

УДК 616.98:578.828ВІЛ]:616.61-002.2-036-071-092

В.Д.Москалюк,**М.О.Андрущак**Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці**ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ ТА ХРОНІЧНА ХВОРОБА
НИРОК: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ
ПАРАЛЕЛІ****Ключові слова:** ВІЛ-інфекція,
хронічна хвороба нирок, ВІЛ-
асоційована нефропатія,
медикаментозна ураження.**Резюме.** При ВІЛ-інфекції уражаються практично всі органи та системи (унаслідок як прямої дії ВІЛ, так і опортуністичних інфекцій і новоутворень).

ВІЛ-асоційовані захворювання нирок (ВІЛ-АЗН) можуть бути зумовлені як прямою дією ВІЛ (у 10 % випадків), так і іншими причинами. Ураження нирок, зумовлені безпосередньо ВІЛ, прийнято називати ВІЛ-асоційованою нефропатією (ВІЛ-АН). Встановлено, що частою причиною хронічних хвороб нирок у ВІЛ-інфікованих є імуноопосередковані ураження. Значно рідше ниркову патологію у таких хворих спричиняє тромботична мікроангіопатія.

Вступ

За більш ніж 30 років своєї історії ВІЛ-інфекція набула характеру пандемії і, за визначенням Генеральної Асамблеї ООН, стала глобальною кризою людства не тільки через медичні аспекти невиліковної хвороби, а й масштабність соціально-економічних і демографічних наслідків. Стрімке розповсюдження ВІЛ-інфекції перетворило її на одну з найзгубніших хвороб, з якою будь-коли стикалось людство, адже за свою коротку історію вірус уразив понад 60 млн осіб. У глобальному значенні ВІЛ-інфекція займає четверте місце серед причин смертності молодих людей [10, 5].

Як відомо, ВІЛ-інфекція - це поліорганна патологія. Відтак, за влучним виразом клініцистів, "щоб знати СНІД, треба знати всю медицину". Науковцями кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету останніми роками було доведено розвиток ендотеліальної дисфункції [7], порушення

біоценозу товстої кишки [1], а також ураження міокарда при ВІЛ-інфекції [3]. Не є винятком і нирки.

Мета дослідження

Проаналізувати гломерулярні та судинні захворювання нирок, пов'язані з ВІЛ-інфекцією.

Ураження нирок у ВІЛ-інфікованих пацієнтів було виявлене на зорі епідемії ВІЛ-інфекції [15]. Патологічний процес у цих органах розвивається за рахунок різних механізмів і призводить до різноманітних клінічних проявів (табл. 1).

Групою експертів Національного Ниркового Фонду США в 2002 р. був запропонований термін "хронічна хвороба нирок" (ХХН) ("chronic kidney disease") як наднозологічне поняття, що означає наявність будь-якого ураження нирок, незалежно від його характеру і природи [22]. Нині це поняття прийняте світовою нефрологічною спільнотою як таке, що відображає сучасні уявлення про загальні закономірності розвитку і перебігу будь-

Таблиця 1**Гломерулярні та судинні захворювання нирок, пов'язані з ВІЛ-інфекцією**

Захворювання	Характерні прояви
ВІЛ-асоційована нефропатія	Пацієнти афро-американського походження, швидкий прогрес захворювання і розвиток ниркової недостатності, виражена протеїнурія, наявність вірусного навантаження
Імуноопосередковані ураження Імунокомплексний гломерулонефрит IgA-нефропатія Склероз/запалення Псевдвовчачковий нефрит	Різні прояви, включаючи гостре пошкодження нирок, протеїнурію і/абогематурію
Пошкодження судинної стінки, внутрішньосудинний тромбоз й оклюзія судин нирок	ГНН, протеїнурія, гематурія з гемолітичною анемією і тромбоцитопенією

якого хронічного захворювання нирок. Цей термін вказує на пошкодження нирок будь-якої етіології, яке триває протягом 3 і більше місяців і проявляється порушенням структури і/або функції нирок [22].

