

УДК 616.36-002.2-036.2

А.А. КОНЫСБЕКОВА, Р.Р. БЕКТАЕВА, К.С. КАЛИАСКАРОВА, Н.В. САТЛИКОВА, Б.Т. КАРИБАЕВА, Ж.О. МУРАТОВА

Корпоративный фонд «University Medical Center», г. Астана

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ ДЕЛЬТА-ИНФЕКЦИИ



Конысбекова А.А.

Вирусные гепатиты являются одной из наиболее серьезных медико-социальных проблем. Среди других гепатотропных вирусов хроническая дельта-инфекция – одна из наиболее тяжелых и быстро прогрессирующих форм гепатита, приводящая к ЦП в 70% случаев в течение 5–10 лет [2, 11]. В настоящее время на фоне значительных достижений в разработке противовирусных агентов, в особенности против гепатита С, изучение клинических особенностей и морфологических показателей процессов повреждения и фиброгенеза в печени при хроническом микст-вирусном поражении В с дельта-агентом представляет особый интерес.

Цель исследования. Изучить клинико-морфологические особенности у группы пациентов с диагностированной хронической вирусной инфекцией В с дельта-агентом. Провести анализ гистологических изменений печёночной ткани на различных стадиях фиброза.

Материал и методы. Проведено обследование 28 пациентов с положительными маркерами дельта-инфекции, лабораторными и инструментальными методами диагностики, проанализированы особенности клинической картины заболевания.

Результаты и обсуждение. Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом наиболее часто встречался у лиц молодого возраста (средний возраст 36 лет), длительность заболевания у большинства пациентов не превышала 10 лет (93% больных, $p > 0,05$). Впервые диагноз дельта-инфекции устанавливался на продвинутой стадии заболевания печени, преимущественно на этапе цирроза печени. Обращает на себя внимание сравнительно молодой возраст больных с выявленным HDV, осложнённым циррозом печени, $36,02 \pm 7,2$ года, а также обнаружение вируса В+Д на этапе впервые диагностированной гепатоцеллюлярной карциномы – 10,7%. В клинической картине преобладала спленомегалия с цитопенией (64,2%, $p > 0,05$), что совпадает с наблюдениями ряда исследователей, описывающих более частую встречаемость синдрома гиперспленизма. Для оценки фиброза печени у больных хроническими гепатитами В с дельта-агентами могут быть использованы неинвазивные методы: диагностическая точность эластометрии сопоставима с данными морфологического исследования для выявления стадий фиброза F3-F4.

Выводы. Дельта-вирус в настоящее время является одним из наиболее тяжелых и вирулентных гепатотропных вирусов. Развитие таких осложнений, как цирроз печени и ГЦК, наблюдается в короткие сроки и в сравнительно молодом возрасте. С учётом облигатного сопряжения с вирусным гепатитом В необходимо обязательное проведение скрининга на гепатит Д у всех носителей HbsAg, с целью раннего выявления опасной инфекции, значительно осложняющей течение ВГ В. В большинстве случаев источник и время трансмиссии не известны, что диктует необходимость проведения тщательного эпидемиологического расследования.

Ключевые слова: гепатит Д, гепатит В, эпидемиология, цирроз печени, фиброгенез.

Гепатит Д – РНК-содержащий вирус с малым содержанием генетического материала, в связи с чем самостоятельная репликация его невозможна. Суперкапсид гепатита Д включает значительное количество HBsAg, что обуславливает облигатную зависимость от наличия вирусного гепатита В. Таким образом, гепатит Д протекает в виде ко-инфекции, которая приводит к хронизации в 2% случаев, или суперинфекции, при которой хронизация достигает 90% [1, 2, 3]. Регенераторная способность печени и риск злокачественных новообразований являются предметом многочисленных клинико-морфологических исследований, вместе с тем недостаточно сравнительных данных о клиническом

значении выраженности пролиферативной активности печени на всех этапах естественного течения хронической дельта-инфекции [4, 7, 9].

