

О.К. Слепов, М.Ю. Мигур, А.О. Журавель

Факторы риска и их влияние на результаты хирургического лечения низкой врожденной обструкции тонкой кишки у новорожденных детей

ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», м. Київ

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2017.2(70):108-112; doi 10.15574/PP.2017.70.108

Мета — дослідити фактори ризику та їх вплив на результати хірургічного лікування низької природженої обструкції тонкої кишки в новонароджених дітей.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз медичних карток 35 новонароджених дітей із низькою природженою обструкцією тонкої кишки та протоколів аутопсій дітей, які померли після хірургічного лікування. Для дослідження впливу різних чинників на смертність серед цих новонароджених усі пацієнти були розділені на дві групи. До 1-ї групи увійшли діти з низькою природженою обструкцією тонкої кишки, які одужали після оперативного лікування (n=20). До 2-ї групи зараховано новонароджених із низькою природженою обструкцією тонкої кишки, які померли після проведеного хірургічного лікування (n=15).

Результати. За результатами нашого дослідження, такі чинники, як пренатальне виявлення вади, народження в умовах перинатального центру, гестаційний вік та вага дитини при народженні, наявність природжених та хірургічних післяопераційних ускладнень, не мали достовірного впливу на летальність (P>0,05). Внутрішньоутробне інфікування, вік на момент проведення первинного оперативного втручання, сепсис, дихальна та серцево-судинна недостатність статистично достовірно впливали на смертність новонароджених дітей з низькою природженою обструкцією тонкої кишки (P<0,05).

Висновки. Факторами, які впливають на результати лікування новонароджених дітей з низькою природженою обструкцією тонкої кишки, є внутрішньоутробне інфікування, сепсис, дихальна та серцево-судинна недостатність, а також невчасне проведення оперативного лікування.

Ключові слова: низька природжена обструкція тонкої кишки, атрезія, смертність, новонароджені діти.

Risk factors and their influence on surgical results of congenital jejunoileal obstruction in infants

О.К. Слепов, М.Ю. Мигур, А.О. Журавель

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to investigate the risk factors and their impact on the surgical results of jejunoileal obstruction in newborns.

Materials and methods. A retrospective analysis of medical records of 35 infants with jejunoileal obstruction and autopsy protocols of children who died after surgery was conducted. To study the influence of various factors on mortality among these infants, all patients were divided into two groups. Children with jejunoileal obstruction who recovered after surgery were enrolled in the 1st group (n=20). In the 2nd group infants with jejunoileal obstruction who died after surgery were included (n=15).

Results. According to our study, the impact of prenatal diagnosis, delivery in the perinatal center, term of gestation and birthweight, congenital disorders and surgical postoperative complications was statistically invalid in terms of mortality (P>0.05). Intrauterine infection, age at the time of primary surgery, sepsis, respiratory and cardiovascular failure made statistically significant impact on mortality in newborns with jejunoileal obstruction (P<0.05).

Conclusions. Failure to conduct timely surgery, age at time of primary surgery, intrauterine infection, sepsis, respiratory and cardiovascular failure are factors that influence on outcomes in newborns with jejunoileal obstruction.

Key words: congenital jejunoileal obstruction, atresia, mortality, newborns.

Факторы риска и их влияние на результаты хирургического лечения низкой врожденной обструкции тонкой кишки у новорожденных детей

А.К. Слепов, М.Ю. Мигур, А.О. Журавель

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Цель — исследовать факторы риска и их влияние на результаты хирургического лечения низкой врожденной обструкцией тонкой кишки у новорожденных детей.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 35 новорожденных детей с низкой врожденной обструкцией тонкой кишки и протоколов вскрытий детей, умерших после проведенного хирургического лечения. Для исследования влияния различных факторов на смертность среди этих новорожденных все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли дети с низкой врожденной обструкцией тонкой кишки, которые выздоровели после проведения оперативного лечения (n=20). Во 2-ю группу отнесены новорожденные с низкой врожденной обструкцией тонкой кишки, умершие после проведенного хирургического лечения (n=15).

