

СПАДКОВА ТРОМБОФІЛІЯ З ТРОМБОЕМБОЛІЄЮ ДРІБНИХ ГІЛОК ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

В.Т. Рудник, Н.Л. Глушко, Н.В. Чаплинська, Х.С. Симчич, Н.Б. Тимочко, Т.А. Погорельцева¹

Івано-Франківський національний медичний університет
Обласний клінічний фтизіопульмонологічний центр¹

Ключові слова:
тромбофілія,
тромбоемболія
дрібних гілок
легеневої артерії,
мутація.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.18, №1
(67). С.156-160.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVIII.1.67.2019.224

E-mail:

Резюме. У статті наведено клінічний випадок рецидивуючої тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії у пацієнта з діагностованою спадковою тромбофілією, асоційованою з мутацією фактора II згортання крові, фактора I згортання крові, антагоніста тканинного активатора плазміногену, B_{12} -залежної метіонін-синтази, метилентетрагідрофолатредуктази, гіпергомоцистеїнемією.

Проаналізовано джерела сучасної вітчизняної і зарубіжної літератури з проблематики венозної тромбоемболії. Висвітлено роль генетичних досліджень при підозрі на тромбофілію, що можуть допомогти в діагностиці практичним лікарям широкого профілю.

Враховуючи тенденцію до зростання числа клінічних випадків тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії, зроблено висновок щодо більш ретельного обстеження пацієнтів молодого віку із належним акцентом на виявлення поліморфізму генів при підозрі на тромбофілію.

Ключевые слова:
тромбофилия,
тромбоэмболия
мелких ветвей
легочной
артерии,
мутация.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.18, №1
(67). С.156-160.

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ МЕЛКИХ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

В.Т. Рудник, Н.Л. Глушко, Н.В. Чаплинская, Х.С. Симчич, Н.Б. Тимочко, Т.А. Погорельцева

Резюме. В статье приведен клинический случай рецидивирующей тромбоемболии мелких ветвей легочной артерии у пациента с диагностированной наследственной тромбофилией, ассоциированной с мутацией фактора II свертывания крови, фактора I свертывания крови, антагониста тканевого активатора плазминогена, B_{12} -зависимой метионин-синтазы, метилентетрагидрофолатредуктазы, гипергомоцистеинемией.

Проанализированы источники современной отечественной и зарубежной литературы по проблематике венозной тромбоемболии. Освещена роль генетических исследований при подозрении на тромбофилию, которые могут помочь в диагностике практическим врачам широкого профиля.

Учитывая тенденцию к росту числа клинических случаев тромбоемболии мелких ветвей легочной артерии, сделан вывод о более тщательном обследовании пациентов молодого возраста с должным акцентом на выявлении полиморфизма генов при подозрении на тромбофилию.

Key words:
thrombophilia,
thromboembolism
of small branches
of the pulmonary
artery, mutation.

Clinical and
experimental
pathology. Vol.18,
№1 (67). P.156-160.

HEREDITARY THROMBOPHILIA WITH THROMBOEMBOLIA OF SMALL BRANCHES OF THE PULMONARY ARTERY

V.T. Rudnyk, N.L. Glushko, N.V. Chaplynska, Kh. S. Symchych, N.B. Tymochko, T.A. Pogoreltseva

Abstract. The article presents a clinical case of recurrent thromboembolism of small branches of the pulmonary artery in a patient with a diagnosed hereditary thrombophilia associated with the mutation of the factor II coagulation of the blood, factor I coagulation of the blood, an antagonist of the tissue plasminogen activator, B_{12} -dependent methionine synthase, methylentetrahydrofolate reductase, hyperhomocysteinemia. The sources of modern domestic and foreign literature on the problems of venous thromboembolism have been analyzed. The role of genetic research in suspicion of thrombophilia, which can help in the diagnosis to practical physicians of a wide profile, is highlighted. Taking into account the tendency to increase the number of clinical cases of thromboembolism of small branches of the pulmonary artery, a conclusion was reached regarding a more rigorous examination of young patients with an appropriate emphasis on the detection of polymorphism of genes in cases of suspicion of thrombophilia.

Вступ

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) та одна з найбільш загрозливих її форм - тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) - залишаються складними та не завжди своєчасно розпізнаними станами, а до проблеми їх розвитку, лікування та профілактики прикута пильна увага дослідників та клініцистів [1].

