

УДК 616.5-002.151:616.61-002-092

Т.Б. Бевзенко

## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ АОРТОАРТЕРИИТЕ ТАКАЯСУ

ГУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД (г. Киев, Украина)

**Резюме.** Целью и задачами работы стали оценка частоты и характера поражения почек у больных аортоартериитом Такаясусу, связь с экстраренальными признаками заболевания и вопросы патогенеза такой нефропатии. Обследованы 29 пациентов (7 мужчин и 22 женщины в возрасте 20-75 лет). Изменения со стороны почек отмечаются в 62 % наблюдений аортоартериита, на что влияет патология у пациентов легких и печени, причем, в 44 % случаев нефропатии диагностируется стенозирование почечных артерий, в 39 % – нефросонографические изменения, в 56 % – почечная недостаточность, а морфологические изменения в почках характеризуются пролиферацией мезангиоцитов, увеличением мезанги-

ального матрикса, расщеплением капиллярных петель и утолщением базальной мембраны капсулы Шумлянского-Боумана, гломерулярным склерозом/гиалинозом, лимфогистиоцитарной инфильтрацией интерстиция, перигломерулярным и периваскулярным склерозом, плазматическим пропитыванием и эластофиброзом сосудов, депозитами иммуноглобулинов (А, G, М), С3- и С1q-компонентов комплемента в клубочках и строме, что связано с уровнями в крови фибриногена и антител к кардиолипину, с размерами устья аорты, полостей сердца, степенью вазодилатации и давлением в легочной артерии.

**Ключевые слова:** аортоартериит, почки.

**Введение.** Распространенность системных васкулитов во всех странах ежегодно увеличивается и составляет 2-3 человека на 10 тыс. населения [6], а патология почек является одной из наиболее частых форм висцеритов, которая определяет прогноз заболевания для жизни больных [5, 12]. В настоящее время уже не являются большой редкостью случаи трансплантации почки у больных с почечной недостаточностью, обусловленной системными васкулитами [7].

Согласно общепризнанной Чэпел-Хиллской классификации (США, 2012 год), к системным васкулитам крупных сосудов относится аортоартериит Такаясусу (ААТ), который ассоциируется со значительной смертностью среди молодых людей [8]. Самым частым проявлением нефропатии при ААТ считается сужение почечных артерий [4], при этом отмечается высокая корреляция между результатами аортографии и доплеровского ультразвукового исследования сосудов почек [3]. По данным D.Eleftheriou et al. [10], у  $\frac{3}{4}$  от числа больных ААТ развивается реноваскулярная артериальная гипертензия, а у каждого десятого пациента отмечается воспалительное поражение паренхимы почек. Как считают K.Boubaker et al. [9], возникновение гломерулонефрита при ААТ резко ухудшает течение болезни, а снижение функции почек имеет место у каждого второго такого обследованного, при этом характер почечной патологии остается изученным недостаточно.

**Цель исследования.** Определить частоту поражения почек и оценить проявления нефропатии у больных ААТ по данным клинико-лабораторных исследований, реносонографии, доплероренографии, аортографии и нефробиопсии.

**Материал и методы.** Обследованы 29 больных ААТ в возрасте от 20 до 75 лет (в среднем  $44,2 \pm 2,48$  лет), среди которых было 7 (24,1 %) мужчин и 22 (75,9 %) женщины. Длительность заболевания составила  $10,4 \pm 1,98$  лет. I степень активности ААТ установлена у 4 (13,8 %) пациентов, II – у 8 (27,6 %), III – у 17 (58,6 %). Необходи-

димо отметить, что в группе женщин активность патологического процесса была большей ( $\chi^2=82,75$ ,  $p<0,001$ ). Поражение миокарда диагностировано у 22 (75,9 %) больных, эндокарда и клапанного аппарата сердца – у 16 (55,2 %), скелетных мышц и центральной нервной системы – соответственно у 14 (48,3 %), суставов – у 12 (41,4 %), печени – у 8 (27,6 %), периферической нервной системы – у 6 (20,7 %), кожи – у 5 (17,2 %), легких – у 4 (13,8 %), селезенки – у 2 (6,9 %). Аортальный порок сердца имел место в 16 (55,2 %) случаях, 5 (17,2%) пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда, 6 (20,7 %) – мозговой инсульт. У 20 (69,0 %) больных констатирована артериальная гипертензия, при этом показатели среднего артериального давления (АД) составили  $122,9 \pm 3,64$  ммHg, периферического сосудистого сопротивления (ПСС) –  $2386,2 \pm 149,77$  дин $\cdot$ с $\cdot$ см $^{-5}$ .

