК и инвазией *O. felineus*. Согласно пилотным данным анализа официальной медицинской статистики, заболеваемость раком печени и желчных протоков в России составляет около 4,8 случая на 100 тыс. населения ежегодно. Проведенное нами пилотное аналитическое исследование официальных данных медицинской статистики во всех субъектах Российской Федерации за период 2011–2013 гг. продемонстрировало статистически значимую зависимость между показателями заболеваемости инвазией *O. felineus* и злокачественными новообразованиями гепатобилиарной системы. Так, заболеваемость онкопатологией гепатобилиарной зоны статистически значимо выше в субъектах с высоким уровнем поражения населения описторхозом (≥ 50 случаев на 100 тыс.) [17].

В настоящее время опубликованы результаты ряда отечественных исследований, выполненных

на основании материалов аутопсий и хирургических протоколов, отражающих канцерогенный потенциал *O. felineus*. Так, из 1 170 пациентов, проходивших обследование и лечение по поводу различных хирургических осложнений описторхоза в Томском зональном гепатологическом центре за период 1980–2000 гг., у 13% ($n = 152$) выявлен рак органов гепатопанкреатодуоденальной области: печени и желчных протоков (61 пациент), желчного пузыря (15 пациентов), большого дуоденального сосочка (10 больных) и поджелудочной железы (66 больных) [34]. При исследовании материалов аутопсий 44 умерших в результате онкологического заболевания печени в 80% случаев установлена ХК, в 20% – гепатоцеллюлярная карцинома [59].

В 2019 г. опубликованы два случая ХК у пациентов с хроническим описторхозом, вызванным трематодой *O. felineus*. В обоих случаях пациенты в течение многих лет проживали в эндемичном по инвазии регионе, занимались рыболовством и употребляли сырую и недостаточно термически обработанную рыбу семейства карповых. Пациентам ранее выставлен диагноз инвазии *O. felineus*, но лечение празиквантелом они не получали. Оба пациента имели неспецифические симптомы при клинической манифестации ХК на стадии, когда уже произошли серьезные патологические изменения, и умерли в результате полиорганной недостаточности в течение 6 мес после верификации диагноза ХК [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, печеночные трематоды *O. viverrini* и *C. sinensis* ассоциированы с развитием холангиоцеллюлярного рака и являются значимыми биологическими канцерогенами. *O. felineus* по-прежнему остается биологическим агентом с недоказанной канцерогенностью для человека в связи с отсутствием эпидемиологических данных. Однако существующие экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о значительном канцерогенном потенциале трематоды *O. felineus*.

Т а б л и ц а

Эпидемиологические исследования, оценивающие риск развития холангиокарциномы на фоне инвазии *O. viverrini* и *C. sinensis*

Автор, год	Страна	Дизайн исследования	Численность выборки, <i>n</i>	Риск развития ХК
Исследование инвазии <i>O. viverrini</i>				
Kurathong и соавт., 1985 [41]	Таиланд	Случай – контроль	551	OR = 1,21 95% CI: 0,36–4,06
Parkin и соавт., 1991 [42]	Таиланд	Случай – контроль	206	OR = 5,0

Окончание табл.

Автор, год	Страна	Дизайн исследования	Численность выборки, <i>n</i>	Риск развития ХК
Haswell-Elkins и соавт., 1994 [43]	Таиланд	Одномоментное	12 311	OR =14,1
Honjo и соавт., 2005 [44]	Таиланд	Случай – контроль	258	OR = 27,09
Poomphakwaen и соавт., 2009 [45]	Таиланд	Случай – контроль	216	OR = 2,99 95% CI: 1,04–8,62
Srivatanakul и соавт., 2010 [46]	Таиланд	Случай – контроль	212	OR = 25,04 95% CI: 5,81–07,91
Songserm и соавт., 2011 [47]	Таиланд	Случай – контроль	657	OR = 2,0 95% CI: 1,14–3,48
Manwong и соавт., 2013 [48]	Таиланд	Случай – контроль	146	OR = 3,09 95% CI: 1,04–9,16
Исследование инвазии <i>C. sinensis</i>				
Kim Y. и соавт., 1974 [54]	Корея	Одномоментное	1 402	OR = 6,5 95% CI: 3,5–112,04
Chung C. и соавт., 1976 [55]	Корея	Случай – контроль	595	OR = 6,0 95% CI: 2,82–12,04
Shin H.R. и соавт., 1996 [56]	Корея	Случай – контроль	609	OR = 2,7 95% CI: 1,13–6,46
Lee T. и соавт., 2008 [57]	Корея	Случай – контроль	2488	OR = 13,6 95% CI: 6,1–30,31
Choi D., Lim J.H., Lee K.T., и соавт., 2006 [58]	Корея	Случай – контроль	244	OR = 8,62 95% CI: 5,05–16,06
Peng N.F., Li L.Q., Qin X. и соавт., 2011 [15]	Китай	Случай – контроль	294	OR = 3,55 95% CI: 1,6–7,89

Примечание. OR – отношение шансов, CI – доверительный интервал.

