

© Коллектив авторов, 2004

А.И. Рывкин, Е.Н. Андрианова, Н.С. Побединская, Т.Г. Решетова,
М.В. Пашин, Т.Г. Глазова, И.В. Тентелова

СОСТОЯНИЕ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Ивановская государственная медицинская академия МЗ РФ», г. Иваново, РФ

У 55 больных бронхиальной астмой (БА) в возрасте от 8 до 14 лет проведено исследование капиллярного кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии и эндотелиальной выстилки сосудов. Показано, что развитие БА характеризовалось зависимыми от тяжести заболевания изменениями в системе микрогемодиализации, сопряженными с активностью воспалительного процесса в респираторном тракте и параметрами бронхиальной проходимости. Десквамация эндотелия, максимально выраженная у больных с тяжелой БА, сочеталась с изменениями местного кровотока: увеличивался тонус прекапилляров на фоне нарушения активных (нейромиогенных) и пассивных (респираторно-пульсовых) механизмов модуляции сосудистого тонуса. Нарушения в системе микрогемодиализации вели к срыву адаптационных возможностей периферической микроциркуляции, что проявлялось снижением резервов капиллярного кровотока.

Authors studied capillary circulation in 55 patients with bronchial asthma (BA) in the age 8—14 years old by method of laser Doppler flowmetry (LDF) and endothelial vessel lining. They showed that BA development was characterized by changes in microcirculation, depended on BA severity, coupled with inflammatory activity in respiratory tract and with patency of airways. Desquamation of epithelium, which was maximal in cases of severe BA, was associated with local circulation changes: pre-capillary tone was increased on the background of disorder in both active (neuro- and myogenous) and passive (pulse — respiratory) mechanisms of vascular tone modulation. Disorders in microcirculation system led to failure of adaptive capacity of peripheral circulation, which was presented as low reserve of capillary flow.

Аллергическое воспаление при бронхиальной астме (БА) является необходимым, но недостаточным условием для возникновения и развития заболевания. Воспалительная реакция, как правило, не ограничивается слизистой оболочкой респираторного тракта. В развитии патологического процесса активное участие принимает система микрогемодиализации (МГЦ), от состояния которой зависит уровень перфузии и метаболизма тканей [1]. В связи с этим нами предпринято исследование капиллярного кровотока и эндотелиальной выстилки сосудов в зависимости от активности воспалительного процесса в респираторном тракте и показателей функции внешнего дыхания.

Материалы и методы исследования

Обследовано 55 больных в возрасте от 8 до 14 лет в различные периоды БА. Критерии включения: подтвержденный диагноз атопической БА. Критерии исключения: наличие сопутствующей соматической патологии, использование ингаляционных глюкокортикостероидов в течение предшествующих 3 мес. Контрольную группу составили 12 здоровых детей того же возраста. Распределение боль-

ных в зависимости от степени тяжести, давности заболевания, возраста и пола представлено в табл. 1.

Капиллярный кровоток изучали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-01 (НПП «Лазма», Москва). Показатели периферического кровообращения регистрировали в области наружной поверхности предплечья, которая является обобщающей для оценки состояния МГЦ. При исследовании базального капиллярного кровотока в покое оценивали показатель микроциркуляции (ПМ) и его среднее квадратичное отклонение (σ), амплитуду низко- (ALF), высокочастотных (АНФ) и пульсовых (АСФ) колебаний, индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ). Для исследования механизмов регуляции микрогемодинамики проводили окклюзионную пробу (ОП) с определением уровня «биологического нуля», постокклюзионной гиперемии и резерва капиллярного кровотока (РКК). Кроме того, рассчитывали показатели, характеризующие нейро- и миогенную ($\sigma/\text{A}\alpha$, σ/ALF и ALF/M) регуляцию прекапиллярных резистивных микрососудов, а также соотношение АНФ/ALF, отражающее пассивный (респираторно-пульсовой) механизм изменения резистентности микрососудов.

О состоянии эндотелиальной выстилки сосудистого русла судили по количеству десквамированных (циркулирующих) эндотелиоцитов (ЦЭ) в крови. Подсчет эндотелиальных клеток проводили методом фазово-контрастной микроскопии [2].