Определяли индекс прогрессирования нефропатии (iPN) по формуле:  $iPN=(1+S^2):T$ , где S – стадия хронической болезни почек и T – длительность заболевания, а индексы тяжести экстраренальных проявлений (iWD), поражений сердца (iWH) и сосудов (iWV) высчитывали по формуле:  $iWD\{iWH,iWV\}=N:n$ , где N – число измененных признаков, n – общее число изученных признаков. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) подсчитывали по формуле Кокрофта-Голта. Сонография почек проведена на аппарате «Envisor-Philips» (Нидерланды), ультразвуковое исследование сосудов – на «Aplia-XG-Toshiba» (Япония), ангиоренография – на «Angiostar-Plus-Siemens» (Германия), электрокардиография – на «МІДАК-ЕКІТ» (Украина) и «Bioset-8000» (Германия), эхокардиография – на «Envisor-C-Philips» (Нидерланды) и «HD-11-XE-Philips» (Нидерланды). Анализировали взаимосвязи параметров нефропатии с АД, ПСС, размерами устья аорты и левого предсердия (ЛП), конечнодиастолическим и конечносистолическим объемами левого желудочка (КДО, КСО), его

массой миокарда (ММ), фракцией выброса (ФВ), конечнодиастолическим размером (КДР) правого желудочка, давлением в легочной артерии (Дла), легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС), степенью расширения плечевой артерии (ДПА) и диаметром ее во время вазодилатации (ПА).

Для оценки лабораторных параметров крови и мочи использовали анализатор «Olympus-AU640» (Япония), спектрофотометр «СФ46» (Россия), ридер «PR-2100-Sanofi diagnostic pasteur» (Франция), компьютерные тензиорегистры «ADSA-Toronto» (Германия-Канада) и «PAT2-Sinterface» (Германия). Нефробиопсию выполняли на фоне атаралгезии под контролем ультразвукового исследования. Применяли методику «True-Cut» («настоящего среза») с применением высокоскоростного пистолета «Biopty-Vard».

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD), стандартные ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона-Рао (WR) и достоверность статистических показателей (p). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение.

В процессе клиничко-лабораторного исследования поражение почек (основная группа больных) диагностировано у 18 (62,1 %) больных, в том числе у 5 (71,4 %) мужчин и 13 (59,1 %) женщин. Только при наличии нефропатии отмечалось поражение легких ( $\chi^2=4,62$ ,  $p=0,032$ ), но в 4,9 раза реже развивалась печеночная патология ( $\chi^2=6,45$ ,

$p=0,011$ ). Тяжесть экстраренальных изменений у больных ААТ основной группы и контрольной (без почечной патологии) оказалась примерно одинаковой, соответственно составляя  $4,4\pm 0,35$  о.е. и  $3,9\pm 0,51$  о.е.

По данным литературы [1], в процессе аортографии стеноз правой почечной артерии выявляется в 4 раза чаще, чем левой. Как свидетельствуют наши исследования, у 8 пациентов (27,6 % от общего числа и 44,4 % от числа с нефропатией) диагностировано сужение ренальных артерий (в 6 случаях проксимальных участков, в 2 – дистальных), в 3 наблюдениях сужение этих сосудов было двусторонним. Снижение почечных функций констатировано у 10 (55,5 %) больных, причем, соответствующее хронической болезни почек I, II и III стадиям – в 6, 3 и 1 случаях. Средний показатель СКФ составил  $96,9\pm 6,62$  мл/мин, тогда как у здоровых людей –  $123,8\pm 1,43$  мл/мин ( $t=3,13$ ,  $p=0,004$ ). Усредненный iPN был равен  $1,24\pm 0,929$  о.е.

Протеинурия имела место у 7 (38,9 %) больных с нефропатией, лейкоцитурия (лимфоцитурия) у 3 (16,7 %), эритроцитурия – у 4 (22,2 %), цилиндрурия – у 5 (27,8 %). Средний уровень белка в моче составил  $338,6\pm 84,86$  мг/л, фибронектина –  $581\pm 31,68$  мг/л, b2-микроглобулина –  $65,6\pm 3,28$  мг/л, мочевой кислоты –  $2,2\pm 0,23$  ммоль/л, нитритов –  $6,0\pm 0,24$  мкмоль/л, параметры поверхностного натяжения (ПН) мочи –  $46,1\pm 0,94$  мН/м, ее вязкоэластичности (ВЭ) –  $21,0\pm 2,04$  мН/м, поверхностной релаксации (ПР) –  $262,2\pm 17,70$  с.