Результаты. По результатам нашего исследования, такие факторы, как пренатальное выявление врожденной обструкции тонкой кишки, рождение в условиях перинатального центра, гестационный возраст и вес ребенка при рождении, наличие врожденных и хирургических послеоперационных осложнений, не имели существенного влияния на летальность (P>0,05). Внутриутробное инфицирование, возраст на момент проведения первичного оперативного вмешательства, сепсис, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность статистически достоверно влияли на смертность новорожденных детей с низкой врожденной обструкцией тонкой кишки (P<0,05).

Выводы. Факторами, которые влияют на результаты лечения новорожденных детей с низкой врожденной обструкцией тонкой кишки, является внутриутробное инфицирование, сепсис, дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, а также несвоевременное проведение оперативного лечения.

Ключевые слова: низкая врожденная обструкция тонкой кишки, атрезия, смертность, новорожденные дети.

Вступ

Низька природжена обструкція тонкої кишки (ПОТК) характеризується наявністю повного або часткового порушення її прохідності та потребує невідкладного хірургічного лікування в новонародженій дитині. ПОТК є вітальною вадою розвитку, тому, незважаючи на сучасні досягнення в дитячій хірургії та інтенсивній терапії, летальність при цій ваді залишається високою. Найменший рівень смертності, на рівні 5–10%, досягнутий у Сполучених Штатах Америки та країнах Західної Європи [10, 13]. Вищий рівень смертності спостерігається в Індії, країнах Східної Європи та Африки і сягає 28,5–66,7% [5, 9]. За даними літератури, залишаються невирішеними питання щодо чинників, які впливають на смертність серед новонароджених із низькою ПОТК, а результати досліджень різних авторів є суперечливими [2, 3, 4, 7, 8, 11, 12]. З огляду на це нами проведено власне ретроспективне дослідження факторів ризику та їх впливу на результати хірургічного лікування в новонароджених дітей із низькою природженою обструкцією тонкої кишки.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз медичних карток 35 новонароджених дітей з низькою ПОТК, які знаходились на лікуванні в хірургічному відділенні ДУ «ІПАГ НАМН України», за період 1988–2017 рр. Після оперативної корекції ПОТК 15 дітей померли. Проаналізовано дані 10 протоколів аутопсій померлих дітей. У 5 випадках патолого-анатомічне дослідження не здійснено через відмову батьків із релігійних причин. Усім пацієнтам виконано оперативне лікування. Для дослідження впливу різних чинників на смертність новонароджених із низькою

ПОТК усі пацієнти були розділені на дві групи. До 1-ї групи увійшли діти, які одужали після оперативної корекції вади (n=20; 57,2%). Серед пацієнтів цієї групи діагностовано атрезію голодної кишки I типу (n=1), III (a) типу (n=2), III (b) типу (n=1), IV типу (n=2) та атрезію здухвинної кишки II типу (n=3), III (a) типу (n=5), III (b) типу (n=1), IV типу (n=3), а також випадок компресійного стенозу (n=1) та кістозного подвоєння здухвинної кишки (n=1). До 2-ї групи включено новонароджених із низькою ПОТК, які померли після хірургічного лікування (n=15; 42,8%). Низька ПОТК у цих пацієнтів спричинена атрезію голодної кишки III (a) типу (n=4) і IV типу (n=2) та атрезію здухвинної кишки II типу (n=4), III (a) типу (n=3), III (b) типу (n=1) та IV типу (n=1). У пацієнтів двох груп вивчено такі показники: частоту пренатального виявлення вади, частоту народження в умовах перинатального центру, гестаційний вік та вагу дітей при народженні, частоту природжених ускладнень і внутрішньо-утробного інфікування, вік на момент проведення первинного оперативного лікування, частоту хірургічних ускладнень, сепсису, дихальної та серцево-судинної недостатності. Оцінку статистичної значущості різниці між порівнюваними групами здійснено за U-критерієм Манна–Уїтні (Mann–Whitney U-test) та критерієм хі-квадрат (Chi-squared test). Значення $P < 0,05$ вважалися достовірними. З огляду на те, що в значній частині дітей аутопсія не проводилось, дані патолого-анатомічних розтинів не враховувались при проведенні статистичної оцінки результатів дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати наведено в таблицях 1 та 2 у вигляді абсолютних та відсоткових