В этой связи проведение эпидемиологического многоцентрового исследования для установления взаимосвязи данного трематодоза и холангиокарциномы у населения эндемичных регионов имеет приоритетное значение. Результаты исследования необходимы для рекомендаций в отношении скрининговых программ ранней диагностики ХК и в целом профилактики и лечения онкологических заболеваний гепатобилиарной системы, социально значимых для эндемичных по описторхозу регионов Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

- London School of Hygiene & Tropical Medicine. In electronic version of the atlas: Global Atlas of Helminth Infections. URL: www.thiswormyworld.org/worms/global-burden [Accessed October 2015].
- Schuster R.K. Opisthorchiidosis – a review. *Infect Disord Drug Targets*. 2010; 10 (5): 402–415. DOI: 10.2174/187152610793180902.
- Armignacco O., Caterini L., Marucci G., Ferri F., Bernardini G., Natalini Raponi G., Ludovisi A., Bossù T., Gomez Morales M.A., Pozio E. Human Illnesses Caused by *Opisthorchis felineus* flukes, Italy. *Emerging Infectious Diseases*. 2009; 14 (12): 1902–1905. DOI: 10.3201/eid1412.080782.
- 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; 126 (1): 54–62. DOI: 10.1016/j.actatropica.2013.01.005.
- Tselepatiotis E., Mantadakis E., Papoulis S., Vassalou E., Kotsakis P., Samonis G. A Case of *Opisthorchis felineus* infestation in a Pilot from Greece. *Infection*. 2003; 31 (6): 430–432. DOI: 10.1007/s15010-003-3225-z.
- Marcos L.A., Terashima A., Gotuzzo E. Update on hepatobiliary flukes: fascioliasis, opisthorchiasis and clonorchiasis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008; 21 (5): 523–530. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32830f9818.
- Petney T.N., Andrews R.H., Saijuntha W., Wenz-Mücke A., Sithithaworn P. The zoonotic, fish-borne liver flukes *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felineus* and *Opisthorchis viverrini*. *Int. J. Parasitol.* 2013; 43: 1031–1077. DOI: 10.1016/j.ijpara.2013.07.007.
- Ogorodova L.M., Fedorova O.S., Sripa B., Mordvinov V.A., Katokhin A.V., Keiser J., Odermatt P., Brindley P.J., Mayboroda O.A., Velavan T.P., Freidin M.B., Sazonov A.E., Saltykova I.V., Pakharukova M.Y., Kovshirina Y.V., Kaloulis K., Krylova O.Y., Yazdanbakhsh M. Opisthorchiasis: An Overlooked Danger. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015; 9 (4): e0003563. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003563.
- Lim M.K., Ju Y.H., Franceschi S., Oh J.K., Kong H.J., Hwang S.S., Park S.K., Cho S.I., Sohn W.M., Kim D.I., Yoo K.Y., Hong S.T., Shin H. *Clonorchis sinensis* infection and increasing risk of cholangiocarcinoma in the Republic of Korea. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 75 (1): 93–96. DOI: 10.4269/ajtmh.2006.75.93.