Таблица 1

Распределение больных атопической БА в зависимости от степени тяжести, давности заболевания, возраста и пола

Тяжесть заболевания	Давность заболевания, годы				Возраст, годы				Пол				Всего	
	менее 5 лет		5 лет и более		8—10 лет		11—14 лет		мальчики		девочки			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая	15	27,2	5	9,1	12	21,8	8	14,5	12	21,8	8	14,5	20	36,4
Среднетяжелая	14	25,5	6	10,9	10	18,2	10	18,2	14	25,5	6	10,9	20	36,4
Тяжелая	5	9,1	10	18,2	4	7,3	11	20,0	10	18,2	5	9,1	15	27,2
Итого	34	61,8	21		26	47,3	29	52,7	36	65,5	19	34,5	55	100

Для определения содержания стабильного продукта окисления оксида азота (NO) — нитрит-аниона (NO_2^-) — в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и цельной крови после предварительного осаждения белков сульфатом цинка использовали реактив Griess, содержащий равные объемы 0,1% N-(1-нафтил)-этилендиамин гидрохлорида, 1% сульфаниламида и 5% фосфорной кислоты. Реактив

способствует превращению NO_2^- в сиреневое азосоединение, интенсивность окраски которого (пропорциональную концентрации NO_2^-) измеряли на спектрофотометре при длине волны 540 нм [3, 4].

Функцию внешнего дыхания (ФВД) с оценкой показателей кривой «поток-объем» изучали по данным динамической спирографии на аппарате SPIROSIFT 3000 (Япония).

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания в различные периоды болезни в зависимости от степени тяжести БА

Параметры	Контрольная группа (n=12)	Степень тяжести БА		
		легкая (n=20)	среднетяжелая (n=20)	тяжелая (n=15)
Обострение				
ЖЕЛ, %	99,2±2,3	80,3±2,41	75,3±2,2*	75,1±2,1*
ФЖЕЛ, %	89,5±2,5	83,7±2,9*	62,2±3,3*	60,1±2,4*
ОФВ ₁ , %	95,7±3,4	81,7±3,3*	64,3±2,9*	59,7±2,9*
ПСВ, %	91,1±3,4	87,7±3,2	79,7±4,6	63,2±3,5*
МОС ₂₅ , %	95,7±2,9	78,3±3,1	76,4±4,3	67,9±3,1*
МОС ₅₀ , %	92,4±2,7	82,7±4,0	81,3±4,2	71,6±3,7*
МОС ₇₅ , %	96,6±4,1	78,9±5,1	74,1±4,1*	66,7±3,6*
Ремиссия				
ЖЕЛ, %	99,7±2,2	91,4±2,6	87,3±3,2	80,8±3,1
ФЖЕЛ, %	89,4±2,1	86,7±2,3	83,6±3,1	65,3±2,9*
ОФВ ₁ , %	95,5±3,2	85,6±2,7	81,3±3,7	68,6±4,1*
ПСВ, %	91,7±3,8	97,7±4,1	87,5±6,1	74,8±2,6
МОС ₂₅ , %	95,2±2,6	96,7±4,1	85,6±6,1	83,4±8,1
МОС ₅₀ , %	92,8±2,2	90,7±4,3	81,8±5,2	72,9±8,1
МОС ₇₅ , %	96,7±4,1	88,6±9,1	88,3±5,1	82,6±10,1

* $p < 0,05$ при сравнении показателей с контрольной группой.

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами альтернативно-вариационной статистики с использованием прикладных программ Excel «Статистика» [5]. Математическое обеспечение работы включало расчет средней арифметической (M) и ее стандартной ошибки (m). Достоверность различий, полученных в сравниваемых группах, оценивали по t -критерию. Для выяснения степени взаимосвязи между изучаемыми показателями были рассчитаны коэффициенты парной корреляции (r).

Результаты и их обсуждение

Обострение БА, наряду с нарушением бронхиальной проходимости (табл. 2), характеризовалось зависимыми от степени тяжести изменениями показателей капиллярного кровотока. Так, при легкой БА регистрировалось некоторое повышение уровня перфузии (ПМ=2,9±0,1 перф. ед.; в контроле — к — 2,0±0,1 перф. ед.) за счет «включения» механизмов модуляции тканевого кровотока ($\sigma=0,88\pm0,05$; $\sigma_k=0,64\pm0,09$; $K_v=21,5\pm1,6$; $K_{v_k}=18,9\pm1,9$). Однако показатели миогенной активности у больных были ниже, чем в группе контроля ($ALF/M=29,3\pm2,7$; $ALF/M_k=37,1\pm3,9$). Значения реактивной постокклюзионной гиперемии и РКК увеличивались на 30% (РКК=613,6±43; $RK_{k_k}=472\pm36$). Параллельно отмечалось незначительное повышение эндобронхиальной концентрации NO_2^- , в цельной крови содержание нитрит-анионов возрастало вдвое. Практически в 2 раза увеличивалось и число ЦЭ (рис. 1).

