

УДК 616.31: 616.24 – 007.272 – 036.12

Ємельянова Н.Ю., Назарян Р.С.

Сучасні уявлення про порушення органів та тканин порожнини рота при застосуванні інгаляційних гормональних засобів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень

Інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України

Кафедра стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицьової хірургії та імплантології (зав. кафедрою проф.. Назарян Р.С.) Харківського національного медичного університету.

Резюме У огляді проаналізовані сучасні літературні джерела, які стосуються клінічних проявів у порожнині рота хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень і бронхіальною астмою та в наслідку застосування інгаляційних засобів. Доведено, що виявлені порушення твердих та м'яких тканин ротової порожнини у хворих з зазначеними захворюваннями пов'язані з впливом інгаляційних засобів, які містять кортикостероїди та бета-2-агоністи. Результати проведених досліджень свідчать, що застосування інгаляційних препаратів хворими на хронічні обструктивні захворюваннями легень та бронхіальною астмою призводить до посилення клінічних проявів генералізованого пародонтита, що зумовлено зниженням активності запального процесу та формуванням структурно - функційних змін в тканинах пародонта. Доведено, що пролонговане застосуванні бета-2 агонистів зменшує нормальну швидкість салівації, що супроводжується збільшенням в'язкості слини, погіршенням самоочисних властивостей слини, зменшенням складу біологічно активних компонентів, таких як йони кальцію, амілази, секреторного Ig а, пероксидази та лізоциму. Детальне та цілеспрямоване дослідження у даному напрямку може стати корисним для оптимізації методів лікування та профілактики захворювань порожнини рота у даної категорії хворих.

Ключові слова: пародонт, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, кортикостероїди, бета-2-агоністи.

У сучасних наукових дослідженнях велике місце приділяється вивченню стану тканин пародонта при захворюваннях органів дихання, зокрема при хронічному обструктивному захворюванню легень (ХОЗЛ) та бронхіальної астми (БА)[4,9]. Існуюча концепція розвитку захворювань пародонта складається з трьох основних факторів: перший фактор - це біоплівка на поверхні зуба, як резервуар пародонтопатогенної флори, другий - тканини пародонта як джерело запальних медіаторів, третій - загальні чинники, що регулюють метаболізм тканин порожнини рота, від яких залежить реакція на патогенні дії [1]. Незважаючи на те, що більшість авторів провідну роль у виникненні запальних захворювань пародонту приділяє бактеріальній колонізації, у ряді робіт останніх років відмічено, що мікробна інвазія може бути лише пусковим механізмом у процесі руйнування тканин, які входять до складу пародонту [27]. При цьому складність ефектів таких дій залежить від стану захисних реакцій організму, які можуть як обмежувати, так і сприяти розвитку деструктивних процесів у пародонті [26].

ХОЗЛ є широко розповсюдженим респіраторним захворюванням, яке пов'язане з поступовим незворотнім обмеженням повітряного потоку за рахунок мокроти. За даними закордонних вчених, ХОЗЛ до 2020 року стане третьою найбільш розповсюдженою причиною смертності, та четвертим самим важливим захворюванням, яке призводить до інвалідності [10,23].

Патогенетичну основу ХОЗЛ складає хронічний запальний процес трахеобронхіального дерева, легеневої паренхіми та судин, при якому з'являється збільшена кількість макрофагів, Т-лімфоцитів та нейтрофілів. Запальні клітини виділяють значну кількість медіаторів: лейкотриєнів В₄, інтерлейкінів 8, факторов некрозу пухлин та інші, які здатні уражати структуру легень та підтримувати нейтрофільне запалення. Крім того, у патогенезі ХОЗЛ мають значення дисбаланс протеолітичних ферментів, антипротеїназ та розвиток оксидативного стресу. В трахеобронхіальному дереві запальні клітини інфільтрують поверхневий епітелій.