Таблиця 1

Перинатальні дані дітей з низькою природженою обструкцією тонкої кишки

Група	Частота пренатального виявлення вади	Народжені в перинатальному центрі	Гестаційний вік при народженні (тиж) $M \pm m$	Вага при народженні (г) $M \pm m$	Частота природжених ускладнень	Частота ВУ інфікування
1	14 (70%)	15 (75%)	37,79±1,44	2983,16±489,65	5 (25%)	2 (10%)*
2	7 (46,7%)	7 (46,7%)	36,23±2,65	2785,00±691,65	7 (46,7%)	8 (53,3%)*

Примітки: M – середнє значення; m – середньоквадратичне відхилення; * – значення, яке достовірно відрізняється в порівнюваних групах.

Таблиця 2

Клінічні дані дітей з низькою природженою обструкцією тонкої кишки

Група	Вік на момент операції (діб) $M \pm m$	Частота хірургічних ускладнень	Частота сепсису	Частота вираженої дихальної недостатності	Частота серцево-судинної недостатності
1-ша	1,25±0,55*	5 (25%)	4 (20%)*	5 (25%)*	0*
2-га	3,06±4,25*	5 (33,3%)	11 (73,3%)*	13 (86,7%)*	6 (40%)*

Примітки: M – середнє значення; m – середньоквадратичне відхилення; * – значення, яке достовірно відрізняється в порівнюваних групах.

показників, а також середніх значень і середньоквадратичних відхилень.

Діти з 1-ї групи, які одужали після проведення оперативної корекції вади ($n=20$; 57,2%), у 70% випадків ($n=14$) мали пренатально установлений діагноз шляхом проведення ультразвукового дослідження плода. 75% дітей ($n=15$) цієї групи народилися в умовах перинатального центру «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», їм надавалась спеціалізована хірургічна допомога з перших хвилин життя. Гестаційний вік у середньому становив $37,79 \pm 1,44$ тижня, а вага при народженні – $2983,16 \pm 489,65$ г. Природжені ускладнення (внутрішньоутробна перфорація, перитоніт) відмічались у 25% ($n=5$) дітей, а внутрішньоутробне інфікування – у 10% ($n=2$). Первинне оперативне втручання проводилося в середньому у віці $1,25 \pm 0,55$ доби, а частота післяопераційних хірургічних ускладнень (неспроможність анастомозу, перитоніт) становила 25% ($n=5$). Дихальна недостатність III ступеня відмічалася у 25% ($n=5$), а сепсис – у 20% ($n=4$) дітей. Серцево-судинна недостатність у пацієнтів цієї групи не спостерігалася.

Діти з 2-ї групи, які померли після проведеного хірургічного лікування ($n=15$; 42,8%), мали пренатально встановлений діагноз лише у 46,7% випадків ($n=7$). В умовах перинатального центру народилися 46,7% цих дітей ($n=7$), інші діти були транспортовані до хірургічного відділення після народження та постнатального виявлення вади в інших пологових будинках та дитячих лікувальних закладах України. Їх гестаційний вік у середньому становив $36,23 \pm 2,65$ тижня, а вага при народженні – $2785,00 \pm 691,65$ г. Природжені ускладнення (внутрішньоутробна перфорація, перитоніт) відмічались у 46,7% ($n=7$) дітей, а внутрішньоутробне інфікування – у 53,3% ($n=8$). Первинне оперативне втручання проводилося в середньому у віці $3,06 \pm 4,25$ доби, а частота післяопераційних хірургічних ускладнень (неспроможність анастомозу, перитоніт) дорівнювала 33,3% ($n=5$). Дихальна недостатність III ступеня відмічалася у 86,7% ($n=13$), а сепсис – у 73,3% ($n=11$) дітей. Серцево-судинна недостатність ускладнювала перебіг захворювання у 40% ($n=6$) пацієнтів цієї групи.

