

О.Г. Шадрін¹, Л.І. Чернишова², В.В. Заєць¹, В.М. Фисун¹, Н.Г. Чумаченко¹

Хронічний шкірно-слизовий кандидоз — нозологічна форма первинного імунodefіциту у дітей. Випадок шкірно-слизового кандидозу в дитини раннього віку

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 2(82): 98-101; doi 10.15574/PP.2020.82.98

For citation: Shadrin OG, Chernishova LI, Zaets VV, Fisun VM., Chumachenko NG. (2020). Chronic mucocutaneous candidiasis as a nosological form of primary immunodeficiency in children: the case of mucocutaneous candidiasis in a young child. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(82): 98-101. doi 10.15574/PP.2020.82.98

Хронічний шкірно-слизовий кандидоз, або хронічний генералізований кандидоз — це первинний комбінований імунodefіцит, що характеризується персистенцією фунгальної інфекції шкіри, слизових, викликається грибами роду *Candida* і частіше за все проявляється в дитячому віці. Тип успадкування — аутосомно-рецесивний та аутосомно-домінантний, інколи — спорадичні випадки.

Наведено клінічний випадок хронічного шкірно-слизового кандидозу, обумовленого мутацією гена STAT1 (GOF) в дитини раннього віку.

Встановлено, що настороженість лікарів щодо клініко-імунологічних маркерів первинного імунodefіциту покращує ранню діагностику і сприяє своєчасній адекватній терапії, яка попереджує тяжкі і незворотні порушення. А це, своєю чергою, суттєво поліпшує якість життя хворих і подальший прогноз первинних імунodefіцитних станів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: первинний імунodefіцит, шкірно-слизовий кандидоз, ранній вік.

Chronic mucocutaneous candidiasis as a nosological form of primary immunodeficiency in children: the case of mucocutaneous candidiasis in a young child

O.G. Shadrin¹, L.I. Chernishova², V.V. Zaets¹, V.M. Fisun¹, N.G. Chumachenko¹

¹SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named of academician O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine», Kyiv

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Chronic mucocutaneous candidiasis or chronic generalized candidiasis is a primary combined immunodeficiency characterized by persistence of a mucocutaneous fungal infection caused by *Candida* fungi and is often manifested in children. Modes of its inheritance are autosomal recessive and autosomal dominant with rare sporadic cases. This article contains a clinical case of a chronic mucocutaneous candidiasis in a toddler caused by a gene mutation STAT1 (GOF).

It has been established that vigilance of doctors regarding clinical and immunological markers of primary immunodeficiency improves early diagnosis and promotes timely adequate therapy, prevents severe and irreversible disorders. And this, in turn, significantly improves the quality of life of patients and the further prognosis of primary immunodeficiency disorders.

No conflict of interest were declared by the authors.

Key words: immunodeficiency, chronic mucocutaneous, children.

Хронический кожно-слизистый кандидоз — нозологическая форма первичного иммунодефицита у детей.

Случай кожно-слизистого кандидоза у ребенка раннего возраста

O.G. Shadrin¹, L.I. Chernishova², V.V. Zaets¹, V.N. Fisun¹, N.G. Chumachenko¹

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Хронический кожно-слизистый кандидоз, или хронический генерализованный кандидоз — это первичный комбинированный иммунодефицит, который характеризуется персистенцией фунгальной инфекции кожи и слизистых, вызывается грибами рода *Candida* и чаще всего проявляется в детском возрасте. Тип наследования — аутосомно-рецесивный и аутосомно-доминантный, иногда — спорадические случаи.

Представлен клинический случай хронического кожно-слизистого кандидоза у ребенка раннего возраста, который обусловлен мутацией гена STAT1 (GOF).

Установлено, что настороженность врачей по поводу клинико-иммунологических маркеров первичного иммунодефицита улучшает раннюю диагностику и способствует своевременной адекватной терапии, которая предотвращает тяжелые и необратимые нарушения. А это, в свою очередь, существенно повышает качество жизни больных и улучшает дальнейший прогноз первичных иммунодефицитных состояний.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, кожно-слизистый кандидоз, ранний возраст.