Изменения показателей нефросонографии обнаружены у 7 (38,9 %) больных ААТ с почечной патологией, при этом отмечено истончение паренхимы почек, снижение кортикомедуллярной дифференциации, повышение эхогенности паренхимы, нефрокистоз, уменьшение размеров почек, утолщение паренхимы, гиперэ-

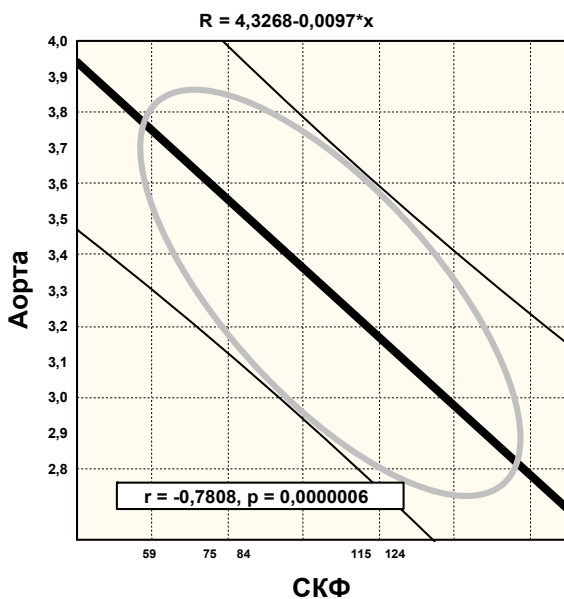


Рис. 1. Гистограммы корреляционно-регрессионных связей СКФ с размерами устья аорты у больных ААТ

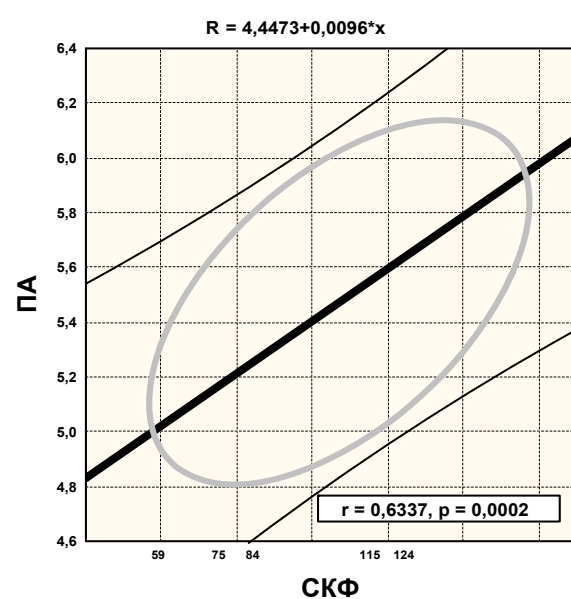


Рис. 2. Гистограммы корреляционно-регрессионных связей СКФ с показателем ПА у больных ААТ

хогенность пирамидок, удвоение мочевых путей и нефрокальцинаты. В целом, соотношение частоты этих признаков составило как 6:5:5:4:3:2:2:1:1.

У 3 больных с мочевым синдромом без стенозирования почечных артерий и с сохраненной функцией почек выполнена нефробиопсия. В клубочках почек обнаружены пролиферация мезангиоцитов, увеличение мезангиального матрикса, расщепление и утолщение капиллярных петель и базальной мембраны капсулы Шумлянско-Боумена, пролиферация ее эпителия, отложения фибрина, иммуноглобулинов А, G и M, C3- и C1q-компонентов комплемента в мезангиуме и строме, синехии капиллярных петель с капсулой, гломерулярный склероз и гиалиноз, интерстициальные лимфогистиоцитарная инфильтрация, перигломерулярный и периваскулярный склероз, гиалиновокапельная, зернистая и вакуольная дистрофия эпителия канальцев, утолщение их базальной мембраны, плазматическое пропитывание и эластрофиброз сосудов.