Дискусія

ПОТК є вітальною вагою розвитку, тому, незважаючи на сучасні досягнення в дитячій хірургії та інтенсивній терапії, летальність при

цій ваді залишається високою. Найменший рівень смертності, на рівні 5–10%, досягнутий у Сполучених Штатах Америки та країнах Західної Європи [10, 13]. Вищий рівень смертності спостерігається в Індії, країнах Східної Європи та Африки і сягає 28,5–66,7% [5, 9]. Результати досліджень щодо чинників, які впливають на смертність, серед новонароджених із низькою ПОТК, за даними різних авторів, залишаються суперечливими [2, 3, 4, 7, 8, 11, 12].

За результатами досліджень Piper H.G. та співавторів (2008), у групі ризику щодо подовженої тривалості госпіталізації та смертності є новонароджені з вагою при народженні менше 2 кг та діти з наявними асоційованими аномаліями [8]. За отриманими даними, вага при народженні не впливає на результат лікування ($p=0,3$; $P>0,05$), як і гестаційний вік новонароджених ($p=0,06$; $P>0,05$). Після проведених нами попередніх досліджень не встановлено впливу на летальність супутніх асоційованих і множинних вад розвитку ($P>0,05$) [12].

Серед усіх супутніх вад розвитку при інтестинальній атрезії найбільший вплив на смертність чинять природжені вади серця [7]. Незважаючи на те, що в досліджених нами дітей супутні вади серця відмічались лише у 2 (5,7%) випадках, частота серцево-судинної недостатності (ССН) у померлих дітей дорівнювала 40% та достовірно впливала на летальність ($p<0,01$; $P<0,05$). Це пояснюється тим, що ССН у наших пацієнтів переважно виникала вторинно, на тлі прогресування сепсису та дихальної недостатності.

Дослідження Joseph R. Wax та співавторів (2006) показали, що термін встановлення діагнозу атрезії не впливає на тактику лікування та прогноз. Вони також не знайшли зв'язку між пренатальним встановленням діагнозу та зростанням тривалості шпиталізації або тривалістю парентерального харчування [3]. Натомість, інші джерела вказують на те, що невчасно встановлений діагноз може призвести до порушення життєспроможності тонкої кишки (50%), вираженого некрозу та її перфорації (10–20%), порушень водно-електролітного балансу та сепсису [2]. Це підтверджується і даними нашого дослідження. Так, у групі дітей, які померли після проведеного хірургічного лікування, невчасне встановлення діагнозу та пізнє проведення оперативного втручання ($3,06 \pm 4,25$ проти $1,25 \pm 0,55$ доби) достовірно впливало на летальність, збільшуючи її ($p=0,03$; $P<0,05$).

Отримані нами результати показали, що пренатальне встановлення діагнозу та проведення родорозрішення в умовах перинатального центру не мали достовірного впливу на летальність ($p=0,2$; $P>0,05$). Новонароджені, які мали пренатально установлений діагноз, були народжені в умовах нашого перинатального центру. Їм надавалась спеціалізована хірургічна допомога з перших хвилин життя з наступним проведенням хірургічного лікування в умовах єдиної лікувальної установи, уникаючи етапу транспортування. Незважаючи на відсутність достовірної різниці, летальність серед цих пацієнтів була вдвічі меншою (31,8% проти 61,5%).

У доступній нам літературі ми не знайшли робіт, які б вивчали вплив природжених (внутрішньоутробна перфорація, перитоніт) і післяопераційних хірургічних ускладнень (неспроможність анастомозу, перитоніт) на смертність дітей з ПОТК. Ми дослідили ці фактори та виявили, що останні не мали достовірного впливу на летальність ($p=0,1$ та $p=0,4$; $P>0,05$) у випадку вчасної діагностики та невідкладної корекції хірургічного ускладнень.