Первинні імунodefіцити (ПІД) — це група тяжких генетично детермінованих захворювань, що дебютують переважно в ранньому віці. Хоча ПІД належать до орфанних захворювань, майже кожний лікар може зустрітися з ПІД. Основною проблемою ПІД, як і інших рідкісних захворювань, є гіподіагностика, що призводить до неадекватного та несвоечасного лікування. Значною перешкодою є те, що зазвичай симптоми ПІД неспецифічні. Патологічні стани маскуються під банальні інфекції: рецидивні ураження респіра-

торного тракту у вигляді бронхітів та пневмоній; хронічні розлади з боку шлунково-кишкового тракту; грибкові ураження шкіри та слизових; затримку фізичного розвитку. Після вакцинації таких дітей живими вакцинами часто спостерігається місцева або системна реакція. Під час ультразвукового обстеження вилочкової залози відмічається зменшення її розмірів (гіпоплазія, аплазія). Низька настороженість практикуючих лікарів призводить до пізньої діагностики ПІД. Вищеперераховані факти спричиняють високий рівень інвалідиза-

ції та смертності пацієнтів із ПІД унаслідок інфекцій або інших ускладнень.

У цілому частота ПІД у світі становить 10:100 000 населення, а частота окремих ПІД варіює в межах від 1:250 до 1:500 населення (наприклад, вибіркового імунodefіцит IgA). В Україні розпочали реєструвати ПІД у 2010 р. на кафедрі дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика. Частота ПІД в Україні становить 1,55:100 000 населення, тобто майже в 10 разів менша, що свідчить про недостатню їх діагностику.

Первинні імунodefіцити розглядаються як рідкісні захворювання. Але, за останніми дослідженнями, ПІД зустрічаються частіше, ніж прийнято вважати, лише за їх швидко зростаючою кількістю [5]. За останньою класифікацією (2017) експертного комітету PID Міжнародного союзу імунологічних товариств (IUIS), який зараз називають Комітетом з вроджених помилок імунітету, відомо 330 чітких нозологій ПІД із переліченими 320 різними генетичними дефектами. За даними Чернишової Л.І. та ін., станом на початок 2015 р. в Україні відомо 39 нозологічних форм ПІД. За більшістю нозологій відмічається значно менша частота реєстрації порівняно зі світовими даними (від 4 до 10 разів). Практично у всіх нозологічних формах спостерігається значна різниця між частотою на поточне населення й частотою на 100 000 новонароджених (майже 10-кратне перевищення останньої при всіх нозологіях), що відображає особливості виживання пацієнтів із ПІД, яким несвоєчасно встановили діагноз і пізно розпочали лікування [3, 4]. Наведені дані ще раз підкреслюють недостатню настороженість лікарів щодо захворювань імунної системи.

Сьогодні виділяють 12 ознак, за наявності яких лікар має запідозрити первинний імунodefіцит:

1. Наявність ПІД у членів родини.
2. 8 та більше гнійних отитів протягом року.
3. 2 та більше тяжких синуситів протягом року.
4. 2 та більше випадків пневмонії протягом року.
5. Антибактеріальна терапія протягом 2 та більше місяців без ефекту.
6. Ускладнення внаслідок вакцинації ослабленими вакцинами (БЦЖ, поліомієліт).
7. Порушення травлення в період грудного віку.
8. Рецидивні глибокі абсцеси шкіри і м'яких тканин.

9. 2 та більше епізодів генералізованої інфекції (менінгіт, остеомієліт, септичний артрит, емпієма плеври, сепсис).

10. Персистуюча кандидозна інфекція шкіри та слизових у дітей віком від 1 року.

11. Хронічна реакція трансплантат проти хазяїна.

12. Рецидивна системна інфекція, викликана атипovими мікобактеріями.

За наявності 2 та більше перерахованих ознак у пацієнта лікарі рекомендують пройти обстеження для виключення ПІД. Розроблені методичні рекомендації для лікарів із показаннями до обов'язкового направлення пацієнта до дитячого імунолога різних груп ПІД [2].

З вищезазначеного видно, що при персистуючій кандидозній інфекції в дітей раннього віку слід запідозрити імунodefіцит. Оскільки кандидозна інфекція належить до опортуністичних інфекцій, то вона може виникати при різних імуносупресивних станах, у тому числі при ПІД. Наприклад, при клітинних імунodefіцитах, включаючи тяжкий комбінований імунodefіцит, при дефектах фагоцитозу, гіпер-IgE синдромі та інших. Існує ПІД, при якому визначається вибіркова схильність до кандидозу. Такий ПІД має назву хронічний шкірно-слизовий кандидоз (ШСК) [1].