Цель исследования – изучить клинико-морфологические особенности у группы пациентов с диагностированной хронической вирусной инфекцией В с дельта-агентом. Провести анализ гистологических изменений печёночной ткани на различных стадиях фиброза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для определения эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей течения данной патологии проведён анализ двух групп пациентов с хроническим ви-

Контакты: Конысбекова Алия Анапьяровна, ведущий гепатолог-гастроэнтеролог КФ «УМС», магистрант кафедры гастроэнтерологии и инфекционных болезней АО «Медицинский Университет Астана», г. Астана. Тел.: + 7 778 434 79 94, e-mail: alanakon_dok@mail.ru

Contacts: Aliya Anapayrovna Konysbekova, The leading hepatologist-gastroenterologist of the "UMC" CF, the master of the department of gastroenterology and infectious diseases of the JSC "Medical University Astana", Astana c. Ph.: + 7 778 434 79 94, e-mail: alanakon_dok@mail.ru

Таблица 1 - Распределение по полу и возрасту

Пол	ХВГВ+дельта (n-28)			ХВГВ без дельта (n-48)		
	абс.	%	среднее количество лет	абс.	%	среднее количество лет
Мужской	15	53,5%	35,03	30	62,5%	52,05
Женский	13	46,4%	37,01	18	37,5%	42,03

русным гепатитом В с дельта-агентом (n – 28) и хроническим вирусным гепатитом В без дельта-агента (n – 48).

Средний возраст в изучаемых группах составил ХВГВ с дельта 36,02±7,8 года, ХВГВ без дельта – 47,04±9,4 года. Мужской пол преобладал незначительно в обеих группах 53,5% мужчин и 46,4% женщин с ХВГВ+Д, 52,05% мужчин и 42,03% женщин в группе с ХВГВ без дельта-агента (табл. 1).

время заражения (диагр. 1).

Диагноз сопутствующей дельта-инфекции впервые установлен на достаточно продвинутых стадиях фиброза, в большинстве случаев на этапе цирроза печени. Так пациенты с диагнозом: цирроз печени составили: класс А - 8 пациентов (28%), класс В – 9 (32%), класс С – 5 пациентов (32%). Доциррозная стадия печени была определена методом непрямой эластометрии на аппарате Фиброскан

(по шкале Metavir) и показала фиброз F3 у 2 (7%) пациентов, F2 – у 2 (7%) пациентов, F1 – у 1 (3%) пациента. С диагностированной, на догоспитальном уровне, гепатоцеллюлярной карциномой направлены 3 пациента (11%) (диагр. 2). Примечательно, что дельта-вирус диагностирован впервые после обнаружения злокачественной опухоли печени. Не было ни одного пациента с показателем F0.

По предполагаемому источнику и времени заражения ориентировочно определены сроки заболевания. Вирусным гепатитом более 10 лет страдали 72,9% пациентов, большинство пациентов с дельта-инфекцией в течение времени от 3 до 10 лет (46,4%) (табл. 2).

Для пациентов с хронической дельта-инфекцией было характерно преобладание спленомегалии. При целенаправленном исследовании данной группы пациентов преобладали жалобы на тяжесть в левом подреберье, обусловленные увеличением размеров селезенки у 18 (64,2%). Спленомегалия сочеталась с тромбоцитопенией у 11 (39,2%) и анемией у 15 (53,5%) пациентов (табл. 3).