Результати досліджень більшості авторів показали, що сепсис є найчастішою причиною, яка обтяжує перебіг захворювання і достовірно впливає на летальність [2, 11, 12]. Серед факторів, які приводять до розвитку сепсису, виділяють синдром короткої кишки (СКК) [4, 7]. Останній пов'язаний з тривалим проведенням парентерального харчування, розвитком холестази та прогресуючої печінкової недостатності, які, своєю чергою, безпосередньо впливають на частоту сепсису та смертності, збільшуючи їх [2, 4, 7, 11].

Серед дітей, які знаходились на лікуванні в нашій установі, СКК діагностувався у 3 (8,6%) дітей. Усі ці діти вижили, а ознаки СКК в усіх випадках були скореговані консервативними методами лікування до віку першого року. Вплив СКК на летальність нами не виявлений, натомість встановлено, що сепсис достовірно підвищував частоту смертності ($p=0,03$; $P<0,05$) у дітей з низькою ПОТК. На нашу думку, факторами, які приводять до розвитку постнатального сепсису, є внутрішньоутробне інфікування та дихальна недостатність, які мають безпосередній вплив на летальність ($p=0,02$ та $p=0,02$; $P<0,05$).

У нашому дослідженні дихальна недостатність відмічалася у 86,7% дітей, які померли

після проведеного хірургічного лікування. В усіх випадках вона була обумовлена пневмонією. Аспіраційні пневмонії діагностувалися у 2 випадках, у решти пацієнтів мали місце госпітальні пневмонії. В однієї дитини спостерігався перебіг пневмонії на тлі кишково-легеневої форми муковісцидозу. За даними протоколів аутопсій, ускладнені госпітальні пневмонії відмічалися у 6 дітей і були представлені деструктивними ($n=3$) та мікозними ($n=3$) запаленнями легень. У новонароджених із поєднаною дихальною та серцево-судинною недостатністю спостерігалось таке ускладнення, як склерема ($n=4$). У цих дітей діагноз встановлений після народження, вони були транспортовані до нашого перинатального центру з ознаками гіповолемічного шоку та розладами водно-електролітного балансу. Усі ці діти померли.

Персистенція сепсису, за даними літератури, призводить до прогресуючої інтоксикації та акцидентальної інволюції тимусу [6]. За даними нашого дослідження, остання виявлялася у 90% померлих дітей, яким проведено аутопсію. Переважно на патолого-анатомічних дослідженнях виявлялась IV фаза інволюції тимусу (атрофія органа). У результаті атрофії тимусу розвивається вторинний імунодефіцитний стан [6]. Це обтяжує перебіг пневмоній, призводить до посилення дихальної недостатності та розвитку вторинної ССН. У дітей, які померли внаслідок сепсису, на аутопсії виявлялися ознаки перитоніту (70%), який клінічно проявлявся симптомами парезу кишечника.

У літературі доповідається про подальше зростання рівня виживання у немовлят з низькою ПОТК у розвинених країнах [1, 10, 13]. Наші результати лікування також продовжують поліпшуватися. Так, серед дітей, які знаходились на лікуванні з приводу низької ПОТК, за період 1988–2005 рр. смертність становила 56,3%. З моменту створення відділення хірургічної корекції природжених вад розвитку у дітей у 2006 р. і дотепер введена в практику та широко застосовується пренатальна діагностика природжених вад розвитку та проведення повного циклу надання спеціалізованої хірургічної допомоги новонародженим в умовах єдиного перинатального центру. Це дало змогу зменшити рівень летальності в дітей із низькою ПОТК удвічі, до 31,6%. Важливу роль у профілактиці смертності та поліпшенні виживання новонароджених

із природженою інтестинальною непрохідністю має також рівень розвитку неонатальної інтенсивної терапії [1].

Таким чином, на наш погляд, для зниження рівня смертності в новонароджених дітей з низькою природженою обструкцією тонкої кишки одним із необхідних заходів є планування вагітності, чим забезпечується профілактика внутрішньоутробного інфікування плода, що, своєю чергою, зменшує частоту сепсису та його ускладнень після проведення оперативного лікування. Для попередження розвитку сепсису в післяопераційному періоді слід вживати заходи спрямованих на попередження нозокоміальної інфекції, профілактики пневмоній; проводити хірургічну корекцію вади в

умовах перинатального центру, в оптимально-му терміні після народження дитини.