Для того, щоб з-поміж великої кількості хронічних хвороб нирок виокремити ураження цих органів при ВІЛ-інфекції, ми передусім використовуватимемо термін ВІЛ-асоційовані захворювання нирок.

Ряд досліджень дозволяють оцінити частоту ВІЛ-АЗН у різних популяціях ВІЛ-інфікованих (табл. 2).

У деяких з цих досліджень ХХН визначали згідно з критеріями Національного Ниркового Фонду, в інших - брали до уваги тільки порушення

функції нирок, або тільки структурні пошкодження. Таким чином, дані про частоту ВІЛ-АЗН варіювали залежно від використовуваного в конкретному дослідженні критерію діагностики ХХН. Відмінності в епідеміології ВІЛ-АЗН також можуть бути пов'язані з расовим складом популяції, коморбідними захворюваннями, імунологічними і вірусологічними показниками пацієнтів.

Так, мікроальбуміурія оцінювалася у 760 ВІЛ-інфікованих пацієнтів у дослідженні "Дисліпідемії та метаболічні порушення при ВІЛ-інфекції", проведеному у США. У цьому дослідженні для порівняння використовували групу з 227 учасників дослідження "Ризик розвитку коронарних захворювань серед молодих осіб" [20]. Мікроальбуміурія, яку визначали за співвідношенням

Таблиця 2

Частота ВІЛ-асоційованих захворювань нирок за даними міжнародних досліджень

Країна	Рік	Автори	Всього пацієнтів	Критерій ВІЛ-АЗН	Частота ВІЛ-АЗН %
США	2013	Gardner L. et al.	2057	Протеїнурія 1+	32,6
США	2007	Choi A. et al.	12315	Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73м	8,5
Європа	2007	Mocroft A. et al.	4474	ШКФ <60 мл/хв/1,73м	4,7
Африка	2006	Han T. M. et al.	615	протеїнурія	7,3
Африка	2007	Wools-Kaloustian K. et al.	373	Протеїнурія 1+	6,2
Китай	2007	Cheung C. Y. et al.	322	протеїнурія, ШКФ <60 мл/хв/1,73 м ²	16,8

альбумін/креатинін >30 мг/г, була виявлена в 11 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів і в 2 % осіб контрольної групи. Вираженість альбуміурії була пов'язана з інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією і пізніми стадіями ВІЛ-інфекції.

У сучасному багатоцентровому дослідженні, проведеному у США, у

32,6 % з 2057 обстежених жінок була виявлена ХХН, яку діагностували за рівнем протеїнурії $\geq 1+$ [26]. У переважно чоловічій популяції частота ВІЛ-АЗН (визначалася за зниженням ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²) склала 8,5 % (1041 з 12 315 пацієнтів) [19].

А. Mocroft і співавт. обстежували 4474 пацієнти з 31 європейської країни, Ізраїлю й Аргентини. Хворобу нирок діагностували за зниженням ШКФ <60 мл/хв/1,73 м², підтвердженою повторним обстеженням. Частота ВІЛ-АЗН склала 3,5 % при вичисленні ШКФ за формулою Кокрафта-Гоулта і 4,7 % при використанні формули MDRD. Був виявлений зв'язок ВІЛ-АЗН з похилим віком, низьким рівнем CD4+, застосуванням тенофовіру й індинавіру [13].

У перекресному одноцентровому дослідженні,

проведеному в Південній Африці, 615 ВІЛ-інфікованих пацієнтів обстежували на наявність протеїнурії. При цьому з дослідження виключали пацієнтів зі встановленим діагнозом ВІЛ-АЗН і тих, у кого були відомі фактори ризику патології нирок [11]. Макроальбуміурія була виявлена у 38 пацієнтів (6,2 %), а мікроальбуміурія - у 7 (1,1 %). Тридцятьом із 45 пацієнтів з альбуміурією робили біопсію нирок. Найчастішим діагнозом виявилася ВІЛ-асоційована нефропатія: 6 із 7 (85,7 %) гістологічних результатів серед пацієнтів з мікроальбуміурією та 19 з 23 (82,6 %) випадку серед пацієнтів з макроальбуміурією.