«Золотым стандартом» определения степени и распространенности фиброза печени является пункционная биопсия печени (ПБП) [5, 10]. Однако с учётом выявления дельта-инфекции преимущественно на этапе продвинутого фиброза, у пациентов имелся ряд противопоказаний, либо не было необходимости в проведении ПБП в связи с явными клиническими признаками цирроза печени. В настоящее время начали широко

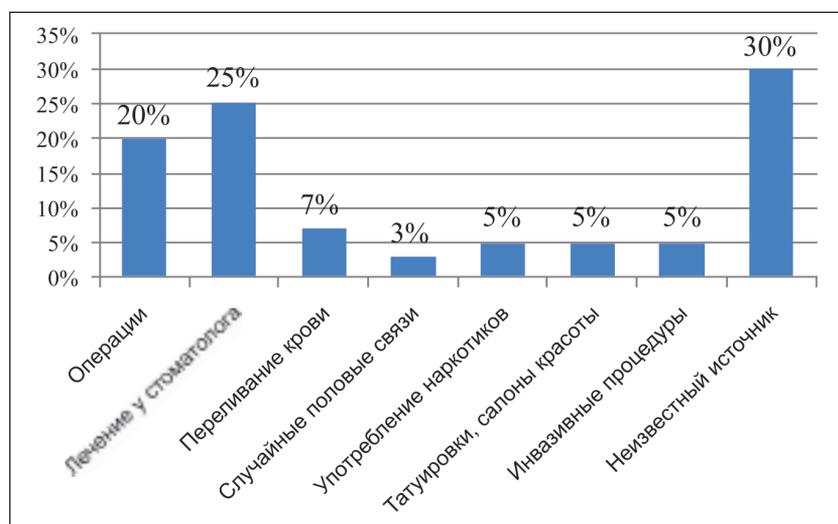


Диаграмма 1 - Возможные пути инфицирования

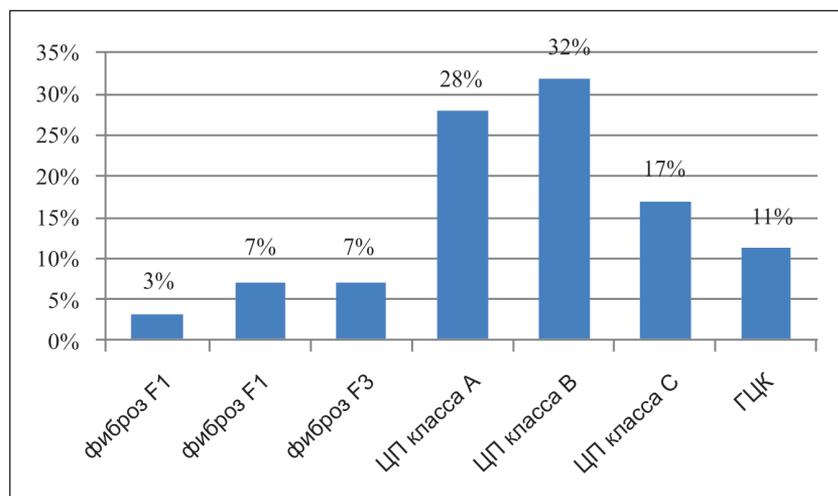


Диаграмма 2 - Стадия заболевания печени, когда впервые выявлена дельта-инфекция

Таблица 2 - Предполагаемые сроки заболевания пациентов с дельта-инфекцией

Длительность заболевания	ХВГВ+Д (n-28)		ХВГВ без дельта (n-48)	
	абс.	%	абс.	%
Менее 1 года (6 - 12 мес)	5	17,8	3	6,25
1-3 года (13-36 мес)	7	25	5	10,4
3-10 лет (37-120 мес)	13	46,4	10	20,8
Более 10 лет (более 120 мес)	3	10,7	35	72,9

Таблица 3 - Выявленные клинические симптомы и синдромы

Симптомы и синдромы	ХВГВ+Д (n-28)		ХВГВ без дельта (n-48)	
	абс.	%	абс.	%
Спленомегалия	18	64,2	5	10,4
Анемия	15	53,5	0	0
Тромбоцитопения	11	39,2	2	4,1
Желтуха	3	10,7	3	6,25
Гепатомегалия	11	39,2	16	33,3
Асцит	7	25	0	0
Телеангиоэктазии	6	21,4	5	10,4
Пальмарная эритема	6	21,4	15	31,25
Печеночная энцефалопатия	3	10,7	0	0
ВРВП	13	46,4	1	2
Геморрагический синдром	13	46,4	3	6,25