Розширення слизових залоз та збільшення келихоподібних клітин призводить до гіперсекреції слизу. В дрібних бронхах та бронхіолах запальний процес триває циклічно зі структурним ремоделюванням бронхіальної стінки, який характеризується збільшенням вмісту колагену та появи рубцевої тканини. Все це призводить до стійкої обструкції дихальних шляхів [23]. Для забезпечення потрібної вентиляції необхідним є збільшення тиску у альвеолах, що досягається додатковим м'язовим посиленням. Альвеоли поступово збільшуються у розмірах, що призводить до стискання легневих капілярів та сусідніх бронхіол. Необхідний кровообіг у редукованому руслі здійснюється збільшенням тиску у малому колі кровообігу, що створює умови для розвитку легеневого серця і як наслідок – серцевої недостатності з погіршенням кровопостачання до органів і тканин організму, зокрема ротової порожнини [9,19].

Доведено, що загострення бронхіальної астми та ХОЗЛ характеризується погіршенням клінічних симптомів, у тому числі – посилення кашлю, задишки, рясної мокроти, що значно підвищує погрозу життю та потребує проведення тривалої регулярної терапії лікарськими засобами з застосуванням інгаляційних та системних глюкокортикостероїдів (ІГКС) [5,23].

Епідеміологічні дані систематичних оглядів довели, що запальні захворювання пародонта можуть бути незалежними предикторами ризику ХОЗЛ [11,26]. Було проведено дослідження в якому виявлений зв'язок між захворюваннями ясен та респіраторними захворюваннями у суб'єктів групи високого ризику. Автори дослідження запропонували ряд мікробіологічних та епідеміологічних тестів за допомогою яких довели, що при незадовільній гігієні порожнини рота у нальоті колонізуються потенційні респіраторні патогени, які при приєднанні інших факторів ризику, таких як паління, визивають розвиток ХОЗЛ [8]. Загострення та прогресування ХОЗЛ залежить від початкової колонізації патогенних мікроорганізмів на поверхні глотки. Ферменти аспірата патологічним чином впливають на рецептори клітин слизової оболонки ротової порожнини, що покращує адгезію та збільшує колонізацію патогенних мікроорганізмів. Крім того, бактеріальні продукти аспірату можуть індукувати

продукцію цитокінів на респіраторні епітеліальні клітини, що збільшує сприйнятливість епітелію слизових оболонок до зараження патогенними бактеріями [19,28].

Поведена низка робіт, в яких вказується на збільшення ризику захворювань порожнини рота у хворих на БА. За даними цих досліджень, хворі страждають каріозною хворобою та захворюваннями тканин пародонта [11,27].

Проте, існуючи дані мають суттєві протиріччя. Існує ряд публікацій, у яких зв'язок між наявністю карієсу та БА поставлено під сумнів у зв'язку з відсутністю кореляцій між даними захворюваннями [16,25].

Доведено, що механізми запалення дихальних шляхів при астмі та ХОЗЛ містять каскад подій. Багато різних клітин приймають участь у патогенезі астми: опасесті клітини, макрофаги, еозинофіли, нейтрофіли, лімфоцити та тромбоцити, склад яких значно змінюється при зазначених захворюваннях [17]. Опасесті клітини відіграють важливу роль в ініціації гострої відповіді на алерген та інші причинні подразники. Макрофаги продукують багато різних речовин, у тому числі - велику кількість цитокінів, які є стимуляторами запальної реакції [10].

Серія робіт присвячена вивченню саме вмісту і ролі цитокінів крові при на БА. Доведено, що у сироватці хворих збільшується вміст таких цитокінів, як ІЛ-1, TNF α , ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-13, ІЛ-18 [18]. Крім того доведено, що альтернативним субстратом для виявлення маркерів системної імунної активації може бути секрет ротової рідини, у якій були знайдені ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF α , IFN γ [20]. Джерелом саліварних цитокінів можуть бути лімфоцити й допоміжні клітини імунної системи, які встроєні у епітелій слизових оболонок ротової порожнини. Іншим джерелом цитокінів може бути сивороватковий трансудат, який проникає через ясеневі кишені. Також цитокіни можуть бути продуктом мукозальних (оральних, бронхіальних) епітеліоцитів, які без допоміжної стимуляції продукують ряд цитокінів, та здатні збільшувати їх секрецію при стимуляції [26].

