

© АБДУКАДЫРОВА М.А., ХИКМАТУЛЛАЕВА А.С., 2019

УДК 616.36-002.14-02:616.36-004-07

Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С.

**ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В и В с ДЕЛЬТА АГЕНТОМ
С ИСХОДОМ В ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ**

Научно-исследовательский институт Вирусологии Минздрава Республики Узбекистан, 100194, Республика Узбекистан, г. Ташкент

Цирроз печени (ЦП) следует рассматривать как тяжелое, прогрессирующее заболевание с системными проявлениями. Существенное значение для улучшения качества жизни пациентов, имеет раннее выявление и исключение факторов риска развития осложнений ЦП. С целью изучения клинических аспектов начальных стадий ЦП, нами обследовано 207 пациентов с вирусным гепатитом В с дельта агентом с исходом в цирроз печени. Изучение особенностей начальных проявлений ЦП необходимо для выявления предикторов развития тяжелых осложнений и предотвращения инвалидизации больных.

Ключевые слова: цирроз печени, вирус гепатита В, вирус гепатита Д, клиника, осложнение.

Для цитирования: Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С. Предикторы формирования ранних осложнений у больных хроническим гепатитом В и В с Дельта агентом с исходом в цирроз печени. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(4): 193-198. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-193-198>

Abdukadirova M.A., Khikmatullaeva A.S.

PREDICTORS OF FORMATION OF EARLY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B AND B WITH DELTA AGENT WITH RESULTS IN LIVER CIRRHOSIS

Liver cirrhosis (LC) should be considered as a severe, progressive disease with systemic manifestations. Early detection and elimination of risk factors for the development of LC complications are essential for improving the quality of life of patients. In order to study the clinical aspects of the initial stages of LC, we examined 207 patients with LC HBV and HDV etiology. The study of the characteristics of the initial manifestations of LC is necessary to identify predictors of the development of severe complications and prevent disability of patients.

Key words: liver cirrhosis; hepatitis B virus; hepatitis D virus; clinic; complication.

For citation: Abdukadirova M.A., Khikmatullaeva A.S. Predictors of formation of early complications in patients with chronic hepatitis B and B with delta agent with results in liver cirrhosis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal)*. 2019; 24(4): 193-198. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-193-198>

For correspondence: Khikmatullaeva A.S., Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Deputy Director for Research, Research Institute of Virology, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, E-mail: aziza9999@rambler.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 16.10.2019

Accepted 04.12.2019

Недавние оценки распространенности вируса гепатита В (ВГВ) во всем мире свидетельствуют, что около 248 млн человек хронически инфицированы [11]. Последствиями хронических инфекций HBV являются цирроз печени, печеночная декомпенсация и гепатоцеллюлярная карцинома. Цирроз печени (ЦП) следует рассматривать как тяжелое, прогрессирующее заболевание с системными проявлениями [1, 6, 11]. Половина смертности от рака печени связана с инфекцией HBV [8]. Фактором риска, неблагоприятных исходов ВГВ явля-

ется дельта-вирус. Основными факторами риска развития цирроза являются высокие уровни ДНК ВГВ [7], пожилой возраст, мужской пол, серологический статус гепатита В и антиген (HBeAg), высокий уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), высокие количественные уровни поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), мутации промотора базального ядра и генотип С HBV [9].

Появление новых методов диагностики привело к пересмотру некоторых положений естественно-го течения вирусного гепатита В с дельта агентом.

Для корреспонденции: Хикматуллаева А.С., доктор мед. наук, ст. науч. сотр., заместитель директора по научной работе НИИ Вирусологии Минздрава Республики Узбекистан. E-mail: aziza9999@rambler.ru

Своевременное выявление больных с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) с переходом в ЦП осложняется тем, что у 60–70% пациентов с ХВГ и ЦП течение заболевания длительно протекает бессимптомно. В ряде клинических случаев проявления болезни определяются только в стадии декомпенсации заболевания. Все это значительно затрудняет возможность диагностики ХВГ и ЦП [2–4]. Активность сывороточных АЛТ также не позволяет надежно предсказать прогрессирование болезни, у 11% больных с нормальными показателями АЛТ формируются мостовидный фиброз или цирроз (Shiffman M.L. и соавт., 2000).