По данным дисперсионного анализа, на развитие нефропатии при ААТ оказывают влияние поражение печени ( $D=3,52$ ,  $p=0,038$ ), размеры камер сердца ( $D=3,60$ ,  $p=0,041$ ) и функциональный класс сердечной недостаточности ( $D=4,15$ ,  $p=0,031$ ). В свою очередь, от наличия нефропатии зависят печеночная патология ( $D=3,58$ ,  $p=0,036$ ) и размеры сердечных камер ( $D=8,12$ ,  $p<0,001$ ). Как демонстрирует ANOVA, поражение почек оказывает воздействие на размеры устья аорты ( $D=3,62$ ,  $p=0,042$ ), соотношение Дла/АД ( $D=2,68$ ,  $p=0,041$ ) и ПА ( $D=5,23$ ,  $p=0,012$ ). От СКФ зависят размеры аорты ( $D=8,84$ ,  $p=0,001$ ), показатели АД ( $D=2,57$ ,  $p=0,039$ ), КДР ( $D=8,22$ ,  $p=0,008$ ) и Дла/АД ( $D=2,56$ ,  $p=0,048$ ), с iPN связаны параметры аорты ( $D=55,20$ ,  $p<0,001$ ), КСО ( $D=26,09$ ,  $p<0,001$ ), ММ ( $D=123,55$ ,  $p<0,001$ ), ФВ ( $D=49,56$ ,  $p<0,001$ ), Дла ( $D=47,10$ ,  $p<0,001$ ), Дла/АД ( $D=63,95$ ,  $p<0,001$ ) и ЛСС ( $D=19,93$ ,  $p=0,001$ ).

По результатам выполненного ANOVA/MANOVA, СКФ значительно влияет на интегральные кардиоваскулярные показатели у больных ААТ ( $WR=6,28$ ,  $p<0,001$ ). Как показывает корреляционный анализ, существуют разнонаправленные связи СКФ и iPN с размерами устья аорты (соответственно  $r=-0,781$ ,  $p<0,001$  и  $r=+0,446$ ,  $p=0,015$ ) и показателем ДПА ( $r=+0,634$ ,  $p<0,001$  и  $r=-0,476$ ,  $p=0,009$ ). Кроме того, СКФ негативно соотносится с ПА ( $r=-0,509$ ,  $p=0,005$ ), iPN обратно коррелирует с КДО ( $r=-0,437$ ,  $p=0,018$ ), КСО ( $r=-0,378$ ,  $p=0,043$ ), ФВ ( $r=-0,432$ ,  $p=0,019$ ), а прямо – с ЛП ( $r=+0,434$ ,  $p=0,019$ ).

На рис. 1 и 2 представлены корреляционно-регрессионные связи СКФ с размерами устья аорты и ПА. Установлена прямая корреляция iWH с iPN ( $r=+0,575$ ,  $p=0,001$ ). ANOVA демонстрирует дисперсионное влияние на СКФ и iPN значений iWV (соответственно  $D=12,71$ ,  $p=0,001$  и  $D=13,35$ ,  $p=0,002$ ), а iWV на iPN ( $D=3,88$ ,  $p=0,048$ ). Как видно из таблицы, развитие нефропатии при ААТ сопровождается большими размерами устья аорты, но меньшими параметрами ДПА и ПА. По нашему мнению, прогнознегативными признаками в отношении патологии почек при ААТ являются размеры устья аорты  $>4$  см ( $>M+SD$  таких больных) и ПА  $<5$  мм ( $<M-SD$ ).

На интегральные параметры мочи у больных ААТ влияет функция почек, что демонстрирует многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона-Рао ( $WR=2,52$ ,  $p<0,001$ ). Межфазная поверхностная активность мочи, которую оценивали по уровню равновесного (статического) ПН, зависит от параметров АД ( $D=48,45$ ,  $p<0,001$ ), ПСС ( $D=7,87$ ,  $p=0,007$ ), СКФ ( $D=131,11$ ,  $p<0,001$ ) и iPN ( $D=5,03$ ,  $p=0,025$ ). С функциональным состоянием почек связаны уровни урикурии ( $D=7,91$ ,  $p=0,016$ ) и вязкоэластичные свойства мочи ( $D=51,51$ ,  $p<0,001$ ), с АД – концентрация нитритурии ( $D=8,38$ ,  $p=0,006$ ). Релаксационные свойства мочи определяются АД ( $D=5,03$ ,

Таблица

Кардиоваскулярные параметры у больных ААТ (M±m)