Хронічний ШСК характеризується схильністю до кандидозної інфекції шкіри, нігтів і слизової оболонки. Хронічний ШСК пов'язаний з мутаціями у STAT1 (перетворювач сигналу і активатор транскрипції 1). Він регулює рецептори цитокінів у багатьох типах клітин. Описані 2 варіанти мутацій STAT1: з пониженою функцією (STAT1 LOF) та підвищеною функцією (STAT1 GOF). Дві групи дослідників незалежно один від одного встановили гетерозиготний STAT1 GOF як причину дефіциту Th17 і аутосомно-домінантного кандидозу у 2011 р. До однієї з груп увійшли автори з України [6, 8]. Постійно активований STAT1 може зсунути імунну відповідь у бік STAT1-залежних інгібіторів інтерлейкіна-17. Мутації STAT1 GOF приводять до дефектного розвитку клітин TH17, зниженої продукції IL-17 і IL-22. Ці цитокіни мають визначальне значення для протигрибкового захисту від грибків [6, 8, 10].

Пацієнти з STAT1 GOF можуть мати різні фенотипічні прояви, включаючи тяжкі рецидивні інфекції, так і безсимптомний перебіг. У рідкісних випадках може наступити смерть через дисеміновану кандидозну інфекцію, сепсис, пневмонію або мікотичну аневризму.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

З моменту виявлення гетерозиготної мутації посилення функції STAT1 (GOF) у 2011 р., таку мутацію встановлено у 274 пацієнтів із 40 країн. За даними реєстру України, зареєстровано 2 дитини з хронічним ШСК із цією мутацією та 2 дитини з ШСК без уточнення генетичного дефекту. Наводимо новий випадок хронічного ШСК, виявлений в Україні.

Клінічний випадок. Хлопчик І. народився у термін від ІV вагітності ІІІ пологів (І вагітність завмерла, ІІ й ІІІ вагітності закінчилися фізіологічними пологами, у результаті яких народилися двоє здорових дітей віком 4 і 8 років). Маса тіла хлопчика при народженні — 3500 г, зріст — 52 см, оцінка за шкалою Апгар — 8–9 балів. Із пологового будинку виписаний на 3-тю добу. Грудне вигодовування — до 1 місяця. У віці 1 місяць захворів на обструктивне захворювання легень, через 2 місяці додалося блювання. Періодично з'являлися білясті плями на слизовій оболонці порожнини рота (грибкове ураження). Відтоді в дитини спостерігалися постійні рецидивні захворювання легень у вигляді пневмонії або бронхіту; блювання — від 1 до 6 разів на добу; тяжка білково-енергетична недостатність (маса тіла — 7600 г); регрес моторних навичок (хлопчик перестав ходити і потребував підтримки при сидінні). Періодично (1 раз на 2 місяці) хлопчика госпіталізували із загостренням стану з такими діагнозами: гострий обструктивний бронхіт; позалікарняна пневмонія; функціональні порушення шлунково-кишкового тракту. Лікування сприяло поліпшенню стану пацієнта, але не приводило до клініко-лабораторної ремісії.

У віці 1 рік 3 місяці дитину направили на консультацію до дитячого імунолога. Результати огляду: стан тяжкий, хлопчик на вигляд інтоксикований, вередливий, має дефіцит ваги (маса тіла — 8500 г), кашляє, у легенях з обох боків крепетуючі хрипи, дихальна недостатність І–ІІ ст., на слизовій оболонці рота масивні білі нашарування (молочниця). Дитину госпіталізували до дитячої клініки ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» з діагнозом «Первинний імунодефіцит, кандидозний стоматит, позалікарняна пневмонія, тяжка білково-енергетична недостатність».

Стан дитини на момент госпіталізації тяжкий, що зумовлено інтоксикаційним синдромом, дихальною недостатністю, вираженим астеничним синдромом на тлі тяжкої білково-енергетичної недостатності. Шкірні покриви бліді, навколо рота й ануса білясті плями.