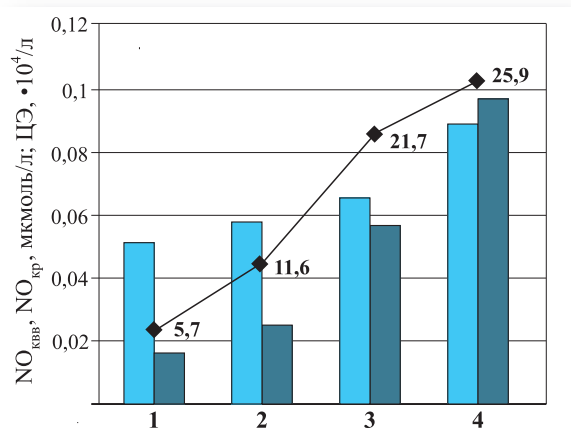


Рис. 1. Уровень нитрит-анионов и циркулирующих эндотелиоцитов в периоде обострения БА в зависимости от степени тяжести заболевания. Здесь и на рис. 2: 1-й столбик — NO_{KBB} , 2-й столбик — NO_{KP} , —◆— ЦЭ.

Уровень тканевой перфузии в периоде обострения среднетяжелой БА был на 25% выше (ПМ=2,5±0,2 перф. ед.), чем в контрольной группе, что связано с явлениями застоя крови в веноулярном звене микроциркуляторного русла. Одновременно снижались показатели $\sigma/A\alpha$ и σ/ALF , характери-

зующие нейро- и миогенную регуляцию прекапиллярных резистивных микрососудов ($\sigma/A\alpha=0,32\pm0,06$; $\sigma/A\alpha_k=0,44\pm0,05$; $\sigma/ALF=0,41\pm0,04$; $\sigma/ALF_k=0,54\pm0,06$), на фоне активации пассивного (респираторно-пульсового) механизма ($AHF1/ALF=0,42\pm0,01$; $AHF1/ALF_k=0,25\pm0,01$). Итогом изменения вазомоторной регуляции явилось снижение эффективности микроциркуляции в периоде обострения БА на 35% (ИЭМ=1,3; $ИЭМ_k=2,1$). ОП выявила значительное снижение резервных возможностей капиллярного кровотока (РКК=328±31). Одновременно возрастала продукция NO, что отражалось в повышении концентрации нитрит-анионов в КВВ и крови. Значительно увеличивалось количество десквамированных ЦЭ.

Наиболее выраженные изменения микрогемодинамики были отмечены у больных с тяжелой БА, что проявлялось снижением уровня перфузии на 55% (ПМ=1,1±0,1 перф. ед.) и низким уровнем функционирования механизмов модуляции тканевого кровотока ($\sigma=0,36\pm0,06$; $K_v=15,7\pm1,1$). Параллельно увеличивался тонус сосудов прекапиллярного звена ($\sigma/A\alpha=0,67\pm0,08$; $\sigma/ALF=0,89\pm0,05$) в сочетании со снижением пассивного пульсового механизма ($ACF/\sigma=6,7\pm0,9$; $ACF/\sigma_k=8,87\pm1,02$). Эти особенности подтверждались результатами ОП: уменьшение способности гладкомышечных клеток микроциркуляторного русла к активному сокращению и расслаблению приводило к выраженному снижению адаптивных возможностей капиллярного кровотока (РКК=219±27). При обострении тяжелой БА регистрировалась наибольшая концентрация продуктов окисления NO — как эндобронхиально, так и в периферической крови. Десквамация ЦЭ достигала максимальных цифр.

В периоде ремиссии БА, наряду с респираторными нарушениями (табл. 2), сохранялись изменения показателей МГЦ. Эндотелиальная дисфункция также носила пролонгированный характер.