применяться методы неинвазивной диагностики фиброза печени, в частности преходящая непрямая эластометрия печени. Основные преимущества проведения исследования на аппарате: простота, возможность использования в амбулаторных условиях для оценки динамики фиброза, удобство применения как скрининг-метода для пациентов

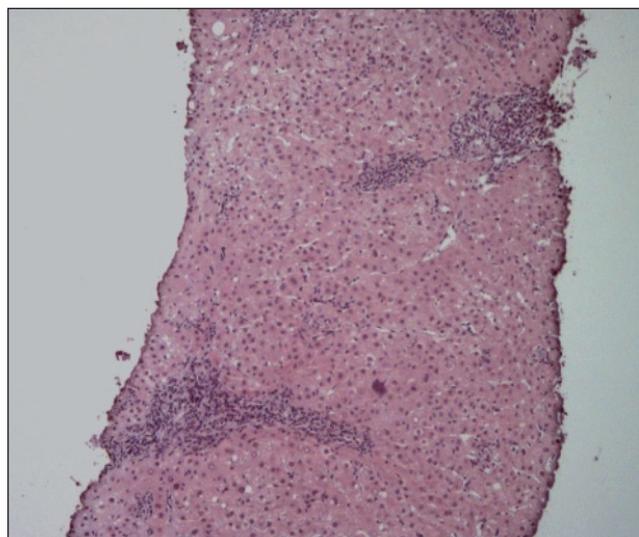


Рисунок 1 - Некротические изменения с воспалительной инфильтрацией. Окраска по Ван-Гизону

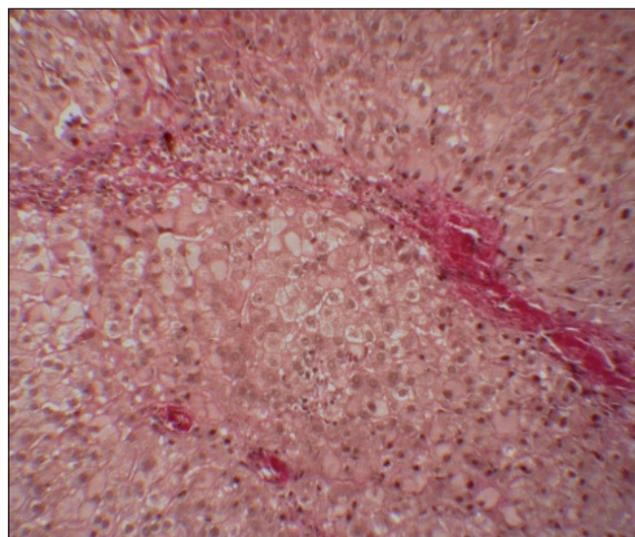


Рисунок 2 - Фиброзные септы с нарушением долькового строения печени

из групп риска [11].

10 пациентам, которым возможно было проведение пункционной биопсии печени, предварительно установлена степень фиброза по Metavir методом непряой эластометрии на аппарате FibroScan («EchoSens», Франция). Морфологическая картина преимущественно была представлена

Таблица 4 - Частота обнаружение ГЦК

Диагностированная ГЦК	Абс.	%
ХВГВ+Д (n-28)	3	10,7
ХВГВ без дельта (n-48)	8	16,6

многочисленными фокусами внутريدольковых некрозов гепатоцитов, умеренной портальной лимфоцитарной инфильтрацией, ступенчатыми некрозами перипортальных гепатоцитов. Отмечались многочисленные «матовостекло-видные» гепатоциты (рис. 1, 2).

Стадия фиброза гистологически определялась по шкале К. Ishak. У 7 пациентов (70%) установлена стадия фиброза F3 по Ishak. Показатели эластометрии у вышеуказанной группы пациентов соответствовали F4 по шкале Metavir. У 2 пациентов (20%) с показателями эластометрии F1 по Metavir по данным биопсии выявлен более продвинутый фиброз по шкале К. Ishak – стадия 4.