Как свидетельствует анализ данных литературы, ни одна из существующих прогностических шкал (Child-Pugh, GAHS, MELD) не позволяет достоверно оценивать риск неблагоприятных осложнений ЦП, за исключением летального исхода. В этой связи одной из наиболее важных проблем современной инфектологии и гепатологии является изучение предикторов декомпенсации ЦП [5].

Цель исследования – определить клинические аспекты и лабораторные характеристики начальных стадий ЦП и изучить предикторы декомпенсации при этом заболевании.

Материалы и методы

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 207 больных с ЦП, из них 67 с ЦП HBV этиологии, мужчин 37–55,2%, женщин 30–44,8%; средний возраст $46,9 \pm 5,6$ лет – группа 1 и 140 с ЦП как исхода ХГВ с дельта агентом (мужчин 75–53,6%, женщин 65–46,4%: средний возраст $34,2 \pm 3,8$ лет – группа 2).

Распределение больных по тяжести патологического процесса было следующим: к 1 группе к классу А отнесены 28 (41,8%) больных, классу В – 35 (52,2%), классу С – 4 (6,0%) больных. Во 2 группе к классу А отнесены 52 (37,1%) пациентов, к классу В отнесены 77 (55,0%) пациентов, к классу С – 11 (7,9%) пациентов.

Использованы следующие методы исследования: клинические, биохимические, серологические, гистологические, инструментальные и молекулярно-биологические, которые включали ПЦР крови для определения ДНК HBV и РНК HDV (использовались тест-системы «Ампли Сенс»).

Степень активности хронического гепатита оценивалась полуколичественным индексом гистологической активности (ИГА) по Кноделю.

Результаты и обсуждение

ЦП несколько чаще наблюдался у мужчин. Заболевание отмечалось во всех возрастных группах, но чаще в возрасте 21–40 и 41–60 лет. При HBV ЦП, заболевание чаще встречалось в группе 41–60 лет (53,7%), при HDV ЦП частота встречаемости ЦП была выше в группе больных 21–40 лет ($p < 0,001$). Больные 60 лет и старше встречались только в группе среди HBV ЦП.

К числу наиболее частых клинических проявлений относились такие общие симптомы, как слабость при HBV ЦП у 42 (62,7%), HDV ЦП – 135 (96,4%), быстрая утомляемость – 50 (74,6%) и 138 (98,6%); боль в животе – 24 (35,8%) и 51 (36,4%), потеря веса – 25 (37,3%) и 78 (55,7%), кровоточивость десен – 29 (43,2%) и 72 (51,4%), боли в правом подреберье – 48 (71,6%) и 101 (72,1%) больных соответственно. При осмотре у большей части больных наблюдались признаки печеночной недостаточности – пальмарная эритема у 37 (55,2%) и 92 (65,7%), коллатерали – 28 (41,8%) и 90 (64,3%). При пальпации – увеличение печени с уплотнением у 42 (62,7%) и 63 (45%) больных с деформацией поверхности, заострением её края. В начальной стадии отмечается равномерное увеличение обеих долей печени, в последующем преобладает увеличение левой доли печени. Практически у всех больных наблюдалось увеличение селезенки 63 (94,0%) и 138 (98,6%) больных.

Сложность ранней диагностики ЦП обусловлена разнообразием первых клинических проявлений. Наиболее часто встречающиеся ранние клинические признаки очень похожи на общеклинические проявления любых инфекционных заболеваний. Период развернутых клинических проявлений характерен многообразием клинической симптоматики, с вовлечением в патологический процесс многих органов и систем.

При появлении признаков печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии кроме предыдущих жалоб, которые чаще встречаются в этот период, появляется сильное вздутие живота при HBV ЦП у 58 (86,6%), HDV ЦП –

110 (78,6%) больных; ухудшение аппетита соответственно у 14 (20,9%) и 38 (27,1%); головная боль – 15 (22,4%) и 35 (25,0%); сонливость у 18 (26,9%) и 56 (40,0%); зуд кожи – 4 (6,0%) и 14 (10,0%), похудание у 25 (37,3%) и 78 (55,7%); нарушение менструационного цикла у женщин, снижение половой активности у мужчин у 9 (13,4%) и 12 (8,6%) больных соответственно. Печень уплотнена, заострена, поверхность бугристая. Почти у всех больных наблюдается спленомегалия. В этот период обнаруживаются внешние признаки печеночной недостаточности. Иногда повышается температура тела, связанная с некрозом гепатоцитов. Повышение температуры тела часто сопровождается интенсивной желтухой. Появляются периферические отеки у 9 (13,4%) и 16 (11,4%), асцит у 32 (47,8%) и 69 (49,3%), венозные коллатерали у 28 (41,8%) и 90 (64,3%), спленомегалия у 63 (94,0%) и 138 (98,6%) нередко сопровождается гиперспленизмом. В этот период одним из часто встречающихся признаков ЦП является варикозное расширение вен пищевода, желудка.