10. Shin H.R., Oh J.K., Masuyer E., Curado M.P., Bouvard V., Fang Y.Y., Wiangnon S., Sripa B., Hong S.T. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer Sci.* 2010; 101 (3): 579–585. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01458.x.
11. WHO. International Agency for Research on Cancer IARC Biological agents. A review of human carcinogens. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; 2012; 100B; 100: 441. DOI: 10.4135/9781412963855.n637.
12. Bridgewater J., Galle P.R., Khan S.A., Llovet J.M., Park J.W., Patel T., Pawlik T.M., Gores G.J. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology.* 2014; 60: 1268–1289. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.021.
13. Bragazzi M.C., Carpino G., Venere R., Semeraro R., Gentile R., Gaudio E., Alvaro D. Cholangiocarcinoma: epidemiology and risk factors. *Translational Gastrointestinal Cancer.* 2012; 1: 21–32. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4778.2011.11.04.
14. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J., Teppo L., Thomas D.B. Cancer incidence in five continents. Volume VIII: Lyon International Agency for Research on Cancer. 2002; 3: 1–781.
15. Peng N.F., Li L.Q., Qin X., Guo Y., Peng T., Xiao K.Y., Chen X.G., Yang Y.F., Su Z.X., Chen B., Su M., Qi L.N. Evaluation of risk factors and clinicopathologic features for intrahepatic cholangiocarcinoma in Southern China: a possible role of hepatitis B virus. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 1258–1266. DOI: 10.1245/s10434-010-1458-5.
16. Прохоров Б.Б. Заболеваемость населения. Инфекционные болезни: биогельминтозы. Описторхоз. В эл. версии атласа: Окружающая среда и здоровье населения России. URL: <http://www.sci.aha.ru/ATL/ra55g.htm>.
17. Федорова О.С., Ковширина Ю.В., Ковширина А.Е., Федотова М.М., Деев И.А., Петровский Ф.И., Филимонов А.В., Дмитриева А.И., Кудяков Л.А., Салтыкова И.В., Михалев Е.В., Одерматт П., Огородова Л.М. Анализ заболеваемости инвазией *Opisthorchis felineus* и злокачественными новообразованиями гепатобилиарной системы в Российской Федерации. *Бюллетень сибирской медицины.* 2016; 15 (5): 67–78.
18. Blechacz B., Komuta M., Roskams T., Gores G. J. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 512–522. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.131.
19. Shin H.R., Oh J.K., Masuyer E., Curado M.P., Bouvard V., Fang Y., Wiangnon S., Sripa B., Hong S.T. Comparison of incidence of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma – focus on East and South-Eastern Asia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2010; 11 (5): 1159–1166.
20. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015; 1: 505–527. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.0735.
21. Nakanuma Y., Sato Y., Harada K., Sasaki M., Xu J., Ikeda H. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J. Hepatol.* 2010; 27 (12): 419–427. DOI: 10.4254/wjgh.v2.i12.419.
22. Российское общество клинической онкологии. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. 2019; 3 (2): 439–455.
23. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. М.: Московский онкологический исследовательский институт им. П. Герцена, 2015: 70–71.
24. Banales J.M., Cardinale V., Carpino G., Marziani M., Andersen J.B., Invernizzi P., Lind G.E., Folseraas T., Forbes S.J., Fouassier L., Geier A., Calvisi D.F., Mertens J.C., Trauner M., Benedetti A., Maroni L., Vaquero J., Macias R.I., Raggi C., Perugorria M.J., Gaudio E., Boberg K.M., Marin J.J., Alvaro D. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA Nat Rev). *Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 13: 261–280. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.51.
25. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году. М.: Государственный доклад, 2014: 116–117.
26. Yeesoonsang S., McNeil E., Virani S., Bilheem S., Pittayawonganon C., Jiraphongsa C., Sriplung H. Trends in incidence of two major subtypes of liver and bile duct cancer: hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma in Songkhla, Southern Thailand, 1989–2030. *J. Cancer Epidemiol.* 2018 23; 2018: 8267059. DOI: 10.1155/2018/8267059.
27. Palmer W.C., Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J. Hepatol.* 2012; 57: 69–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.022.
28. Patel T. Cholangiocarcinoma – controversies and challenges. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 189–200. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.20.
29. Uddin M.H., Shunyu L., Jin Y., Choi M.H., Jang J.J., Hong S.T. C3H/He mice as an incompatible cholangiocarcinoma model by *Clonorchis sinensis*, dicyclanil and N-nitrosodimethylamine. *The Korean Journal of Parasitology.* 2016; 54 (3): 281–289. DOI: 10.3347/kjp.2016.54.3.281.
30. Woo H., Han J.K., Kim J.H., Hong S.T., Uddin M.H., Jang J.J. *In vivo* monitoring of development of cholangiocarcinoma induced with *Clonorchis sinensis* and N-nitrosodimethylamine in Syrian golden hamsters using ultrasonography and magnetic resonance imaging: a preliminary study. *Eur. Radiol.* 2017; 27 (4): 1740–1747. DOI: 10.1007/s00330-016-4510-4.
31. WHO. International Agency for Research on Cancer. Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for the IARC Monographs during 2020–2024. IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans; 2019.