Ще одне дослідження проводилося в Західній Кенії, в якому серед осіб без відомих факторів ризику визначали ВІЛ-АЗН [28]. Протеїнурію $\geq 1+$ в загальному аналізі сечі виявляли у 23 з 373 пацієнтів (6,2 %). Частота ВІЛ-АЗН склала 11,5 % при підрахунку ШКФ за формулою Кокрафта-Гоулта, але усього 2,2 % при використанні формули MDRD.

У Китаї проводилося скринінгове дослідження з виявлення захворювань нирок серед 322 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Дослідники використовували

критерій Національного Ниркового Фонду для визначення ХХН. Сумарна частота цих недуг склала 16,8 %, при цьому у 5,6 % пацієнтів виявлялися зниження ШКФ $<60\text{мл/хв}/1,73\text{м}^2$, а у 13,7 % співвідношення білок/креатинін $>0,3$. Факторами ризику ВІЛ-АЗН були похилий вік, низький рівень CD4+ і використання індивідуального препарату, що відповідало даним досліджень в інших популяціях [25].

З-поміж загальної групи ВІЛ-АЗН слід виділяти ВІЛ-асоційовану нефропатію, особливість якої полягає в тому, що вона зумовлена безпосередньою експресією генома ВІЛ в ниркових тканинах, що призводить до пошкодження епітелію клубочків і каналців.

Низка морфологічних ознак дозволяє відрізнити ВІЛ-АН від первинного фокально-сегментарного гломерулосклерозу. Так, світлова мікроскопія виявляє спадання петель клубочка, виражене тубулоінтерстиційне запалення і мікроцисти, що утворилися з розширених каналців. При електронній мікроскопії в ендотелії клубочків, епітелії каналців і лейкоцитах запального інфільтрату виявляють характерні вклучення, що містять мереживо з розгалужених трубочок [8]. У нирках хворих знаходять вірусну ДНК, проте її виявляють і у ВІЛ-інфікованих без нефропатії. Ймовірно, для розвитку нефропатії необхідні якісь додаткові фактори. Раніше вважали що вживання наркотичних речовин, особливо героїну, зафіксоване у 30-60 % ВІЛ-позитивних пацієнтів, є фактором ризику ВІЛ-АН. Крім того, у групі пацієнтів з ВІЛ-АН факторами передачі збудника були не тільки внутрішньовенне вживання психотропних препаратів, але й гомосексуальні, бісексуальні і гетеросексуальні контакти. Це свідчить про те, що ін'єкційний шлях зараження сам по собі не є фактором ризику розвитку ВІЛ-АН [9].

О.П. Горобець відзначив, щодо ВІЛ-АН у 82 % пацієнтів призводив пієлонефрит, який згодом прогресував. Також було встановлено, що порушення функції нирок у більшості випадків не має клінічних проявів, а зміни діагностуються тільки лабораторно [4].

До початку використання ВААРТ у більшості випадків при біопсії нирок у ВІЛ-інфікованих пацієнтів виявляли саме цю патологію [14], а за даними аутопсії частота цього ураження складала від 1 до 15 % [17]. Згідно з дослідженнями, що проводилися на самому початку широкого застосування ВААРТ, більшість випадків ВІЛ-АЗН також були обумовлені ВІЛ-АН [21]. Проте в сучасніших дослідженнях, в які були включені пацієнти з невизначальним рівнем РНК ВІЛ у крові, стали переважати інші захворювання [18].

Клінічна картина ВІЛ-АН за відсутності лікування характеризується високим рівнем сироваткового креатиніну на початку захворювання і непокритим прогресуванням ниркової недостатності. Протеїнурія може бути різною, хоча часто відзначається виражена протеїнурія, іноді нефротичного рівня (понад 3 г/добу) [2]. За даними одного дослідження, у 6 з 24 пацієнтів з гістологічно верифікованою ВІЛ-АН протеїнурія зберігалася на рівні мікроальбумінурії. Проте, такі дані не були підтверджені в інших дослідженнях. Набрякового синдрому та артеріальної гіпертензії може не бути у хворих з ВІЛ-АН, що супроводжуватиметься пізнішою діагностикою. В одному з останніх досліджень, у 43 % пацієнтів з підтвердженою ВІЛ-АН не відзначалося підвищення артеріального тиску [23]. В аналізі сечі зазвичай виявляються незначні зміни осаду у вигляді наявності циліндрів і ниркового епітелію.