Висновки

Факторами, які впливають на результати лікування новонароджених дітей із ПОТК, є внутрішньоутробне інфікування, сепсис, дихальна та серцево-судинна недостатність, а також невчасне оперативне втручання. Для поліпшення результатів лікування в цих немовлят необхідно здійснювати профілактику внутрішньоутробних інфекцій, що, своєю чергою, приведе до зменшення частоти сепсису та його ускладнень після операції, яка має проводитись в ургентному порядку в оптимальні терміни після народження дитини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ameh E.A. Intestinal atresia and stenosis: a retrospective analysis of presentation, morbidity and mortality in Zaria, Nigeria / E.A. Ameh, P.T. Nmadu // West African Journal of Medicine. — 2000. — № 19 (1). — P. 39—42.
2. Ashcraft's Pediatric Surgery / G.W. Holcomb III, J.P. Murphy, D.J. Ostlie. — 6th Ed. — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. — 1040 p.
3. Congenital Jejunal and Ileal Atresia Natural Prenatal Sonographic History and Association With Neonatal Outcome / J.R. Wax, T. Hamilton, A. Cartin [et al.] // Ultrasound Med. — 2006. — Vol. 25. — P. 337—342.
4. Decreased mortality but increased morbidity in neonates with jejunoileal atresia; a study of 114 cases over a 34-year period / T.H. Stollmana, I. de Blaauwa, M.H.W.A. Wijnena [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. — 2009. — Vol. 44, Issue 1. — P. 217—221.
5. Determinants of mortality in neonatal intestinal obstruction in Ile Ife, Nigeria / A.O. Ademuyiwa, O.A. Sowande, T.K. Ijaduola¹, O. Adejuyigbe // African Journal of Paediatric Surgery. — 2009. — Vol. 6, Issue 1, January-June.
6. Fetal thymic involution: A sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome / E. diNaro, A. Cromi, F. Ghezzi [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2006. — Vol. 194, Issue 1. — P. 153—159.
7. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases / L.K. Dalla Vecchia, J.L. Grosfeld, K.W. West [et al.] // Arch. Surg. — 1998. — May; Vol. 133 (5). — P. 490—497.
8. Intestinal atresias: factors affecting clinical outcomes / H.G. Piper, J. Alesbury, S.D. Waterford [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2008. — Jul. 43 (7). — P. 1244—1248.
9. Management of jejunoileal atresias: an experience at eastern Nepal / C. Vikal, Shakyia [et al.] // BMC Surg. — 2010. — Vol. 10. — P. 35.
10. Nusinovich Y. Long-term outcomes for infants with intestinal atresia studied at Children's National Medical Center / Y. Nusinovich, M. Revenis, C. Torres // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2013. — Sep. 57(3). — P. 324—329.
11. Rescorla F.J. Intestinal atresia and stenosis: analysis of survival in 120 cases / F.J. Rescorla, J.L. Grosfeld // Surgery. — 1985. — № 98 (4). — P. 668—676.
12. Slieпов O. Associated Malformations and Mortality in Newborns with Congenital Small-Bowel Obstructions / O. Slieпов, M. Migur, V. Soroka // Galician medical journal. — 2016. — Vol. 23, No 3.
13. Trends in the management and outcome of jejuno-ileal atresia / N. Kumaran, K. R. Shankar, D. A. Lloyd [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. — 2002. — Vol. 12. — P. 163—167.

Сведения об авторах:

Слепов Алексей Константинович — д.мед.н., проф., руководитель отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-62-28.
Мигур Михаил Юрьевич — мл.н.с., врач хирург детского отделения хирургической коррекции врожденных пороков развития у детей ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.
Журавель Андрей Олегович — врач патологоанатом детский патологоанатомического отделения ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.
 Статья поступила в редакцию 4.03.2017 г.