Гепатоцеллюлярная карцинома диагностирована у 3 пациентов (10,7%) в группе с дельта-инфекцией и у 8 пациентов (16,6%) в группе с хроническим вирусным гепатитом В (табл. 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом наиболее часто встречался у лиц молодого возраста (средний возраст 36 лет), длительность заболевания у большинства пациентов не превышала 10 лет (93% больных, $p > 0,05$). Впервые диагноз дельта-инфекции устанавливался на продвинутой стадии заболевания печени, преимущественно на этапе цирроза печени. Обращает на себя внимание сравнительно молодой возраст больных с выявленным HDV, осложнённым циррозом печени ($36,02 \pm 7,2$ года), а также обнаружение вируса В+Д на этапе впервые диагностированной гепатоцеллюлярной карциномы (10,7%). В клинической картине преобладали спленомегалия с цитопенией (64,2%, $p > 0,05$), что совпадает с наблюдениями ряда исследователей [9, 10], описывающих более частую встречаемость синдрома гиперспленизма. Для оценки ФП у больных хроническими гепатитами В и С могут быть использованы неинвазивные методы: диагностическая точность эластометрии сопоставима с данными морфологического исследования для выявления стадий фиброза F3-F4.

ВЫВОДЫ

Дельта-вирус в настоящее время является одним из наиболее тяжёлых и вирулентных гепатотропных вирусов. Развитие таких осложнений, как цирроз печени и ГЦК, наблюдается в короткие сроки и сравнительно молодом возрасте. С учётом облигатного сопряжения с вирусным гепатитом В необходимо обязательное проведение скрининга на гепатит Д у всех носителей HbsAg, с целью раннего выявления опасной инфекции, значительно осложняющей течение ВГ В. В большинстве случаев источник и время трансмиссии не известны, что диктует необходимость проведения тщательного эпидемиологического расследования.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы

несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 167-185
- 2 Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 288 с.
- 3 Rizzetto M., Alessia C. Epidemiology of Hepatitis D // *Semin. Liver. Dis.* – 2012. – Vol. 32. – P. 211-219
- 4 Калиаскарова К.С. Факторы прогрессирования хронических вирусных гепатитов В, С в коренной популяции Казахстана: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 – Караганда, 2010. – 24 с.
- 5 Management of chronic Hepatitis D A. Nersesov, Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference Focus on the Virus Hepatitis B. October 3-6. – Yerevan, Armenia, 2015
- 6 Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирусы гепатита // *Гепатологический форум.* – 2005. – №1. – С. 20-22
- 7 Шерлок Ш., Дж. Джули. Заболевания печени и желчных путей // *Российские медицинские вести.* – 2004. – №3. – С. 4-11
- 8 Бондаренко А.Л., Барамзина С.В. Неблагоприятные прогностические иммунологические и иммуногенетические факторы формирования цирроза печени у больных хроническим гепатитом В // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2004. – №4. – С. 54-59
- 9 Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит дельта: клинико-морфологическая характеристика, течение и исходы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2004. – №4. – С. 14-18
- 10 Wedemeyer H., Manns M.P. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – No 7. – P. 31-40
- 11 Пирогова И.Ю., Пышкин С.А. и др. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2009. – Т. 19, №4. – С. 48-54

REFERENCES

- 1 EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2012;57:167-85
- 2 Abdurakhmanov DT. *Khronicheskii gepatit V i D* [Chronic hepatitis B and D]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 288
- 3 Rizzetto M, Alessia C. Epidemiology of Hepatitis D. *Semin. Liver. Dis.* 2012;32:211-9
- 4 Kaliaskarova KS. *Faktory progressirovaniya khronicheskikh virusnykh gepatitov V, S v korennoi populyacii Kazakhstana: avtoreferat dis. ... d-ra med. Nauk* [Factors of progression of

chronic viral hepatitis B, C in the indigenous population of Kazakhstan: the author's abstract of the dis. ... Dr. of med. Sciences]. Karaganda; 2010. P. 24

5 Management of chronic Hepatitis D A. Nersesov, Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference Focus on the Virus Hepatitis B. October 3-6. Yerevan, Armenia; 2015

6 Lopatkina TN, Abdurakhmanov DT, Creel PE. et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis viruses. *Gepatologicheskii forum = Hepatology forum*. 2005;1:20-2 (In Russ.)