Рассмотрены три класса ЦП, отличающиеся по тяжести течения и по степени функциональной недостаточности. Классы функциональной недостаточности печени встречались примерно с одинаковой частотой. При ЦП класса А основные симптомы заболевания мало отличались при HBV и HDV инфицированиях. При классе В по Чайлд-Пью, встречались те же симптомы, что и при классе А с большей частотой появляется жидкость в брюшной полости в 71,4% и 88,3% случаях. Асцит поддавался лечению диуретиками, у больных появлялись коллатерали (90,6% и 90,9%) часто темнела моча в 34,3% и 44,2% случаях обесцвеченный кал.

При ЦП класса С наблюдались признаки печеночной недостаточности, асцит, иктеричность склер, уменьшение печени, увеличение селезенки у всех пациентов.

Почти половина больных ЦП класса А имели длительность болезни до 5 лет, реже 6–10 лет и больше, в среднем $6,8 \pm 0,8$ лет ЦП класса В имел более длительные сроки болезни, в основном 11–15 лет, реже 6–10 лет, в среднем $12,5 \pm 2,4$ лет. То есть тяжесть состояния зависела от длительности болезни. Чем длительнее заболевание, тем состояние ухудшалось.

Данные ультразвукового исследования существенно отличались при различных клинических вариантах. Печень была увеличена у 42,2%, не увеличена у 34,3%, уменьшена у 35% пациентов. Эхоструктура печени не однородная, эхогенность повышена, паренхима уплотнена, эхогенная. Периферические сосуды со сниженной четкостью. Внутривенные желчные протоки и сосуды расширены. Диаметр *V. portae* $15,7 \pm 1,3$ мм, *V. cava inferior* $26,1 \pm 2,3$ мм, холедох $3,2 \pm 1,0$ мм. Селезенка увеличена у 9,7% больных. Появление асцита является показателем декомпенсации процесса.

Начальные стадии формирования ЦП могут протекать бессимптомно или с минимальными признаками, что затрудняет его диагностику. В результате происходит несовпадение клинического, гистологического диагнозов и показателей инструментальных методов исследования. Наблюдалась прямая зависимость между длительностью болезни и тяжестью клинических проявлений. При ЦП любой этиологии уровень вирусной нагрузки уже не имел решающего значения, он не коррелировал с тяжестью процесса. С увеличением длительности болезни уровень виремии имел тенденцию к нарастанию. У большинства больных ЦП, ассоциированным с вирусным гепатитом В, заболевание протекало латентно со скудной симптоматикой, только с астеновегетативными проявлениями и с кишечными нарушениями (задержка стула), вздутие живота. В таких случаях имела место недооценка состояния пациента. При HDV инфекции наблюдались выраженные клинические проявления с появлением внешних признаков печеночной недостаточности – пальмарной эритемы, телеангиоэктозии, расширением сосудистой сети. Кроме того, наблюдалось увеличение, уплотнение печени и селезенки. Во всех случаях диагностирован ЦП HDV этиологии. Для уточнения диагноза 41 больному проведена пункционная биопсия печени с последующим гистологическим анализом, одновременно проведено сравнение с результатами определения фиброза печени при эластографии у тех же больных. Пациентов с HBV инфекцией было 12, HDV – 29. Гистологическая картина соответствовала хроническому гепатиту с минимальной активностью у 12 человек, хроническому гепатиту умеренной

активности 13, хроническому гепатиту с переходом в ЦП 12, с сформировавшимся ЦП у 4 больных. Данные гистологического диагноза сравнивали с клиническим. Были получены следующие результаты. Из 12 больных с HBV инфекцией не совпадали клинические диагнозы с гистологическим у 2 (16,7%). Из-за скудности клинических симптомов болезни был диагностирован ХГВ. При исследовании биоптата печени определен ЦП. Из общего количества больных с HDV инфекцией несовпадение клинических с гистологическими диагнозами было у 7 (24,1%) пациентов. Из них у 5 (17,2%) больных с клиническим диагнозом ЦП гистологические исследования определяли хронический гепатит с минимальной активностью (F0-1), у 2 – хронический умеренный гепатит (F1-2). У 6 больных был переходный период от хронического гепатита к ЦП, то есть еще не сформировавшийся ЦП.