Отже, вивчення впливу різних системних факторів на механізм локальної морфофункційної тканинної реакції є на сьогодні актуальною проблемою

пародонтології. Оцінка ролі гормональної регуляції у функційному стані тканин пародонта вже тривалий час привертає увагу дослідників [6]. Проте, у даний час існують досить протиречиві дані про розвиток захворювань пародонта при різних гормональних дисбалансах. Також до сьогодні до кінця не відомі дані про вплив ГКС на обмін кісткової тканини. Деякі дослідники вважають, що ГКС призводять до остеопорузу альвеолярної кістки та дегенерації тканин пародонту за рахунок порушення синтезу колагену [6,25]. Проте, інші довели, що застосування препаратів у низьких та середніх дозах не призводять до суттєвих змін у кістковому обміні, хоча й знижує мінеральну щільність кісток [2]. Результати останніх років все більше піддають сумніву наявність подібного зв'язку, що тільки підтверджує необхідність подальшого вивчення цієї проблеми, для своєчасного виявлення зниженої мінеральної щільності кістки у хворих на стоматологічному прийомі [6].

Закордонні дослідники повідомляють про виявлені змін кількісного та якісного складу слини у хворих дітей на БА [16,20]. Відомо, що слина відіграє важливу роль у підтримці здоров'я порожнини рота. До складу слини входять деякі антимікробні системи, які здатні контролювати місцевий кількісний склад мікроорганізмів [27].

Як зазначалося, основу сучасного лікування захворювань органів дихання, таких як БА та ХОЗЛ складає застосування препаратів у інгаляційних формах [14]. Перевага такого шляху введення лікарських засобів є у тому, що лікарський засіб достає безпосередньо дихальні шляхи, що дозволяє вводити місцево високі концентрації при застосуванні досить низьких доз з метою звести до мінімуму системні побічні ефекти [10].

За даними провідних вчених, комбінація бета-2-агоністів, антихолінергічних бронходилататорів та кортикостероїдів є найбільш ефективною схемою лікування, яка внесена до протоколів лікування, як базисна терапія ХОЗЛ та БА. Недоліком інгаляційних препаратів є сама методика їх введення, яка потребує спеціального навчання хворого [12,25].

Основним правилом зазначеної терапії є застосування препаратів в мінімальній ефективній дозі на протязі найбільш можливого короткочасного періоду, яке необхідне для досягнення стійкої ремісії. Доза препаратів підбирається індивідуально для кожного хворого [10,17].

З початком застосування ІГКС, які мають протизапальний ефект, значно покращилися результати профілактичної та підтримуючої терапії зазначених захворювань. Ефективність інгаляційних препаратів насамперед пов'язана з затримкою його активних частин у дихальних шляхах [15]. Проте, таке застосування часто пов'язане з порушенням техніки інгаляції, коли частина препарату може затримуватися у порожнині рота, що призводить до низки порушень: кандидозного ураження, пригнічення природнього захисного бар'єру слизової оболонки, сприяння порушенню функції систем імунного захисту [20]. У зв'язку з вищезазначеним, оцінка патологічного впливу інгаляційних препаратів на стан органів та тканин порожнини рота та поліморфізм клінічних проявів є дуже актуальним.

Так, в деяких дослідженнях доведено, що застосування ІГКС хворими на ХОЗЛ та БА призводить до спроторення клінічних проявів генералізованого пародонтита, що зумовлено зниженням активності запального процесу та формуванням структурно - функційних змін в тканинах пародонта [24].