32. Максимова Г.А., Жукова Н.А., Кашина Е.В., Львова М.Н., Катохин А.В., Толстикова Т.Г., Мордвинов В.А. Роль *Opisthorchis felineus* в индукции рака желчевыводящих путей. *Паразитология*. 2015; 49: 3–11.
33. Максимова Г.А., Жукова Н.А., Кашина Е.В., Львова М.Н., Катохин А.В., Толстикова Т.Г., Мордвинов В.А. Изменения в печени сирийских хомяков, индуцированные диметилнитрозамином на фоне описторхоза. *Медицинский академический журнал*. 2012; 7: 160–162.
34. Бражникова Н.А., Толкаева М.В. Рак печени, желчных путей и поджелудочной железы при хроническом описторхозе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2002; 2: 71–77.
35. Dao T.T., Bui T.V., Abatih E.N., Gabriël S., Nguyen T.T., Huynh Q.H., Nguyen C.V., Dorny P. *Opisthorchis viverrini* infections and associated risk factors in a lowland area of Binh Dinh Province, Central Vietnam. *Acta Trop.* 2016; 157: 151–157. DOI: 10.1016/j.actatropica.2016.01.029.
36. Sohn W.M., Yong T.S., Eom K.S., Pyo K.H., Lee M.Y., Lim H., Choe S., Jeong H.G., Sinuon M., Socheat D., Chai J.Y. Prevalence of *Opisthorchis viverrini* infection in humans and fish in Kratie Province, Cambodia. *Acta Trop.* 2012; 124 (3): 215–220. DOI: 10.1016/j.actatropica.2012.08.011.
37. Miyamoto K., Kirinoki M., Matsuda H., Hayashi N., Chigusa Y., Sinuon M., Chuor C.M., Kitikoon V. Field survey focused on *Opisthorchis viverrini* infection in five provinces of Cambodia. *Parasitol Int.* 2014; 63 (2): 366–373. DOI: 10.1016/j.parint.2013.12.003.
38. Sripa B., Bethony J.M., Sithithaworn P., Kaewkes S., Mairiang E., Loukas A., Mulvenna J., Laha T., Hotez P.J., Brindley P.J. Opisthorchiasis and opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos. *Acta Trop.* 2011; 120 (1): 158–168. DOI: 10.1016/j.actatropica.2010.07.006.
39. Sripa B., Brindley P.J., Mulvenna J., Laha T., Smout M.J., Mairiang E., Bethony J.M., Loukas A. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* – multiple pathways to cancer. *Trends Parasitol.* 2012; 28: 395–407. DOI: 10.1016/j.pt.2012.07.006.
40. Sripa B., Pairojkul C. Cholangiocarcinoma: lessons from Thailand. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24: 349–356. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3282fb9b3.
41. Kurathong S., Lerdverasirikul P., Wongpaitoon V., Pramolsinsap C., Kanjanapitak A., Varavithya W., Phuapradit P., Bunyaratvej S., Upatham E.S., Brockelman W.Y. *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma. A prospective, case-controlled study. *Gastroenterology*. 1985; 89: 151–156. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90755-3.
42. Parkin D.M., Srivatanakul P., Khlat M., Chenvidhya D., Chotiwan P., Insiripong S., L'Abbè K.A., Wild C.P. Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma. *Int. J. Cancer*. 1991; 48: 323–328. DOI: 10.1002/ijc.2910480302.
43. Haswell-Elkins M.R., Mairiang E., Mairiang P., Chaiyakum J., Chamadol N., Loapaiboon V., Sithithaworn P., Elkins D.B. Cross-sectional study of *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma in communities within a high-risk area in northeast Thailand. *Int. J. Cancer*. 1994; 59: 505–509. DOI: 10.1002/ijc.2910590412.
44. Honjo S., Srivatanakul P., Sriplung H., Kikukawa H., Hanai S., Uchida K., Todoroki T., Jedpiyawongse A., Kittiwatanachot P., Sripa B., Deerasamee S., Miwa M. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, northeast Thailand. *Int. J. Cancer*. 2005; 117: 854–860. DOI: 10.1002/ijc.21146.
45. Poomphakwaen K., Promthet S., Kamsa-Ard S., Vatanasapt P., Chaveepojnkamjorn W., Klaewkla J., Sujirarat D., Pichainarong N. Risk factors for cholangiocarcinoma in Khon Kaen, Thailand: a nested case-control study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2009; 10 (2): 251–258.
46. Srivatanakul P., Honjo S., Kittiwatanachot P., Jedpiyawongse A., Khuhaprema T., Miwa M. Hepatitis viruses and risk of cholangiocarcinoma in northeast Thailand. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2010; 11: 985–988.
47. Songserm N., Promthet S., Sithithaworn P., Pientong C., Ekalaksananan T., Chopjitt P., Parkin D.M. Risk factors for cholangiocarcinoma in high-risk area of Thailand: role of lifestyle, diet and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36: 89–94. DOI: 10.1016/j.canep.2011.11.007.
48. Manwong M., Songserm N., Promthet S., Matsuo K. Risk factors for cholangiocarcinoma in the lower part of Northeast Thailand: a hospital-based case-control study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14: 5953–5956. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.10.5953.
49. Pseudos G., Ford F.M., Hong S.T. Screening US Vietnam veterans for liver fluke exposure 5 decades after the end of the war. *Infect. Dis. Clin. Pract. (Baltim Md)*. 2018; 26 (4): 208–210. DOI: 10.1097/IPC.0000000000000611.
50. Mcdowell R., Mason M. Still fighting: Vietnam vets seek help for rare cancer. *LA Times*; 2016.
51. Tang Z.L., Huang Y., Xin-Bing Y. Current status and perspectives of *Clonorchis sinensis* and clonorchiasis: epidemiology, pathogenesis, omics, prevention and control. *Infect. Dis. Poverty*. 2016; 5 (1): 71. DOI: 10.1186/s40249-016-0166-1.
52. Hong S.T., Fang Y. *Clonorchis sinensis* and clonorchiasis, an update. *Parasitol. Int.* 2012; 61 (1): 17–24. DOI: 10.1016/j.parint.2011.06.007.
53. Qian M.B., Utzinger J., Keiser J., Xiao-Nong Z., Zhou X. N. clonorchiasis. *Lancet*. 2016; 20; 387 (10020): 800–810.
54. Kim Y.I., Yang D.H., Chang K.R. Relationship between *Clonorchis sinensis* infestation and cholangiocarcinoma of the liver in Korea. *Seoul J. Med.* 1974; 15: 247–253 (in Korean).