На видимих слизових велика кількість плям і бляшок білого кольору. Носове дихання вільне. Кашель вологий, із незначною кількістю жовто-зеленого мокротиння. Задишка змішаного характеру за участю допоміжної мускулатури. Перкуторно — над легенями укорочення перкуторного звуку, більш виражене в нижніх відділах праворуч. Аускультативно — різнокаліберні хрипи з обох боків і крепітуючі в нижніх відділах праворуч. Живіт при пальпації неболючий. Печінка збільшена до 3,0 см, селезінка — до 1,0 см. Випорожнення 1 раз на 2–3 доби, оформлені, світло-коричневого кольору. Під час бактеріологічного дослідження різних локусів (шкіра, зів, шлунок, кал) виявлено значний ріст грибів роду *Candida*; на мазку-відбитку стравоходу — фрагменти грибів роду *Candida* по всьому полі зору. Під час дослідження хлоридів поту встановлено сумнівні результати (46,7 мекв/л — 41,6 мекв/л), при генетичному скринінгу на 24-й мутації гена муковісцидозу не виявлено. У результаті культурального дослідження крові не виявлено росту мікроорганізмів. Дерматолог встановив кандидозний інтертриго. За результатами інструментальних методів обстеження встановлено таке: рентген органів грудної клітки — рентгенкартина хронічного запального процесу в легенях з явищами гіперпневматозу; електрокардіограма — синусова аритмія, відхилення електричної осі вправо, підвищення біоелектричної активності правого шлуночка, помірні обмінні зміни в міокарді; фіброезофагогастро-дуоденоскопія — рефлюкс езофагіт, кандидозний езофагіт ІІ ст.; пасаж по шлунково-кишковому тракту — високий шлунково-стравохідний рефлюкс; бронхоскопія — катаральний ендобронхіт; ехокардіографія — неповне закриття овального вікна; ультразвукове дослідження органів грудної клітки і нирок — реактивні зміни з боку паренхіми печінки, тканини підшлункової залози, селезінки, помірна гепатоспленомегалія, лімфаденопатія; ультразвукове дослідження тимуса — маса 9,0 г (норма — 16 г). Для виключення специфічного процесу в легенях проведено консультацію в Інституті фтизіатрії та пульмонології — проба Манту негативна, дані про Тbs-інфікування не виявлені. Імунологічне обстеження — підвищення рівня IgG 13,2 г/л (норма — 4,53–9,16 г/л), зниження Т-лімфоцитів CD3+ 48,3% (норма — 53–75%), 1752 (норма — 2100–6200) за рахунок Т-хелперів CD3+CD4+ 21,02% (норма — 32–51%), 762 (норма — 1300–4300). Обстежен-

ня на ВІЛ – Р24 antigen та anti-HIV-антитіла не визначені. Таким чином, виключено вторинний імунodefіцит. У дитини діагностовано первинний імунodefіцит. Для уточнення варіанта генетичного дефекту зразки крові надіслано на тестування до лабораторії «Invitae» (США). Під час генетичного аналізу виявлено гетерозиготну мутацію підсилення функції (GOF) (с.1154 C>T, р.Thr385Met) у гені, що кодує молекулу STAT1. Ген STAT1 асоціюється з аутосомно-домінантним хронічним ШСК, пов'язаним із посиленням функції STAT1 (gain-of-function).

Основні напрями лікування ПІД – підтримувальна і радикальна терапія. У разі важкого перебігу захворювання, яке загрожує життю, необхідна корекція за допомогою трансплантації кісткового мозку [5, 8].

Наш пацієнт після поліпшення стану направлений до Центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України для трансплантації кісткового мозку від родинного донора (рідної сестри).