Изучались лабораторные проявления у больных с ЦП различной этиологии. Биохимические показатели были изменены только у части больных.

Степень повреждения печени оценивали по наличию цитолитического синдрома проявляющегося в повышении активности АлАТ, АсАТ и других печеночных проб.

Повышение ферментов наблюдалось у незначительного количества больных. Так активность АлАТ была увеличена в 2 раза у 16,8%, в три раза у 32%, в 4 раза у 23% больных. У большей части больных - 68,9% с ЦП класса С показатели АлАТ были нормальными у остальной части показатели активности АлАТ были незначительно повышены. Нарушений пигментного обмена у части больных не отмечалось. В 6,6% случаях наблюдалось повышение билирубина в крови, максимальные показатели которых достигали до 180 мкмоль/л за счет прямой фракции. У отдельных больных билирубинемия носила волнообразный характер, с периодами повышения и снижения. Различия биохимических показателей между степенями тяжести процесса были не во всех случаях.

Количественные показатели белковых фракций характеризовались снижением уровня альбумина. Достоверное снижение альбумина отмечено при ЦП класса В ($p < 0,05$) и С ($p < 0,005$). Альбумин-глобулиновый коэффициент был снижен до менее 1,3 и стойко держался весь период наблюдения.

Выявленные изменения белкового спектра крови свидетельствовали о стойком нарушении белкового обмена в результате угнетения белково-синтетической функции печени. Протромбиновый индекс был снижен до 63,6% при HBV ЦП, до 54,1% при HDV ЦП класса С по Чайлд-Пью.

Активность ферментов и степень диспротеинемии не находились в прямой зависимости от выраженности процесса. Индивидуальные значительные колебания показателей активности АлАТ при ЦП различной тяжести заболевания, указывают на то, что показатели АлАТ не характеризуют тяжести процесса. При тяжелом течении (класса С) показатели активности АлАТ не превышали нормальных показателей. Активность АсАТ с нарастанием тяжести процесса напротив стабильно повышалась. Снижение активности АлАТ указывало на обширный некроз гепатоцитов, повышенные показатели АсАТ в динамике заболевания являлись показателями системности заболевания с поражением других органов и систем.

Среди больных ЦП увеличение концентрации α -ФП было у 31 (46,3%) при HBV инфекции и 86 (61,4%) при HDV инфекции. Уровень их колебался от 28 до 120 нг/мл, составляя в среднем $32,5 \pm 8,9$ и $53,0 \pm 9,3$ нг/мл соответственно. Уровень α -ФП зависел от тяжести патологического процесса при всех ЦП. Следует отметить, что уровень сывороточного α -ФП достоверно отражал функциональное состояние печени, что подтверждено лабораторными исследованиями. Чем выше степень тяжести патологического процесса, тем больше содержание α -ФП в крови.

Были выявлены заметные изменения в периферической крови, однако значительных различий при ЦП различной этиологии не выявлено. Разница отмечалась в зависимости от тяжести проявления заболевания. Гемоглобин был снижен у больных с ЦП класса В до $91,5 \pm 10,3$ г/л. Количество лейкоцитов колебалось от 1,8 до 5,0 тыс., в среднем составляя $3,2 \pm 0,5$ тыс./мкл. Умеренная лейкопения встречалась в 44,3% случаев, у больных ЦП класса В и в 62,5% при классе С.

Средние показатели лимфоцитов составляли $40,3 \pm 2,8\%$. Имелась некоторая тенденция к снижению нейтрофилов и моноцитов в крови. Оставались нормальными показатели эозинофилов, средние показатели которых составляли $2,6 \pm 0,5\%$.

Скорость оседания эритроцитов колебалась от 2 до 40 мм/ч. Если для ЦП класса А характерно увеличение СОЭ у 15,7%, то в классе С увеличенное СОЭ было у 43,2% больных, средние показатели, которых составляли $16,3 \pm 2,3$ мм/ч. В целом, при изучении картины периферической крови при ЦП не зарегистрировано особых отклонений от средних количественных показателей, между тем индивидуальные различия были значительны. Во всех случаях была тенденция к лейкопении, тромбоцитопении, снижению гемоглобина и увеличению скорости оседания эритроцитов крови.