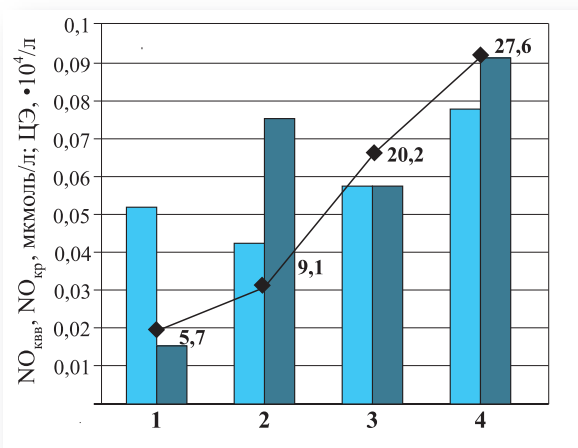


Рис. 2. Уровень нитрит-анионов и циркулирующих эндотелиоцитов в периоде ремиссии БА в зависимости от степени тяжести заболевания.

Таблица 3

Корреляционные связи между показателями капиллярного кровотока, NO_{KBB} , ЦЭ и ФВД в различные периоды болезни в зависимости от степени тяжести БА

Показатели		Обострение			Ремиссия
		легкая БА	среднетяжелая БА	тяжелая БА	тяжелая БА
		$\sigma/A\alpha$			
ФВД	ФЖЕЛ	+0,63	-0,48	-0,52	-0,04
	ОФВ ₁	+0,65	-0,61	-0,72	-0,61
	ПСВ	+0,59	-0,55	-0,61	-0,57
	МОС ₂₅	+0,46	-0,53	-0,44	-0,41
	МОС ₅₀	—	-0,43	-0,61	-0,43
	МОС ₇₅	+0,41	-0,47	-0,58	-0,4
NO_{KBB}		+0,71	+0,81	+0,73	+0,59
$NO_{KР}$		+0,79	+0,72	+0,69	+0,61
ЦЭ		—	+0,61	+0,67	+0,58
		σ/ALF			
ФВД	ФЖЕЛ	+0,59	-0,51	-0,61	-0,40
	ОФВ ₁	+0,61	-0,66	-0,69	-0,69
	ПСВ	+0,54	-0,51	-0,66	-0,59
	МОС ₂₅	+0,39	-0,50	-0,42	-0,44
	МОС ₅₀	—	-0,47	-0,70	-0,49
	МОС ₇₅	+0,44	-0,39	-0,69	-0,5
NO_{KBB}		+0,66	+0,71	+0,66	+0,55
$NO_{KР}$		+0,69	+0,79	+0,79	+0,71
ЦЭ		—	+0,58	+0,67	+0,64
		ПМ			
NO_{KBB}		—	+0,55	+0,61	-0,57
$NO_{KР}$		—	+0,59	+0,64	-0,55
		ИЭМ			
NO_{KBB}		+0,51	-0,75	-0,62	-0,54
$NO_{KР}$		+0,54	-0,71	-0,66	-0,57
		РКК			
ФВД	ФЖЕЛ	-0,57	+0,56	+0,50	+0,62
	МОС ₂₅	—	+0,59	+0,51	+0,66
	МОС ₅₀	—	+0,61	+0,55	+0,71
	МОС ₇₅	+0,52	+0,71	+0,59	+0,74
		ЦЭ			
NO_{KBB}		+0,55	+0,77	+0,83	+0,79
$NO_{KР}$		+0,71	+0,79	+0,85	+0,73

Степень отклонений исследуемых показателей зависела от тяжести заболевания (рис. 2).

При легкой и среднетяжелой БА, несмотря на нормальные показатели тканевой перфузии, отме-

чался пониженный уровень нейро- и миогенной модуляции тонуса прекапилляров ($\sigma/A\alpha=0,38\pm 0,04$; $\sigma/ALF=0,45\pm 0,06$) в сочетании с некоторым уменьшением эффективности МГЦ ($ИЭМ=1,8\pm 0,1$).

Концентрация NO_2^- в КВВ при этом не отличалась от контрольных значений, однако содержание мессенджера в крови было высоким, вероятно, за счет продукции его клетками воспаления в бронхолегочной системе. ЦЭ определялось больше, чем в контроле.