Параметры	Группы больных		Отличия групп	
	без нефропатии (n=11)	с нефропатией (n=18)	t	p
Аорта, см	3,1±0,07	3,4±0,08	2,53	0,018
АД, ммHg	123,2±4,49	122,8±5,27	0,05	0,958
ПСС, дин'с'см <sup>-5</sup>	2481,8±222,31	2327,8±203,05	0,49	0,627
КДО, мл	116,8±0,96	118±0,88	1,03	0,311
КСО, мл	48,9±1,39	51,3±1,58	1,06	0,300
ММ, г	172,6±2,02	171,1±2,16	0,50	0,624
ЛП, см	3,0±0,06	3,1±0,08	0,92	0,368
КДР, см	2,6±0,07	2,7±0,07	0,13	0,901
ФВ, %	60,7±1,51	58,6±1,22	1,11	0,277
Дла, ммHg	24,6±3,09	23,3±2,20	0,34	0,735
Дла/АД, %	15,9±1,69	16,2±1,67	0,15	0,882
ЛСС, дин'с'см <sup>-5</sup>	211,9±2,59	220,4±8,53	0,76	0,454
ЛСС/ПСС, %	9,5±1,07	11,2±1,27	0,93	0,359
ДПА, %	17,6±1,03	12,6±1,10	3,07	0,005
ПА, мм	5,8±0,08	5,3±0,06	5,50	<0,001

$p=0,035$ ) и ПСС ( $D=8,11$ ,  $p=0,011$ ), при этом показатели ПН мочи обратно коррелируют с АД, ПСС и iPN, а прямо со СКФ. Кроме того, имеет место позитивная корреляционная связь АД и ПСС с уровнем ПР мочи (соответственно  $r=+0,922$ ,  $p=0,003$  и  $r=+0,833$ ,  $p=0,020$ ), а также прямые соотношения между СКФ и ВЭ ( $r=+0,769$ ,  $p=0,043$ ). По мнению L.Yang et al. [2], артериальная гипертензия относится к прогностическим маркерам течения ААТ, а, как полагают D.Nooshin et al. [11], у каждого четвертого пациента существует прямая связь параметров АД со степенью стенозирования почечных артерий.

### Выводы

1. Изменения со стороны почек отмечаются в 62 % наблюдений аортоартериита Такаюсу, на что влияет патология у пациентов легких и печени.

2. В 28 % от числа всех обследованных больных аортоартериитом Такаюсу имеет место мочевой синдром, в 44 % случаев нефропатии диагностируется стенозирование почечных артерий, в 39 % – нефросонографические изменения, в 56 % – почечная недостаточность.

3. Морфологические изменения в почках при аортоартериите Такаюсу напоминают первичный мезангиопротериферативный гломерулонефрит с тубулоинтерстициальным компонентом, плазматическим пропитыванием и эластофиброзом сосудов, депозитами IgA, IgG, IgM, C3 и C1q в клубочках и строме.

**Перспективы дальнейших исследований.** Представленные в работе данные будут способствовать ранней диагностике и прогнозированию течения нефропатии при ААТ, разработке принципов индивидуальной медикаментозной патогенетической терапии почечной патологии у таких больных.