7 Sherlock Sh., Juli J. Diseases of the liver and biliary tract. *Rossiiskie medicinskie vesti = Russian medical news*. 2004;3:4-11 (In Russ.)

8 Bondarenko AL, Baramzina SV. Adverse prognostic immunological and immunogenetic factors for the formation of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2004;4:54-9 (In Russ.)

9 Abdurakhmanov DT. Chronic hepatitis delta: clinical and morphological characteristics, course and outcomes. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2004;4:14-8 (In Russ.)

10 Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:31-40

11 Pirogova IYu, Pyshkin SA. et al. Diagnostic possibilities of methods of noninvasive evaluation of fibrosis in diffuse liver diseases. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2009;19(4):48-54 (In Russ.)

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

А.А. КОНЫСБЕКОВА, Р.Р. БЕКТАЕВА, К.С. КАЛИАСКАРОВА, Н.В. САТЛИКОВА, Б.Т. КАРИБАЕВА, Ж.О. МУРАТОВА

Корпоративтік фонд «University Medical Center», Астана қ.

ДЕЛЬТА-ИНФЕКЦИЯСЫНЫҢ КЕЙБІР КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

Вирусты гепатит ең елеулі денсаулық сақтау және әлеуметтік мәселелердің бірі болып табылады. Басқа маңыздылығымен вирустар арасында созылмалы инфекция дельта [2, 11]. 5-10 жыл ішінде жағдайларда 70% бауыр циррозына әкеледі гепатиттің ең ауыр және алға басуда формаларының бірі болып табылады. Қазіргі уақытта, атап айтқанда, С гепатиті зерттеу вирусқа қарсы агенттер дамытуға елеулі жетістіктері, аясында қарсы клиникалық ерекшеліктері гепатит Д созылмалы вирустық зақымданған бауыр залалды және процестерін морфологиялық көрсеткіштері ерекше қызығушылық тудырады.

Зерттеудің мақсаты. Дельта-агент созылмалы вирустық инфекциясы диагнозымен ауыратын тобының клиникалық және морфологиялық сипаттамалары зерттеу. Фиброздың әртүрлі кезеңдерінде бауыр тінінің гистологиялық өзгерістер талдау.

Материал және әдістері. Зерттеу гепатит Д оң инфекциясының маркерлерінің, зертханалық және аурудың клиникалық ерекшеліктерін талдап, аспаптық диагностикалық әдістерін 28 науқас қатыстырылған.

Нәтижелері және талқылауы. Дельта-агентпен созылмалы вирусты гепатит В, жас ересектер ең көп таралған болып табылады (36 жыл орташа жасы), ең науқастарда аурудың ұзақтығы ($p > 0,05$, науқастардың 93%) 10 жылдан асқан жоқ. Бірінші дельта инфекция диагностикасы, әсіресе бауыр циррозының сатысын-

да, бауыр аурулары жетілдірілген сатысында құрылды. Назар аударыңыз $36,02 \pm 7,2$ жыл бауыр циррозы асқынған HDV диагнозымен ауыратын салыстырмалы жас, сондай-ақ жаңадан диагноз гепатоцеллюлярная карцинома кезеңінде 10,7% деңгейінде вирус В + D анықтау үшін жасалады. Гиперспленизм синдромы жиі пайда болуы сипаттайтын зерттеушілердің бірқатар байқаулар сәйкес келеді, ол спленомегалии цитопения (64,2%, $p > 0,05$) басым. Созылмалы гепатит бар науқастарда бауыр фиброзы бағалау үшін инвазивті емес әдістермен қолдануға болады: фиброз F3 F4-кезеңін анықтау үшін морфологиялық зерттеулер деректерімен салыстыруға диагностикалық дәлдігі.