Таким чином, настороженість лікарів щодо клініко-імунологічних маркерів ПІД покращує ранню діагностику і сприяє своєчасній адекватній терапії, яка попереджує тяжкі і незворотні порушення. А це, своєю чергою, суттєво поліпшує якість життя хворих та подальший прогноз первинних імунodefіцитних станів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Blagotvoritelnyy fond «Podsolnuh». (2020). Chto takoe pervichniy immunodefitsit? [Благотворительный фонд «Подсолнух». (2020). Что такое первичный иммунодефицит?] URL: <https://www.fondpodsolnuh.ru/disease/article.xl?id=28967>.
2. MOZ Ukrainy. (2015). Unifikovaniy klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Zahalnyi variabelnyi (pervynnyi) immunodefitsyt. Nakaz MOZ Ukrainy vid 20.01.2015 No. 22. [МОЗ України. (2015). Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Загальний варіабельний (первинний) імунodefіцит. Наказ МОЗ України від 20.01.2015 № 22]. URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2015_22_ZVID/2015_22_YKPMID_ZVID.pdf.
3. Chernysheva LI, Bondarenko AV, Volokha AP ta in. (2013). Khronichniy shkirno-slyzoviy kandydoz yak pervynnyi immunodefitsyt u ditei. Zdorove rebenka. 2 (45): 112–119. [Чернишева ЛІ, Бондаренко АВ, Волоха АП та ін. (2013). Хронічний шкірно-слизовий кандидоз як первинний імунodefіцит у дітей. Здоров'я ребенка. 2 (45): 112–119].
4. Chernysheva LI, Bondarenko AV, Kostiuhenko LV ta in. (2015). Epidemiolohiia pervynnykh v Ukraini za danymy reiestru patsientiv. Zdorove rebenka. 7 (67): 16–22. [Чернишева ЛІ, Бондаренко АВ, Костюченко ЛВ та ін. (2015). Епідеміологія первинних в Україні за даними реєстру пацієнтів. Здоров'я ребенка. 7 (67): 16–22].
5. Shklyarska O. (2018). «Oxmatdet»: spasut li ukrainskikh detey inostranniy vraghi? Racurs.ua. 05.10.2018. [Шклярська О. (2018). «Охматдет»: спасут ли украинских детей иностранные враги? Racurs.ua. 05.10.2018].
6. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L et al. (2011). Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Unit of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*. 2 (54): 1–26.
7. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, AlHerz W, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Luis J. (2018). *J Clin Immunol*. 38 (1): 129–143. Published online 2017 Dec 11 doi: 10.1007/s10875-017-0465-8PMCID: PMC5742599PMID: 29226301.
8. Chapel H, Prevot J, Gaspar H, Espanol T, Bonilla F, Solis L, Drabwell J. (2014). Первичные иммунодефициты: принципы терапии, организация медицинской помощи. Экспериментальные и теоретические статьи. Опубликовано онлайн 15 декабря 2014 г. doi: 10.3389/fimmu.2014.00627.
9. Chen X, Xu Q, Li X et al. (2019). Cite as Molecular and Phenotypic Characterization of Nine Patients with STAT1 GOF Mutations in China / First Online: 04 November 2019. *Journal of Clinical Immunology*: 1–14.
10. Hori T, Ohnishi H, Teramoto T, Tsubouchi K, Naiki T, Hirose Y et al. (2012). Autosomal-dominant chronic mucocutaneous candidiasis with STAT1-mutation can be complicated with chronic active hepatitis and hypothyroidism. *J Clin Immunol*. 32: 1213–1220. doi: 10.1007/s10875-012-9744–6.
11. Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A et al. (2011). Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 208: 1635–1648. doi: 10.1084/jem.20110958.
12. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Crow YJ et al. (2017). International Union of Immunological Societies. Primary Immunodeficiency Diseases Committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol* (in Press).
13. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK et al. (2011). Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*. 332: 65–68. doi: 10.1126/science.1200439.
14. Puel A, Cypowyj S, Marodi L, Abel L, Picard C, Casanova JL. (2012). Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 12: 616–622. doi: 10.1097/ACI.0b013e328358cc0b.
15. Takezaki S, Yamada M, Kato M, Park MJ, Maruyama M, Yamazaki Y, Chida N, Ohara O, Kobayashi I, Ariga T. (2012). Chronic mucocutaneous candidiasis caused by a gain-of-function mutation in the STAT1 DNA-binding domain. *J Immunol*. 189: 1521–1526.
16. Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, Smeekens SP, Joosten LA, Gijssels C et al. (2011). STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med*. 365: 54–61. doi: 10.1056/NEJMoa1100102.
17. Yamazaki Y, Yamada M, Kawai T, Morio T, Onodera M, Ueki M, Watanabe N, Takada H, Takezaki S, Chida N, Kobayashi I and Ariga T. (2014). Two Novel Gain-of-Function Mutations of STAT1 Responsible for Chronic Mucocutaneous Candidiasis Disease: Impaired Production of IL-17A and IL-22, and the Presence of Anti-IL-17F Autoantibody. *J Immunol* November. 193 (10): 4880–4887. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401467>.

Відомості про авторів:

Шадрін Олег Геннадійович – д.мед.н., проф., зав. відділенням проблем харчування та соматичних захворювань у дітей раннього віку ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73. <http://orcid.org/0000-0002-5901-7013>

Чернишева Людмила Іванівна – д.мед.н., проф., каф. дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шуплика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30; тел. +38 (044) 201-32-04. <http://orcid.org/0000-0002-9980-250X>

Засць Вікторія Володимирівна – к.мед.н., лікар-педіатр педіатричного інфекційно-боксованого відділення ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73.

Фисун Валентина Миколаївна – засл. лікар України, зав. педіатричним інфекційно-боксованим відділенням ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73.

Чумаченко Ніна Григорівна – к.мед.н., заст. гол. лікаря з лікувальної роботи ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел. (044) 483-92-73.

Стаття надійшла до редакції 18.02.2020 р.; прийнята до друку 07.06.2020 р.