55. Chung C.S., Lee S.K. An epidemiological study of primary liver carcinomas in Busan area with special reference to *Clonorchis*. *Korean J. Pathol.* 1976; 10: 33–46.
56. Shin H.R., Lee C.U., Park H.J., Seol S.Y., Chung J.M., Choi H.C., Ahn Y.O., Shigemastu T. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int. J. Epidemiol.* 1996; 25 (5): 933–940. DOI: 10.1093/ije/25.5.933.
57. Lee T.Y., Lee S.S., Jung S.W., Jeon S.H., Yun S.C., Oh H.C., Kwon S., Lee S.K., Seo D.W., Kim M.H., Suh D.J. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 1716–1720. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01796.x.
58. Choi D., Lim J.H., Lee K.T., Lee J.K., Choi S.H., Heo J.S., Jang K.T., Lee N.Y., Kim S., Hong S.T. Cholangiocarcinoma and *Clonorchis sinensis* infection: a case-control study in Korea. *J. Hepatol.* 2006; 44: 1066–1073. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.11.040.
59. Глумов В.Я., Котриков В.В., Третьякова Н.А. Патогенез и морфология первичного рака печени, развившегося на фоне описторхоза. *Вопросы онкологии.* 1974; 9: 46–49.
60. Kovshirina Y.V., Fedorova O.S., Vtorushin S.V., Kovshirina A.E., Ivanov S.D., Chizhikov A.V., Onishchenko S.V., Ogorodova L.M., Odermatt P. Case report: two cases of cholangiocarcinoma in patients with *Opisthorchis felineus* infection in Western Siberia, Russian Federation. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2019; 100 (3): 599–603. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0652.

Сведения об авторах

Ковширина Анна Евгеньевна, ассистент, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, эксперт центра международного развития и партнерства, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6116-8323.

Федорова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней, декан лечебного факультета, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2962-1076.

Ковширина Юлия Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, руководитель центра последипломной подготовки, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6818-9792.

Онищенко Сергей Вальдемарович, д-р мед. наук, доцент, кафедра хирургических болезней, СурГУ, г. Сургут. ORCID 0000-0002-2013-7587.

Таслицкий Станислав Семенович, врач-онколог, отделение онкологии № 2, Сургутская окружная клиническая больница, г. Сургут. ORCID 0000-0002-2514-4188.

Катаныхова Людмила Леонидовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра детских болезней, СурГУ, г. Сургут. ORCID 0000-0002-3959-8391.

Чижиков Андрей Валерьевич, д-р мед. наук, и.о. зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, г. Ханты-Мансийск. ORCID 0000-0002-3764-5182.

Татауров Илья Андреевич, врач-онколог, клинико-диагностическое отделение, Окружная клиническая больница, г. Ханты-Мансийск. ORCID 0000-0003-2127-9496.

Огородова Людмила Михайловна, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2962-1076.

✉ **Федорова Ольга Сергеевна**, e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com.

Поступила в редакцию 15.12.2019

Подписана в печать 25.12.2019