Клінічний перебіг генералізованого пародонтита при застосуванні ІГКС характеризується пригніченням активності й інтенсивності фагоцитозу, зниженням сироваткового рівня IgA та рівнів IgA та sIgA у ротовій рідині, а також зниженням активності сукценатдегідрогенази нейтрофілів тканин, що свідче про декомпенсацію факторів захисту та зниженню можливості формування адекватної відповіді на мікробні антигені та метаболічні порушення [18, 21]. Крім того, за даними вітчизняних дослідників, на тлі глюкокортикоїдної терапії порушується цитологічна картина у вигляді дистрофії, некробіозу та некрозу епітеліальних клітин

Бета-2-агоністи застосовують як ізольовано, так і у комбінації з глюкокортикоїдами. Препарати призначаються за необхідністю та знімають

симптоми БА та ХОЗЛ на термін до 6 годин, що створює умови для легкого зловживання дією препарату хворими [12].

За даними досліджень, пролонговане застосування бета-2-агонистів асоціюється зі збільшенням частоти зустрічаємості карієсу [22]. Це пояснюється їх дією на бета-2- рецептори слиних залоз. Слина вважається одним з головних нейтралізуючих факторів при розвитку карієсу та деяких некарієсних уражень. Існують докази, що пролонговане застосуванні бета-2 агонистів сприяючи на рецептори, пригнічує секрецію слини від 26% до 36%. Зменшення нормальної швидкості салівації супроводжується збільшенням в'язкості слини, погіршенням самоочисних властивостей слини, зменшуюся склад біологічно активних компонентів, таких як йони кальцію, амілаза, секреторний Ig a, пероксидаза та лізоцим [21]. Зменшення антибактеріальних компонентів сприяє збільшенню засіву слизової оболонки ротової порожнини *Lactobacillus* та *Streptococcus mutans*, та сприяє бактеріальній колонізації. Зниження рН слини до критичних значень (5.5) призводить до появи ерозій твердих тканин зубів у дітей. Крім того, бета-2-агонисти, розслаблюють гладкі м'язи, зокрема стравохідних сфінктерів, що спричиняє появу уражень твердих тканин зубів, асоційованих з високим шлунково-стравохідним рефлюксом (рефлюкс-езофагітом) [28].

Проведені дослідження закордонних вчених свідчать про зниження кількісного та якісного складу змішаної слини у хворих, які застосовували бета - 2-агонисти [22].

У іншому дослідженні автори вивчали вплив інгаляційних бета – 2 агонистів на рН слини та наявність зубного нальоту [24]. Доведено, що поза 30 хвилин після введення препарату знижувалася швидкість салівації, що вірогідно корелювало зі збільшенням зубного нальоту.

Крім того відомо, що майже 80% хворих на ХОЗЛ та БА регулярно палять, що також є фактором ризику для багатьох захворювань порожнини рота, а насамперед тканин пародонту [3,7]. Органи та тканини ротової порожнини і змішана слина є місцем первинного контакту з токсичними та канцерогенними складовими тютюнового диму. З проведених досліджень відомо, що у хворих, які

палять, ще більше знижується кількість секреторного IgA, який відповідає за місцеву захисну реакцію проти антигенів, що контактують зі слизовими оболонками [13]. Крім того, знижується активність IgG у відношенні до *P. intermedia* и *Fusobacterium nucleatum*. Також для таких хворих характерною є вторинна адентія та запальні захворювання тканин пародонта.

Таким чином, патогенез порушень у порожнині рота при ХОЗЛ та БА є складним. Він обумовлений, насамперед, дисбалансом між захисними та агресивними факторами, що виявляється у клінічній картині. Певну складову у клінічні прояви захворювання, його перебіг та можливі ускладнення додають деякі лікарські засоби, що застосовуються для соматичного лікування таких хворих. Тому детальні і цілеспрямовані дослідження у даному напрямку з урахуванням всіх чинників впливу на органи і тканини ротової порожнини можуть стати корисними для оптимізації методів лікування та профілактики у даної категорії хворих.