В ремиссию тяжелой БА регистрировались не только низкий уровень и эффективность капиллярного кровотока ($\text{ПМ}=1,3\pm 0,2$ перф. ед.; $\text{ИЭМ}=1,5\pm 0,2$), но и нарушенные механизмы нейро- и миогенной его регуляции: тонус прекапилляров оставался высоким ($\sigma/\text{A}\alpha=0,62\pm 0,05$; $\sigma/\text{ALF}=0,76\pm 0,08$), а резервы адаптации микрососудистого русла — сниженными ($\text{РКК}=352\pm 31$). Ремиссия тяжелой БА сопровождалась повышенной концентрацией NO_2^- в КВВ и крови и высокой степенью десквамации ЦЭ.

Корреляционный анализ показал взаимосвязь параметров МГЦ и уровня десквамации сосудистого эндотелия с эндобронхиальной и внелегочной концентрацией нитрит-анионов, а также показателями ФВД (табл. 3). Прежде всего отмечены значимые корреляты показателей миогенной активности прекапилляров ($\sigma/\text{A}\alpha$ и σ/ALF) с характером бронхиальной проходимости независимо от степени тяжести БА. Кроме того, уровень тканевой перфузии и ее эффективность, а также количество десквамированных ЦЭ зависели от концентрации NO_2^- в КВВ и крови. Наконец, резервы адаптации микрососудистого русла имели четкую взаимосвязь с такими показателями легочной вентиляции, как MOC_{50-57} и ФЖЕЛ.

Заключение

Таким образом, развитие БА характеризовалось зависимыми от тяжести заболевания изменениями в системе микрогемодинамики, сопряженными с активностью воспалительного процесса в респираторном тракте и параметрами бронхиальной проходимости. Повышение NO_2^- , связанное с активацией индуцибельной NO-синтазы в периоде обострения БА [6—8], приводило к накоплению пероксинитрита в бронхолегочной системе [6], который повреждал сосудистый эндотелий, вызывая его десквамацию. Реакция капиллярного русла зависела от активности воспаления и степени снижения ФВД и была направлена, прежде всего, на адаптацию организма к условиям легочной вентиляции.

Легкая БА характеризовалась преходящими изменениями капиллярного кровотока и активным

включением механизмов модуляции микрососудистого тонуса (увеличение σ и Kv) с целью поддержания адекватного уровня тканевой перфузии.

Обострение среднетяжелой БА отличалось некоторым повышением уровня периферической гемодинамики в ответ на активный воспалительный процесс в респираторном тракте и возрастание степени бронхиальной обструкции. Адаптация достигалась за счет дилатации сосудов прекапиллярного звена и активации пассивного механизма регуляции (повышение $\text{АНF1}/\text{ALF}$). Однако эта компенсация была неполной и приводила к истощению резервов периферического кровотока.

Избыточное накопление NO в просвете бронхов и увеличение уровня токсичных радикалов при обострении тяжелой БА вели к реакции перекисления липидов клеточных мембран [9], расширению и углублению воспаления дыхательных путей за счет повышения сосудистой проницаемости. Десквамация ЦЭ в остром периоде тяжелой БА достигала максимальных цифр, что отражало, по-видимому, степень повреждения легочных сосудов. В результате отека и набухания эндотелия нарушались миоэндотелиальные контакты [1], вследствие чего страдал местный кровоток: увеличивался тонус прекапилляров на фоне нарушения активных (нейромиогенных) и пассивных (респираторно-пульсовых) механизмов модуляции сосудистого тонуса. Отмеченные сдвиги системы МГЦ, наряду с низкими резервами капиллярного кровотока, вели к срыву адаптационных возможностей периферической микроциркуляции, что в сочетании с выраженной бронхиальной обструкцией ухудшало условия оксигенации органов и тканей.

Изменения периферического кровотока, а также высокий уровень продуктов NO и ЦЭ сохранялись в периоде ремиссии тяжелой БА. По-видимому, указанные отклонения являлись следствием персистенции патологического процесса в дыхательной системе. С другой стороны, изменение морфофункционального состояния микроциркуляторного русла нарушало соответствие перфузии и метаболизма тканей, в том числе и в бронхолегочной системе. Как мы полагаем, ухудшение условий нутритивной циркуляции и уменьшение адекватного трофического массопереноса, в свою очередь, могут приводить к персистенции воспалительного процесса в респираторном тракте с последующим его ремоделированием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. — М., 1984. — 456 с.
2. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. // Клини. лаб. диагностика. — 2001. — № 1. — С. 50—52.
3. Лабораторные исследования в ветеринарии: хими-

ко-токсикологические методы. Справочник. / Под ред. Б.И. Антонова. — М., 1989. — 320 с.