Встановлено, що частою причиною ВІЛ-АЗН є ще й їх імуноопосередковані ураження. Так, при дослідженні 60 біоптатів нирок зміни, характерні для імунокомплексного ураження, були виявлені в 36,7 % зразків, у деяких випадках поєднуючись зі змінами, типовими для ВІЛ-АН [27]. На відміну від ВІЛ-АН, до пов'язаного з ВІЛ імуноопосередкованого ГН не виявлено расової схильності.

Утворення антитіл до білків ВІЛ супроводжується формуванням у нирках імунних комплексів з розвитком імунокомплексних гломерулонефритів (ІКГН). У європеїдній та іспаномовній популяціях, на відміну від негроїдній раси, найбільш поширені ІКГН, зокрема ІgА-нефропатія, і, рідше, - фокально-сегментарний гломерулосклероз [24]. При дослідженні аутопсичного матеріалу осіб із ВІЛ-інфекцією та супутнім ураженням ниркової системи ІКГН реєструється в межах 25 %. Число можливих факторів ризику ураження нирок при ВІЛ-інфекції продовжує постійно зростати, однак реальне їх значення не завжди вдається довести.

Серед представників європейських народів ІgА-нефропатія- найчастіша патологія. При дослідженні аутопсії нирок усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів ІgА-депозити виявлені майже у 8 % випадків [17]. У пацієнтів з ІgА-нефропатією та імуноопосередкованим гломерулонефритом у крові й нирковій тканині були виявлені імунні комплекси з антигенами ВІЛ. ІgА-нефропатія при ВІЛ-інфекції перебігає латентно з мінімальним сечовим синдромом у вигляді мікрогематурії, а гістологічна картина ниркового біоптату представлена мезангіо-проліферативним нефритом з депозитами, що містять імуноглобуліни ІgА, ІgМ і С3-компонент комплементу. У той же час Р.Л.

Kimmel et al. описали випадки IgA-нефропатії з масивною протеїнурією, швидко прогресуючим перебігом та екстракапілярною проліферацією [12].

ВІЛ-асоційована IgA-нефропатія, як правило, характеризується протеїнурією, гематурією, а згодом призводить до початкової стадії ниркової недостатності [8].

Висновки

1. Пацієнтам з ВІЛ-асоційованою нефропатією необхідно призначати ВААРТ з моменту встановлення діагнозу. Слід виключити антиретровірусні препарати з потенційним нефротоксичним ефектом.

2. ВІЛ-інфікованим хворим з патологією нирок потрібна своєчасна корекція доз препаратів з моніторингом ниркових функцій. Рекомендується уникати застосування нестероїдних протизапальних засобів та інших нефротоксичних препаратів.

3. Важливо відзначити, що хворі з термінальною стадією ВІЛ-АЗН потребують гемодіалізу, незважаючи на те, що, як відомо, серед діалізних ВІЛ-інфікованих пацієнтів виживання істотно нижче, ніж неінфікованих осіб. Треба враховувати, що таким пацієнтам потрібна корекція доз антиретровірусних препаратів.