Схильність до тромбоутворення, формування і прогресування тромбозу пов'язують із взаємодією та взаємобумовленістю компонентів відомої тріади факторів. Традиційно до неї належать: 1) пошкодження судинної стінки; 2) уповільнення кровотоку в місці ураження судини (венозний стаз); 3) підвищення активності згортальної системи крові (гіперкоагуляція). При виникненні венозного тромбозу основне значення має стаз та пригнічення антикоагулянтної і фібринолітичної активності крові.

Порушення в системі гемостазу, якому властива підвищена схильність до появи та рецидивування тромбозів, має назву тромбофілії. Подібні стани можуть довгий час не ускладнюватись тромботичними проявами. Але при дії провокуючого фактора (фізичне навантаження, травми, внутрішньовенні маніпуляції, хірургічні втручання, вагітність, онкологічний процес) ризик тромбозу у пацієнтів із спадковою тромбофілією збільшується у десятки разів [1,4].

Діагностувати спадкову тромбофілію з використанням стандартних клінічних лабораторних методів не є можливим. Генетичні дослідження полягають у виявленні в генотипі поліморфізмів, що підвищують ризик розвитку тромбофілії. Найбільш часто при підозрі на тромбофілію визначаються поліморфізми таких генів: фібриногену (фактор I), протромбіну (фактор II) фактора Лейдена (фактор V), метилентетрагідролатредуктази (MTHFR), інгібітора активатора плазміногена (PAI-1), тромбоцитарного рецептора фібриногена (ITGB3, GPIIb/IIIa) [4].

Другим за поширеністю та клінічною значущістю генетичним дефектом системи згортання слід вважати мутацію протромбіну, при якій у 20210-му локусі відбувається заміна G-A. Подібна аномалія трапляється у 2% популяції (гетерозигот) та є більш поширеною патологією, ніж дефіцит протеїнів S, C та антитромбіну III, разом узятих [1]. За даними Martinelli I. et al., серед пацієнтів із тромбозом глибоких вен (ТГВ) гетерозиготні носії FII G20210A мають більшу ймовірність розвитку ТЕЛА (32%), порівняно з носіями мутації FV Leiden (19%). За даними літератури, гетерозиготне носійство варіанта FII G20210A підвищує ризик розвитку "ізолюваної" ТЕЛА при відсутності клініко-інструментальних даних ТГВ [2]. Дослідження Miles J.S. et al. виявило 2-5-кратне збільшення ризику повторних тромботичних епізодів у наступні 7-10 років у хворих ВТЕ з генотипом FII G20210A [3]. За даними Prandoni P. et al., незважаючи на антикоагулянтну терапію, ризик виникнення рецидиву тромбозу у пацієнтів із мутацією в гені фактора II збільшується удвічі після закінчення лікування [5].

Блок PAI-1 інгібує роботу тканинного активатора плазміногена і урокінази, які, у свою чергу, активують

перехід плазміногена в плазмін, який розщеплює фібрин тромбів. Таким чином, він негативно діє на фібриноліз, пригнічуючи розчинення тромбів [4]. Недостатньо на сьогодні вивчена роль мутацій у генах, що кодують різні ланцюги фібриногена, у розвитку тромбоемболічних ускладнень [5].

Значна увага приділяється останнім часом такому фактору ризику ВТЕ, як гіпергомоцистеїнемія - підвищення в крові вмісту амінокислоти гомоцистеїну, яка не входить до структури білка, а є проміжним продуктом обміну метіоніну. І хоч гомоцистеїн не є компонентом згортальної системи крові, його вплив на процеси тромбоутворення вважається незаперечним. Навіть у невеликих концентраціях гомоцистеїн має виражену цитотоксичну дію щодо ендотелію, здатен інгібувати циклооксигеназну активність в ендотеліоцитах, внаслідок чого зменшується продукція тромбоксану A2, відповідно підвищується агрегація тромбоцитів. Гіпергомоцистеїнемія супроводжується зростанням продукції тканинного фактора, зниженням активності антикоагулянтів і тканинного активатора плазміногену. Отже, за таких умов виникають виражені протромботичні зміни, які дали підставу вважати гіпергомоцистеїнемію нарівні з гіперфібриногенемією потужними факторами ризику тромбозу [1].

Великий інтерес становлять генетичні дефекти, пов'язані з мутаціями генів ферментів, що беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну. На сьогодні описано 9 різних мутацій метилентетрагідролатредуктази (MTHFR). Практичне значення мають дві алелі C677-T і A1298C. Перша з них є результатом точкової мутації, при якій у позиції 677 аланін замінений на валін, мутація успадковується за автосомно-рецесивним типом і трапляється в США та Європі в гомозиготному носійстві у 10-20% населення, у гетерозиготному - у 40-60% [1].