Қорытынды. Дельта-вирус қазіргі уақытта ең ауыр және қауіпті маңыздылығымен вирустардың бірі болып табылады. Мұндай циррозы және ТҚК-ақ асқинулардың дамуы қысқа мерзімде және салыстырмалы жас жүреді. вирусты гепатит В міндеттейді тіркелу ескере отырып, ол айтарлықтай HBV барысын қиындататын, қауіпті инфекциялардың ерте анықтау, барлық HBsAg тасымалдаушылар гепатит D үшін міндетті скрининг үшін қажетті болып табылады. Көп жағдайларда, көзі және беру уақыты мұқият эпидемиологиялық тергеу жүргізу қажеттігін талап етеді.

Негізгі сөздер: гепатит D, гепатит B, эпидемиология, бауыр циррозы, фиброгенез.

S U M M A R Y

A.A. KONYSBEKOVA, R.R. BEKTAEVA, K.S. KALIASKAROVA, N.B. SATLIKOVA, B.T. KARIBAYEVA, Zh.O. MUBATOVA

Corporate Fund «University Medical Center», Astana c.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE DELTA INFECTION

Viral hepatitis is one of the most serious health and social problems. Among other hepatotropic viruses chronic delta infection is one of the most severe and rapidly progressing forms of hepatitis, which leads to the liver cirrhosis in 70% of cases within 5-10 years [2,11]. At the present time, against the backdrop of significant achievements in the development of antiviral agents, particularly against hepatitis C study the clinical features and morphological indicators of processes of damage and fibrogenesis in the liver in chronic viral lesion mixed in with the delta agent is of particular interest.

Study purpose. To investigate the clinical and morphological characteristics of a group of patients diagnosed with chronic viral infection in the delta agent. To analyze the histological changes of liver tissue at different stages of fibrosis.

Material and methods. The study involved 28 patients with positive markers of delta infection, laboratory and instrumental diagnostic methods analyzed clinical features of the disease.

Result and discussion. Chronic viral hepatitis B with delta agent is most common in young adults (mean age 36 years), duration of the disease in most patients did not exceed 10 years (93% of patients, $p > 0,05$). First delta infection diagnosis was established at an advanced stage of liver disease, especially at the stage of liver cirrhosis. Attention is drawn to the relatively young age of the patients diagnosed with HDV, complicated by liver cirrhosis ($36,02 \pm 7,2$ years), as well as the detection of virus B + D at the stage of newly diagnosed hepatocellular carcinoma (10.7%). The clinical picture is dominated by a splenomegaly cytopenia (64,2%, $p > 0,05$), which is consistent with the observations of a number of researchers [4] describing a more frequent occurrence of hypersplenism syndrome. To assess the liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and D can be used by non-invasive methods: diagnostic accuracy elastometry comparable with the data of morphological studies to detect fibrosis F3-F4 stages.

Conclusion. Delta virus is currently one of the most severe and virulent viruses. The development of complications such as cirrhosis and HCC occurs in a short time and at a relatively young age. Given obligate coupling with viral hepatitis B, it is necessary for mandatory

screening for hepatitis D all HbsAg carriers, for early detection of infections, significantly complicating the course of HBV. In most cases, the source and the transmission time is not known, which dictates

the need to carry out a thorough epidemiological investigation.

Key words: *hepatitis D, hepatitis B, epidemiology, liver cirrhosis, fibrogenesis.*

Для ссылки: *Коньсбекова А.А., Бектаева Р.Р., Калиаскарова К.С., Сатликова Н.В., Карибаева Б.Т., Муратова Ж.О. Некоторые клинко-морфологические аспекты течения дельта-инфекции // Medicine (Almaty). – 2017. – No 3 (177). – P. 42-47*

Статья поступила в редакцию 03.03.2017 г.

Статья принята в печать 24.03.2017 г.