Література. 1.Баланюк І. В. Клініко-мікробіологічна оцінка порушень біоценозу товстої кишки при ВІЛ-інфекції/СНІДі та оптимізація лікування: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 - інфекційні хвороби. - Тернопіль, 2015. - 21 с. 2.Варианти поражения почек при ВИЧ-инфекции / [Н. Д. Ющук, Г. В. Волгина, Ю. В. Мартынов, и др.] // Терапевт. архив. - 2008. - №12. - С. 78-81. 3.Возна Х. І. Поширеність і фактори ризику синдрому тривалого QTc інтервалу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів / Х. І. Возна // Інфекційні хвороби. - 2015. - № 4(82). - С. 21-26. 4.Горобец О. П. Особенности ВИЧ-ассоциированной нефропатии в зависимости от степени иммунной недостаточности / О. П. Горобец, В. С. Гоженко, А. И Гойдык //Буковинський медичний вісник. - 2012. - Т. 16, № 3(63), ч. 2. - С. 91-92. 5.Марієвський В. Ф. Визначення перспективних напрямків протидії ВІЛ-інфекції у сучасній епідемічній ситуації / В. Ф. Марієвський, С. І. Доан // Інфекційні хвороби. - 2013. - № 4(74). - С. 17-22. 6.Мальй В. П. ВИЧ/СПИД / В. П. Мальй. - М.: Эксмо, 2009. - 672 с. 7.Меленко С. Р. Ендотеліальна дисфункція та кріопатії у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 - інфекційні хвороби. - Київ, 2011. - 22 с. 8.Первый опыт применения тенофовира при лечении больных ВИЧ-инфекцией в России / [О. Г. Юрин, М. Д. Голиусова, М. О. Деулина и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2013. - №1. - С. 62-69. 9.Рябоконе О. В. Особливості ураження нирок в умовах високоактивної антиретровірусної терапії у хворих на ВІЛ/СНІД / О. В. Рябоконе, Т. Є. Онищенко, О. Л. Колтуник // Патологія. - 2013. - № 2(28). - С. 85-87. 10.Щербінська А. М. Медичні аспекти проблеми ВІЛ / СНІД в Україні / А. М. Щербінська // Мистецтво лікування. - 2006. - № 2. - С. 26-30. 11.A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa / [T. M. Han, S. Naicker, P. K. Ramdial et al.] // Kidney Int. - 2006. - N 69 (12). - P. 2243-2250. 12.Brief report: idiopathic IgA nephropathy in patients with human immunodeficiency virus infection / [P. L. Kimmel, T. M. Phillips, A. Ferreira-Centeno et al.] // N. Engl. J. Med. - 2002. -

N 367 (10). - P. 702-706. 13.Chronic renal failure among HIV-1-infected patients / [A. Mocroft, O. Kirk, J. Gatell et al.] // AIDS. - 2007. - N 21. - P. 1119-1127. 14.D'Agati V. HIV-infection and the kidney / V. D'Agati, G. B. Appel // J. Am. Soc. Nephrol. - 2007. - N 8 (1). - P. 138-152. 15.Frequency of urolithiasis in individuals seropositive for human immunodeficiency virus treated with indinavir is higher than previously assumed / [W. J. Reiter, H. Schon-Pernerstorfer, K. Dorfinger et al.] // J. Urol. - 2009. - N 161. - P. 1082-1084. 16.Is the prevalence of HIV-associated nephropathy decreasing? / [T. S. Ahuja, M. Borucki, M. Funtanilla et al.] // Am. J. Nephrol. - 2009. - N 19 (6). - P. 655-659. 17.HIV-associated IgA nephropathy: a post-mortem study / [H. Beaufils, C. Jouanneau, C. Katlama et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2005. - N 50. - P. 35-38. 18.HIV type 1 RNA level as a clinical indicator of renal pathology in HIV-infected patients / [M. Estrella, D. M. Fine, J. E. Gallant et al.] // Clin. Infect. Dis. - 2006. - N 43 (3). - P. 377-380. 19.Low rates of antiretroviral therapy in chronic kidney disease / [A. Choi, R. Rodriguez, P. Bacchetti et al.] // Clinical Infectious Diseases. - 2007. - N 45. - P. 1633-1639. 20.Microalbuminuria in HIV-infection / [L. A. Szczech, C. Grunfeld, R. Scherzer et al.] // AIDS. - 2007. - N 21 (8). - P. 1003-1009. 21.Monahan M. HIV-associated nephropathy: an urban epidemic / M. Monahan, N. Tanji, P. E. Klotman // Semin Nephrol. - 2001. - N 21 (4). - P. 394-402. 22.National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. NKF [online] // Am. J. Kidney Dis. - 2002. - N 39. - P. 51-266. 23.Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy / [A. R. Berliner, D. M. Fine, G. M. Lucas et al.] // Am. J. Nephrol. - 2014. - N 28 (3). - P. 478-486. 24.Predictors of renal out come in HIV-associated nephropathy / [F. A. Post, L. J. Campbell, L. Hamzah et al.] // Clin. Infect. Dis. - 2008. - Vol. 46. - P. 1282-1289. 25.Prevalence of chronic kidney disease in Chinese HIV-infected patients / [C. Y. Cheung, K. M. Wong, M. P. Lee et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. - 2007. - N 22. - P. 3186-3190. 26. Rates and risk factors for condition-specific hospitalizations in HIV-infected and uninfected women / [L. I. Gardner, R. S. Klein, L. A. Szczech et al.] // AIDS. - 2013. - N 34 (3). - P. 320-330. 27.Renal disease associated with HIV-infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals / [D. Nochy, D. Glotz, P. Dosquet et al.] // Nephrol Dial Transplant. - 2003. - N 8 (1). - P. 11-19. 28.Winston J. A. Are we missing an epidemic of HIV-associated nephropathy? / J. A. Winston, P. E. Klotman // J. Am. Soc. Nephrol. - 2006. - № 7(1). - P. 1-7.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