Опис клінічного випадку

У цій статті представлено клінічний випадок тромбозу в системі легеневої артерії у чоловіка 18 років із спадковою тромбофілією.

Хворий В., 2000 року народження, не працює. 29.08.2018 р. поступив до дитячого відділення обласного клінічного фізіо-пульмонологічного центру (ОФПЦ) м. Івано-Франківська. З анамнезу хвороби відомо, що хворіє з 25.08.2018 р. з часу появи болю в лівій половині грудної клітки під час дихання, кашлю з виділенням мокротиння близько 30 мл темно-червоного кольору, болю в правій нижній кінцівці. У лютому 2018 р. знаходився на лікуванні в дитячому відділенні ОФПЦ стосовно правобічної пневмонії, ускладненої кровохарканням (рис. 1А).

З анамнезу життя: дитина від I вагітності, I пологів, народився доношеним, ріс і розвивався згідно з віком. На "Д" обліку у невролога (вегетосудинна дистонія), гастроентеролога (гастроудоденіт, дискінезія жовчевивідних шляхів (ДЖВШ)).

Об'єктивно: задовільного відживлення. Шкірні покриви та видимі слизові звичайного кольору, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Цитоподіб-



А **Рисунок 1. Комп'ютерна томограма органів грудної клітки, ознаки інфаркт-пневмонії легень:**
А) лютий 2018 р. В) вересень 2018 р.

на залоза не збільшена. Грудна клітка нормостенічна. Перкуторно над легеньми - легеневий звук. Аускультативно - дихання везикулярне, послаблене в нижніх відділах зліва. ЧД 18/хв, SpO₂ 97%. Тони серця ритмічні, звучні. АТ 110/70 мм рт.ст., ЧСС 76 уд/хв. Живіт при пальпації м'який, неболючий. Печінка не виступає з-під краю правої реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Набряки на нижніх кінцівках відсутні.

Загальний аналіз крові: гемоглобін 160 г/л, еритроцити $5,1 \times 10^{12}/л$, лейкоцити $8,6 \times 10^9/л$, ШОЕ 25 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін 14,3 ммоль/л, аланінамінотрансфераза (АЛТ) 0,52 мкмоль/л, аспаратамінотрансфераза (АСТ) 0,46 мкмоль/л, креатинін 87,8 мкмоль/л, сечовина 4,7 ммоль/л. При бактеріоскопічному дослідженні мокротиння двічі - КСБ не виявлено. Gene Xpert - МБТ (-). Проба Манту з 2 ТО - від'ємна.

ЕКГ - ритм синусовий, правильний. ЧСС 50 уд/хв. Синусова брадикардія. Метаболічні зміни в міокарді.

Ехокардіоскопія (ЕхоКС) - Міокардитичний кардіосклероз. Гіпертрофія ЛШ. Проплапс МК I ст без регургітації. Додаткові хорди ЛШ.

При рентгенографії органів грудної клітки (РТГ ОГК) - лівобічна нижньодолева пневмонія.

Ультразвукове дослідження плевральних синусів. Незначна кількість випоту в лівому плевральному синусі - 1,5 см.

Запідозрено тромбоемболію легеневої артерії з розвитком інфаркт-пневмонії, призначена гепаринотерапія, еластична компресія нижніх кінцівок, антибактеріальна терапія.

З метою верифікації діагнозу пацієнту проведено комп'ютерну томографію органів грудної клітки (10.09.2018 р.): у S10 нижньої долі лівої легені ділянка

ущільнення легеневої тканини округлої та трикутної форми, яка широкою основою прилягає до грудної стінки, на вершині розташований бронхосудинний пучок, на іншому протязі легені без видимих свіжих вогнищево-інфільтративних змін та вузлових утворень. Прхідність трахеобронхіального дерева збережена, стінки сегментарних бронхів нерівномірно потовщені. Збільшених лімфатичних вузлів середостіння та коренів легень не виявлено. Серце розташоване ортотопічно, звичайної конфігурації та розмірів. Органи середостіння розміщені серединно. Кістковий скелет без видимих деструктивних змін. Вільна рідина та повітря в плевральних порожнинах не визначається. Висновок: КТ-ознаки можуть відповідати інфаркт-пневмонії н/долі лівої легені.

Розпочато лікування ривароксабаном 15 мг 2 рази/добу.

На тлі проведеного лікування загальний стан хворого з покращенням. Для подальшого лікування і дообстеження переведений у пульмонологічне відділення ОФПЦ.

Загальний аналіз крові: гемоглобін 162 г/л, еритроцити $5,55 \times 10^{12}/л$, лейкоцити $8,04 \times 10^9/л$, тромбоцити $220 \times 10^9/л$, ШОЕ 4 мм/год.