Література

1. Вейсгейм Л.Д. Состояние вопроса о влиянии соматических заболеваний на клинику и лечение пародонтитов / Л.Д. Вейсгейм, Е.В. Люмикс // Новое в стоматологии. - 2004. - №6. - 75-76.
2. Дмитриева Л. А., Атрушкевич В. Г., Пихлак У. А. Состояние тканей пародонта у пациентов с системным остеопорозом // Стоматология. — 2006. — № 5. — С. 17-19.
3. Ивановский М.О., Юшманова Т.Н. Изменение характеристик микрососудистого кровотока в тканях пародонта под влиянием курения // Экология человека. – 2008. –№ 3. – С. 23–28.
4. Крылова В.Ю. Особенности течения заболеваний пародонта у больных бронхиальной астмой // Пародонтология. – 2007. – № 2 (43). – С. 41-43.
5. Княжеская Н. П. Глюкокортикостероидная терапия бронхиальной астмы / Н. П. Княжеская, М. О. Потапова // Consilium-Medicum. — 2003. — Т. 5. — № 4

6. Мазур И.П. Костная система и заболевания пародонта/ Мазур И.П. – К.: ВПЦ «Экспресс», 2003.-446 с.
7. Муртазина Ф.Ф., Мананова Ф.Т., Кильдебекоева Р.Н. Влияние курения на гемодинамику тканей интактного пародонта и гемореологические показатели крови у лиц молодого возраста // Биология и медицина. – 2006. – № 3. – С. 70–73.
8. Орехова Л.Ю., Шапорова Н.Л., Косова Е.В. Состояние тканей пародонта у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пародонтология. – 2008. - № 1. - С. 12-17.
9. Орехова Л.Ю., Долгодворов А.Ф., Крылова В.Ю. Патологические изменения, проявляющиеся в полости рта у больных бронхиальной астмой на фоне применения ингаляционных глюкокортикостероидов // Пародонтология. – 2008. – № 1 (46). – С. 18-23.
10. Перцева Т. А. Новые технологии и стандарты терапии у больных пульмонологического профиля / Т. А.Перцева, Т. В. Киреева // Астма та алергія. – 2008. – № 1-2. – С. 48–53.
11. Самойленко А. В. Використання ультрафонофорезу мірамістину при лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на бронхіальну астму на тлі інгаляційної глюкокортикостероїдної терапії / А. В. Самойленко, В. М. Бабенко // Таврійський вісник. – 2009. – Т. 12, № 4. – С.180–183.
12. Черняк Б. А. Агонисты beta2-адренергических рецепторов в терапии бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности / Б. А. Черняк, И. И. Воржева // Consilium Medicum. — 2006. — Т. 8. — № 10.
13. Чухловин А.Б., Тотолян А.А., Трофимова Ю.Г. и др. / Стоматологические проблемы курильщиков и пути их решения // Клиническая стоматология. – 2007. – № 2. – С. 52–56.
14. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. Allergy. 2006; 61:518-26.
15. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. Eur Respir J. 2006; 28:1042-50.

16. Ersin NK, Gülen F, Eronat N, Cogulu D. Oral and dental manifestations of young asthmatics related to medication, severity and duration of condition. *Pediatr Int.* 2006; 48:549-54.
17. Gene L, Colice MD. New developments in inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27:332-40.
18. Hyypä T. Gingival IgE and histamine concentrations in patients with asthma and in patients with periodontitis. *J Clinl Periodontol.* 1984; 11:132-7.
19. Lacatusu S., Ghiorghe A. Clinical aspects of the evolution dental caries and periodontal disease in patients treated with corticosteroids // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* — 2004. — Vol. 108, № 4. — P. 899-902.
20. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD007031.
21. Paganini M, Dezan CC, Bichaco TR, De Andrade FB, Neto AC, Fernandes KB. Dental caries status and salivary properties of asthmatic children and adolescents. *Int J Paediatr Dent.* 2011.
22. Rachelefsky GS, Liao Y, Faruqi R. Impact of inhaled corticosteroid-induced oropharyngeal adverse events: results from meta-analysis. *Ann Allegy Asthma Immunol.* 2007; 98:225-38.
23. Rizzo MC, Solé D. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(Suppl.):S198-205.
24. Sag C, Ozden FO, Acikgoz G, Anlar FY. The effects of combination treatment with a long-acting beta2-agonist and a corticosteroid on salivary flow rate, secretory immunoglobulin A, and oral health in children and adolescents with moderate asthma: a 1-month, single-blind clinical study. *Clin Ther.* 2007; 29:2236-42.
25. Shashikiran ND, Reddy VV, Raju PK. Effect of antiasthmatic medication on dental disease: dental caries and periodontal disease. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2007;25:65-8.
26. Sheffer AL, Silverman M, Woolcock AJ, Díaz PV, Lindberg B, Lindmark B. Long-term safety of once-daily budsonide in patients with early-onset mild persistent asthma:

results of the Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in Early Asthma (START) study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94:48-54.

27. Steinbacher DM, Glick M. The dental patient with asthma. An update and oral health considerations. *J Am Dent Assoc.* 2001;132:1229-39.

28. Stensson M, Wendt LK, Koch G, Oldaeus G, Lingström P, Birkhed D. Caries prevalence, caries-related factors and plaque pH in adolescents with long-term asthma. *Caries Res.* 2010; 44:540-6.

Емельянова Н.Ю., Назарян Р.С.

Современные представления о нарушениях органов и тканей полости рта при приеме ингаляционных гормональных препаратов у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких

Резюме: В обзоре проанализированы современные литературные источники, которые касаются клинических проявлений в полости рта пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмы, а также в следствии приема ингаляционных средств. Доказано, что выявленные нарушения твердых и мягких тканей полости рта у пациентов с обозначенной патологией связаны с действием ингаляционных средств, которые содержат кортикостероиды и бетта -2-агонисты.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что применение ингаляционных препаратов пациентами с хроническими обструктивными заболеваниями легких и бронхиальной астмой приводят к усилению клинических проявлений генерализованного пародонтита, что обусловлено снижением активности воспалительного процесса и формированием структурно-функциональных изменений в тканях пародонта. Доказано, что пролонгированное применение бетта-2-агонистов снижает нормальную скорость саливации, что сопровождается увеличением вязкости слюны, ухудшением самоочистительных свойств слюны, уменьшением состава биологически активных компонентов, таких как ионы кальция, амилазы, секреторного IgA, пероксидазы и лизоцима. Детальное и целенаправленное исследование в данном направлении может стать

полезным для оптимизации методов лечения и профилактики заболеваний полости рта у данной категории пациентов.

Ключевые слова: пародонт, хроническое обструктивное заболевание легких, бронхиальная астма, кортикостероиды, бетта-2-агонисты.

Emelyanova N.Y., Nazaryan R.S.

Modern views on violations of organs and tissues of the mouth when taking inhaled hormones in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary: In the review of modern literature relating to clinical manifestations in the oral cavity of patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma, as well as a consequence of receiving inhaled agents. We prove that the violations of oral tissues in patients with marked pathology related to the action of inhaled products containing corticosteroids and beta-2-agonists.

The results suggest that the use of inhaled medications to patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma lead to increased clinical manifestations of generalized periodontitis, which is caused by decreased activity of the inflammatory process and the formation of structural and functional changes in the periodontal tissues. Demonstrated that prolonged use of beta-2-agonists reduce the normal rate of salivation, which is accompanied by an increase in viscosity of saliva, deteriorating self-cleaning properties of saliva, a decrease of biologically active compounds, such as calcium, amylase, secretory IgA, peroxidase and lysozyme. Detailed and focused research in this area may be useful for optimizing the treatment and prevention of oral diseases in these patients.

Keywords: periodontal disease, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, corticosteroids, beta-2-agonists.

ДЛЯ ЛИСТУВАННЯ- ЄМЕЛЬЯНОВА НАТАЛІЯ ЮРІЇВНА, 095-619-01-62,

ЕЛ. АДРЕСА: NATADENTA@GMAIL.COM

М. ХАРКІВ, ПРОСПЕКТ ПОСТИШЕВА 2 – А.

ДУ «ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМ Л.Т.МАЛОЇ НАМН УКРАЇНИ»