В.Д. Москалюк, М.А. Андрущак

Резюме. При ВИЧ-инфекции поражаются практически все органы и системы (вследствие как прямого действия ВИЛ, так и оппортунистических инфекций и новообразований).

ВИЧ-ассоциированные заболевания почек (ВИЧ-АЗП) могут быть обусловлены как прямым действием ВИЧ (в 10 % случаев), так и другими причинами. Поражение почек, обусловленные непосредственно ВИЧ, принято называть ВИЧ-ассоциированной нефропатией (ВИЧ-АН).

Установлено, что часто й причиной хронических болезней почек у ВИЧ-инфицированных является иммуноопосредованное поражение. Значительно реже почечную патологию у таких больных приводит тромботическая микроангиопатия.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хроническая болезнь почек, ВИЧ-ассоциированная нефропатия, медикаментозные поражения.

HIV INFECTION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: CLINICAL AND PATHOGENETIC PARALLELS

V.D. Moskaliuk, M.O. Andrushchak

Abstract. The review of the references is aimed at HIV-

associated kidney disease. We paid our attention at HIV-associated nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. The paper presents an incidence of HIV-associated kidney disease according to international studies.

HIV-associated kidney disease can be caused both by a direct action of HIV (10% of cases), and other causes. The kidney damages, caused directly by HIV, are called HIV-associated nephropathy.

It was established, that a common cause of chronic kidney disease in HIV-infected people are immune mediated lesions. Thrombotic microangiopathy does not cause kidney pathology so frequently.

As HIV-nephropathy is most frequently observed in intravenous drug users and the clinical picture is similar to heroin nephropathy, HIV nephropathy used to be considered a variant of heroin nephropathy in HIV-infected people. Now HIV nephropathy is considered to be a complication of HIV infection. HIV nephropathy may develop in the early stages of HIV infection.

In 80% of cases HIV-nephropathy is characterized by focal

segmental glomerulosclerosis. In other cases a little glomerulosclerosis and mesangioproliferative glomerulonephritis are found that possibly precedes focal segmental glomerulosclerosis. A typical manifestation - edema and proteinuria without hypertension.

Thus, as follows from the above, HIV-infected people tend to suffer from the kidney damage, whose frequency varies widely depending on the racial composition of the population, comorbid diseases, immunological and virological parameters of patients in the experimental group.

Key words: HIV infection, chronic kidney disease, HIV-associated nephropathy, drug-induced damage.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol.-2016.-Vol.15,№2(56).p.1.-P.215-219.

Надійшла до редакції 11.05.2016

Рецензент – проф. І.А. Плеш

© В.Д. Москалюк, М.О. Андрущак, 2016