Коагулограма: міжнародне нормалізаційне співвідношення (МНВ) 0,88, протромбіновий час (ПТЧ) 12,1 с, протромбіновий індекс (ПТИ) 111,6%, фібрин 3,1 г/л. Рівень серцевого тропоніну I менше 0,20 нг/мл. Д-димер 0,15 мкг FEU/ml. Підвищення показника Д-димеру засвідчують про фактор підвищеного фібриноутворення в судинному руслі, без чіткого окреслення місця локалізації тромбоутворення, що є не менш важливим для оцінки клінічного стану, ніж підтвердження чи виключення ВТЕ [8].

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

При РТГ ОГК - динаміка позитивна, повне розсмоктування інфільтративних змін зліва в н/долі.

З метою виявлення джерела ТЕЛА, проведено дообстеження пацієнта.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП). Ознаки хронічного холецистити. При УЗД простати, сечового міхура патології не виявлено.

Фіброгастроуденоскопія. Застійна гастродуоденопатія. Побічні ознаки дискінезії жовчевивідних шляхів.

УЗД плевральних синусів - випоту в плевральних синусах не виявлено.

Доплерографія судин нижніх кінцівок. Тромбозу глибоких та поверхневих вен нижніх кінцівок не виявлено.

Враховуючи наявність у пацієнта ознак рецидивуючої ТЕГЛА, молодий вік, запідозрено тромбофілію. З метою верифікації діагнозу призначено генетичне обстеження, яке полягало у виявленні в генотипі поліморфізмів, що підвищують ризик розвитку тромбозів. Внаслідок обстеження виявлено мутацію фактора II згортання крові, фактора I згортання крові, антагоніста тканинного активатора плазміногену. Виявлено високий рівень гомоцистеїну крові - 28,5 мкмоль/л (норма 5 - 15 мкмоль/л). ПЛР фолатний цикл: В12-залежна метіонін-синтаза, метилентетрагідрофолатредуктаза - мутація виявлена.

Пацієнт оглянутий гематологом, ангіохіруром, кардіологом.

На основі скарг, анамнезу захворювання, результатів об'єктивного та лабораторно-інструментального дослідження виставлено заключний клінічний діагноз: Спадкова тромбофілія (в т.ч. мутація II фактора згортання крові). Рецидивуюча тромбоемболія дрібних гілок лівої легеневої артерії. Інфаркт-пневмонія нижньої долі лівої легені. ЛН I-0. Тромбоз венозних синусів правої гомілки. Кардіосклероз міокардитичний. Гіпертрофія ЛШ. Пропалс ПСМК.

Виписаний для продовження амбулаторного лікування за місцем проживання з рекомендаціями продовжити ривароксабан 20 мг 1 раз/добу тривало, вітаміни групи В 1 міс, фолієва кислота 400 мкг тривало. Контроль показників коагулограми в динаміці, гомоцистеїну крові, трансаміназ, комп'ютерна томографія з ангіопульмонографією, ехокардіоскопія.

Висновки

Безумовно, багато питань з етіології і патогенезу тромбозу не вивчені до кінця. Дослідники часто стикаються із суперечливими даними щодо спадкових факторів тромбофілії і їх ролі в розвитку ВТЕ. Неодноразово показано, що в основі ідіопатичних венозних тром-

бозів є тромбофілія. Визначення ролі неблагоприємних генетичних варіантів, їх взаємозв'язок між собою і про-вокуючими факторами у формуванні ВТЕ є основою для індивідуального підходу до пацієнта.

Список літератури

1. Нетяженко ВЗ, Пленова ОМ, Гаврилюк ОП, Таранчук ВВ. Тромбоемболія легеневої артерії: сучасні погляди на визначення ризику, етіопатогенез та клінічні прояви. Медицина неотложных состояний. 2013;2:131-42.
2. Martinelli I, Battaglioli T, Tosetto A, Legnani C, Sottile L, Ghitto R, et al. Prothrombin A19911G polymorphism and the risk of venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2006;4(12):2582-6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02216.x
3. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. J Am Coll Cardiol. 2001;37(1):215-8. doi: 10.1016/S0735-1097(00)01080-9
4. Прибылов СА, Прибылова НН, Алфимова ОС, Шабанов ЕА, Кузичкина МЮ. Врожденная и приобретенная тромбофилия с тромбозом ветвей легочных артерий. Пульмонология. 2017;27(3):423-6. doi: https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-3-423-426
5. Овчаренко СИ, Сон ЕА, Окишева ЕА, Королева ИМ. Тромбофилия как причина тромбоза легочных артерий. Трудный пациент. 2008;2-3:10-4.
6. Рovensких ДН, Максимов ВН, Татарникова НП, Усов СА, Воевода МИ. Роль молекулярно-генетических факторов в риске развития острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. 2012;32(4):90-4.