Выводы

1. Выраженность клинических проявлений не во всех случаях сочетались с морфологическими изменениями. Незначительные клинические проявления иногда наблюдаются при выраженных морфологических изменениях, что чаще отличалось при HBV инфекции и, наоборот, при выраженной клинической симптоматике морфологические изменения могли быть незначительными, чаще при HBV инфекции.

2. По данным лабораторных показателей также трудно оценить состояние больного ЦП. Биохимические показатели мало отличались при ЦП различной тяжести течения ЦП. Показатели активности АлАТ, у 28,2% больных были нормальными. Нарушений пигментного обмена у 53,4% больных не отмечалось. Достоверное снижение альбумина отмечено при ЦП класса В ($p < 0,05$) и С ($p < 0,005$). Выявленные изменения белкового спектра крови свидетельствовали о стойкости нарушения белкового обмена в результате угнетения белково-синтетической функции печени, что свидетельствует о формировании ЦП. Таким образом, результаты изучения показателей обмена билирубина и активности АлАТ свидетельствуют о том, что при ЦП эти критерии весьма условные.

3. Таким образом, клинические признаки ЦП крайне вариабельны. Диагностика этого заболевания требует комплексного подхода.

4. Уровень α -ФП достоверно отражал функциональное состояние печени и может служить показателем перехода в ЦП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сторожаков Г.И., Мерзликина Н.Н., Федоров И.Г. Анализ летальности у больных циррозом печени. *Российский медицинский журнал*. 2009; 4: 10–4.
2. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А., Маевская М.В., Хнойко О.О., Шестякова И.В. и др. *Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С*. М.; 2017.
3. European Association for the study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011; 55: 245–64.
4. European Association for the study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, 2012; 57: 167–85.
5. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. *Руководство для врачей под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е издание*. М.: Издательский дом «М-Вести»; 2005.
6. Минушин О.Н., Масловский Л.В., Фролова А.А. Цирроз печени: этиологические и прогностические аспекты. *Фарматека*. 2013; 14: 98 – 103.
7. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295: 65–73.
8. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386: 743–800.
9. Lee M-H, Yang H-I, Liu J, et al. R.E.V.E.A.L.-HBV Study Group: Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology*. 2013; 58: 546–54.
10. Li Y., Wang H., Li D., Hu J., Wang H. et al. Occult hepatitis B virus infection in Chinese cryptogenic intrahepatic cholangiocarcinoma patient population. *J. Clin. Gastroenterology*. 2014; 48(10): 878–82.
11. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015; 386: 1546–55.

REFERENCES

1. Storozhakov G.I., Merzlikina N.N., Fedorov I.G. Analysis of mortality in patients with liver cirrhosis. *Rossiyskiy Meditsinskiy zhurnal*. 2009; 4: 10–4. (in Russian)
2. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Klimova E.A., Mayevskaya M.V., Khnoiko O.O., Shestyakova I.V. et al. Recommendations on the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. [*Rekomendatsii po diagnostike i lecheniu vzroslykh bolnykh gepatitom C*]. Moscow; 2017. (in Russian)
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2011; 55: 245–64.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012; 57: 167–85.
5. Ivashkin V.T. Diseases of the liver and biliary tract. *Rukovodstvo dla vrachey pod redakciey V.T. Ivashkin. 2 izdanie*. Moscow; Izdatelskiy dom «M - Vesti», 2005. (in Russian)
6. Minushin O.N., Maslovskiy L.V., Frolova A.A. Cirroz pecheni: etiologicheskie i prognosticheskie aspekti. *Farmateka*. 2013; 14: 98–103. (in Russian)

7. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295: 65–73.
8. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386: 743–800.
9. Lee M-H, Yang H-I, Liu J, et al. R.E.V.E.A.L.-HBV Study Group: Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology*. 2013; 58: 546–54.
10. Li Y., Wang H., Li D., Hu J., Wang H. et al. Occult hepatitis B virus infection in Chinese cryptogenic intrahepatic cholangiocarcinoma patient population. *J. Clin. Gastroenterology*. 2014; 48(10): 878–82.
11. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015; 386: 1546–55.

Поступила 16.10.2019
Принята в печать 04.12.2019

Сведения об авторах:

Абдукадырова М.А., доктор мед. наук, ст. науч. сотр.,
руководитель гранта НИИ Вирусологии Минздрава Республики Узбекистан.