4. Фланаган Р.Дж., Брейтуэйт Р.А., Браун С.С. и др. Основы аналитической токсикологии. — ВОЗ, Женева, 1997. — 7 с.

5. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М., 2001. — 256 с.
6. Лев Н.С. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 4. — С. 48—51.
7. Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S. // Respir. Physiol. 1995. — Vol. 101, № 2. — P. 109—120.
8. Guo F.H., De-Raeve H.R., Rice T.W. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92, № 17. — P. 7809—7813.
9. Невзорова В.А., Елисеева М.В., Зуза М.В. и др. // Тер. архив. — 1998. — № 3. — С. 13—18.

© Евдокимова Т.А., Огородова Л.М., 2004

Т.А. Евдокимова, Л.М. Огородова

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, РФ

Цель данного исследования заключалась в выявлении особенностей атопического воспаления при сочетанном течении бронхиальной астмы (БА) и хронического описторхоза (ХО), а также в оценке особенностей клинического течения у детей с сочетанной патологией. Показано, что БА у детей, протекающая на фоне ХО, характеризуется нестабильным клиническим течением. Одним из факторов, приводящих к обострению БА, является наличие гастроэзофагеального рефлюкса. Проведение дегельминтизации больным БА на фоне ХО позволяет достичь критериев «золотого стандарта» БА при назначении им адекватной базисной терапии. У больных с сочетанной патологией выявлен более низкий уровень ИЛ5, ФНО α , ИФ γ , эозинофилов индуцированной мокроты (ЭИМ) и бронхиальной гиперреактивности (БГР), а также отмечено, что антигельминтная терапия приводит к повышению клинических (БГР, ЭИМ) и иммунологических (ИЛ5, ИЛ4, ФНО α , ИФ γ , IgE) показателей активности воспаления у пациентов с сочетанным течением БА и ХО.

Authors studied peculiarities of atopic inflammation in cases of bronchial asthma (BA) associated with chronic opistorchosis (CO) and estimated peculiarities of BA course in children with combined pathology. They showed that BA in children with CO was characterized by instable clinical course. Gastroesophageal reflux was one of factors which could provoke BA relapse. Dehelminthization of patients with BA and CO permitted to achieve the criteria of «golden standard» in BA treatment if basic BA therapy was adequate. Patient with combined pathology had lower serum IL5, TNF α , IF γ , eosinophiles of induced sputum (EIS) and bronchial hyperreactivity (BHR). Authors also showed that anti-helminth therapy led to increasing of both clinical (EIS, BHR) and immunologic (IL 5, IL4, TNF α , IF γ , IgE) markers of inflammatory activity in patients with BA associated with CO.

В последние десятилетия отмечается значительное увеличение распространенности бронхиальной астмы (БА) среди детей в большинстве стран мира, в том числе и в России. В связи с этим первичная и вторичная профилактика БА, а также совершенствование методов диагностики и лечения являются важнейшими задачами современной медицины [1, 2].

Основой современных представлений о патогенезе БА является признание ключевой роли воспаления, развивающегося в бронхиальном дереве. Согласно этим взглядам, БА определяется как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки — тучные, эозинофилы и Т-лимфоциты. Воспалительная реакция является итогом взаимодей-

ствия медиаторов и цитокинов, секретированных резидентными и инфильтрирующими клетками. В большинстве случаев БА у детей является первично-аллергическим заболеванием, что обуславливает ее развитие и манифестацию преимущественно через IgE-зависимый механизм [3, 4].

БА относится к мультифакториальным заболеваниям. Ее развитие контролируется многочисленными генетическими и внешнесредовыми факторами. Совокупное действие данных факторов реализуется на уровне основных механизмов болезни — хронического воспаления и бронхиальной гиперреактивности (БГР) — и обуславливает многообразие клинических форм БА [5].

Регион Западной Сибири — самый обширный мировой очаг описторхоза. Пораженность местно-