References

1. Netiazhenko VZ, Plienova OM, Havryliuk OP, Taranchuk VV. Tromboemboliia lehenevoi arterii: suchasni pohliady na vyznachennia ryzyku, etiopatohenez ta klinichni proiavy [Pulmonary thromboembolism: modern views on risk definition, etiopathogenesis and clinical manifestations]. Emergency Medicine. 2013;2:131-42. (in Ukrainian).
2. Martinelli I, Battaglioli T, Tosetto A, Legnani C, Sottile L, Ghitto R, et al. Prothrombin A19911G polymorphism and the risk of venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2006;4(12):2582-6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02216.x
3. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. J Am Coll Cardiol. 2001;37(1):215-8. doi: 10.1016/S0735-1097(00)01080-9
4. Pribylov SA, Pribylova NN, Alfimova OS, Shabanov EA, Kuzichkina MY. Vrozhdenaya i priobretennaya trombofiliya s trombozom vetvey legochnykh arteriy [A clinical case of congenital and acquired thrombophilia with pulmonary artery thrombosis]. Russian Pulmonology. 2017;27(3):423-6. doi: https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-3-423-426 (in Russian).
5. Ovcharenko SI, Son EA, Okisheva EA, Koroleva IM. Trombofiliya kak prichina tromboza legochnykh arteriy [Thrombophilia as a cause of pulmonary thrombosis]. Difficult Patient. 2008;2-3:10-4. (in Russian).
6. Rovenskih DN, Maksimov VN, Tatarnikova NP, Usov SA, Voevoda MI. Rol' molekulyarno-geneticheskikh faktorov v riske razvitiya ostrogo tromboza glubokikh ven nizhnikh konechnostey [The role of molecular-genetic factors in the risk of development of acute thrombosis of deep veins of lower extremities]. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk. 2012;32(4):90-4. (in Russian).

Відомості про авторів:

Рудник В.Т. - к.мед.н., доцент кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м.Івано-Франківськ, Україна

Глушко Н.Л. - к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету, м.Івано-Франківськ, Україна

Чаплинська Н.В. - к.мед.н., доцент кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м.Івано-Франківськ, Україна

Симчич Х.С. - к.мед.н., доцент кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, м.Івано-Франківськ, Україна

Тимочко Н.Б. - к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету, м.Івано-Франківськ, Україна

Погорельцева Т.А. - завідувач пульмонологічного відділення обласного клінічного фтизіопульмонологічного центру, м.Івано-Франківськ, Україна

Сведения об авторах:

Рудник В.Т. - к.м.н., доцент кафедри терапії і сімейної медицини післядипломного образования Івано-Франківського національного медичного університету, Івано-Франківськ, Україна

Глушко Н.Л. - к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету, Івано-Франківськ, Україна

Чаплинська Н.В. - к.м.н., доцент кафедри терапії і сімейної медицини післядипломного образования Івано-Франківського національного медичного університету, Івано-Франківськ, Україна

Симчич Х.С. - к.м.н., доцент кафедри терапії і сімейної медицини післядипломного образования Івано-Франківського національного медичного університету, Івано-Франківськ, Україна

Тимочко Н.Б. - к.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини №2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету, Івано-Франківськ, Україна

Погорельцева Т.А. - завідувача пульмонологічним відділенням обласного клінічного фтизіопульмонологічного центру, Івано-Франківськ, Україна

Information about the authors:

Rudnyk V.T. - Ph.D., Associate Professor, Department of Therapy and Family Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Glushko N.L. - Ph.D., Associate Professor, Department of Internal Medicine № 2 and Nursing Student of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Chaplynska N.V. - Ph.D., Associate Professor, Department of Therapy and Family Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Symchych H.S. - Ph.D., Associate Professor, Department of Therapy and Family Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Tymochko N.B. - Ph.D., Associate Professor, Department of Internal Medicine No. 2 and Nursing Student of Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Pogoreltseva T.A. - Head of the pulmonologic department of the regional clinical phthisiopulmonary center, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 20.02.2019

Рецензент – доц. І.В. Ластівка

© В.Т. Рудник, Н.Л. Глушко, Н.В. Чаплинська, Х.С. Симчич, Н.Б. Тимочко, Т.А. Погорельцева, 2019