### Литература

1. Clinical and angiographic manifestations inpatients without previous diagnosis of Takayasu's arteritis / C. Hernan-

- dez-Gonzalez, L. A. Lopez-Flores, M. Sanchez-Gonzalez, O. L. Vera-Lastra // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. – 2015. – Vol. 53, № 1. – P. 60-65.
2. Clinical manifestations and longterm outcome for patients with Takayasu arteritis in China / L. Yang, H. Zhang, X. Jiang [et al.] // J. Rheumatol. – 2014. – Vol. 41, № 12. – P. 2439-2446.
3. Development of a colour Doppler ultrasound scoring system in patients of Takayasu's arteritis and its correlation with clinical activity score (ITAS 2010) / D. Sinha, S. Mondal, A. Nag, A. Ghosh // Rheumatology. – 2013. – Vol. 52, № 12. – P. 2196-2202.
4. Dilated cardiomyopathy being the presenting manifestation of Takayasu arteritis and treated with renal angioplasty / S. Patra, U. M. Sastry, J. Mahimaiha [et al.] // World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg. – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 620-622.
5. Galesic K. Treatment of renal manifestations of ANCA-associated vasculitis / K. Galesic, D. Ljubanovi, I. Horvatic // J. Nephropathol. – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 6-19.
6. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa / A.J. Mohammad, L.T. Jacobsson, K.W. Westman [et al.] // Rheumatology. – 2012. – Vol. 48, № 12. – P. 1560-1565.
7. Moran S. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis / S. Moran, M. A. Little // Curr. Opin. Rheumatol. – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 37-41.
8. Optimizing the outcome of vascular intervention for Takayasu arteritis / A.H. Perera, T. Youngstein, R.G. Gibbs [et al.] // Br. J. Surg. – 2014. – Vol. 101, № 2. – P. 43-50.
9. Renal injury in Takayasu's arteritis / K. Boubaker, H. Kaaroud, R. Goucha [et al.] // Nephrol. Ther. – 2014. – Vol. 10, № 6. – P. 451-456.
10. Takayasu arteritis in childhood: retrospective experience from a tertiary referral centre in the United Kingdom / D. Eleftheriou, G. Varnier, P. Dolezalova [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2015. – Vol. 25, № 17. – P. 36-42.
11. Ten-year Investigation of clinical, laboratory and radiologic manifestations and complications in patients with Takayasu's arteritis in three University Hospitals / D. Nooshin, P. Neda, S. Shahdokht [et al.] // Malays. J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 20, № 3. – P. 44-50.
12. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease / N. Dhaun, C. O. Bellamy, D. C. Catran [et al.] // Kidney Int. – 2014. – Vol. 85, № 5. – P. 1039-1048.

## УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ АОРТОАРТЕРІТІ ТАКАЮСУ

*Т.Б. Бевзенко*

**Резюме.** Метою і задачами роботи стали оцінка частоти й характеру ураження нирок у хворих на аортоартеріт Такаюсу, зв'язок з екстрауренальними ознаками захворювання та питання патогенезу такої нефропатії. Обстежено 29 пацієнтів (7 чоловіків і 22 жінки віком 20-75 років). Зміни з боку нирок відзначаються в 62 % спостережених аортоартеріт, на що впливає патологія у пацієнтів легень й печінки, причому в 44 % випадків нефропатії діагностується стенозування ниркових артерій у 39 % – нефросонографічні зміни, у 56 % – ниркова недостатність, а морфологічні пошкодження в нирках характеризуються проліферацією мезангіоцитів, збільшенням мезангіального матриксу, розщеплюванням капілярних петель і потовщенням базальної мембрани капсули Шумлянського-Боумана, гломерулярним склерозом/гіалінозом, лімфогістіоцитарною інфільтрацією інтерстицію, перигломерулярним і периваскулярним склерозом, плазматичним просоченням та еластофіброзом судин, депозицією імуноглобулінів (A, G, M), C3- і C1q-компонентів комплекменту в клубочках і стромі, що пов'язано з рівнями в крові фібриногену та антитіл до кардіоліпіну, з розмірами устя аорти та порожнини серця, ступенем вазодилатації і тиском у легеневій артерії.

**Ключові слова:** аортоартеріт, нирки.

## RENAL INVOLVEMENT AT TAKAYASU'S AORTOARTERITIS

*Т.Б. Бевзенко*

**Abstract.** The aim and objectives of the work was to evaluate the frequency and nature of renal lesion in patients with Takayasu's aortoarteritis, connection with extrarenal signs of the disease and issues of pathogenesis of such nephropathy.

The study included 29 patients (7 men and 22 women aged 20-75 years). Changes in the kidneys are observed in 62 % of cases of aortoarteritis, and pathology of lung and liver affect them, and, stenosis of renal arteries is diagnosed in 44 % of nephropathy cases, renal sonographic changes – in 39 %, kidney failure – in 56 %, and morphological changes in the kidney are characterized by proliferation of mesangiocytes, increase of mesangial matrix, cleavage of capillary loops and thickening of the basement membrane of Shumlyansky-Bowman's capsule, glomerular sclerosis/hyalinosis, lymphohistiocytic infiltration of interstitium, periglomerular and perivascular sclerosis, plasmatic impregnation, vascular elastosis and fibrosis, deposits of immunoglobulins (A, G, M), C3- and C1q- components of complement in the glomeruli and the stroma, that is associated with blood levels of fibrinogen and antibodies to cardiolipin, with the size of the aorta, heart cavities, the degree of vasodilation and pressure in the pulmonary artery.

**Key words:** aortoarteritis, kidneys.

SI «Scientific and practical center of preventive and clinical medicine» CMB (Kyiv)

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 4 (80). – P. 17-21

Надійшла до редакції 11.09.2016 року