

І.В. Дідик

Комунальний вищий навчальний заклад «Житомирський інститут медсестринства»

Рак передміхурової залози як світова проблема. Поширеність, фактори ризику, своєчасність діагностики (огляд літератури)

У публікації проведено науковий аналіз описаних у вітчизняній та зарубіжній літературі досліджень щодо тенденцій захворюваності, поширеності раку передміхурової залози в Україні та інших країнах світу.

Ключові слова: рак передміхурової залози, захворюваність, поширеність, діагностика.

Актуальність

Онкопатологія за захворюваністю і смертністю у всьому світі посідає одне з перших місць: кожен четвертий мешканець Європейського Союзу помирає від раку. Ризик розвитку онкологічних захворювань становить 27,7% для чоловіків і 18,5% — для жінок (Abegunde D.O. et al., 2007; Князевич В.М., Москаленко В.Ф. (ред.), 2009; World Health Organization, 2010).

Основними причинами смерті, залежно від локалізації злоякісного процесу, у чоловіків є новоутворення легень, шлунка, прямої кишки, передміхурової залози, ободової кишки (сумарно становлять 56,0%), у жінок — новоутворення молочної залози, шлунка, ободової кишки, прямої кишки, яєчника, шийки матки (сумарно — 57,6%) (Abegunde D.O. et al., 2007; World Health Organization, 2010).

Висока поширеність раку передміхурової залози (РПЗ), труднощі діагностики, особливо на ранніх стадіях, нерідкі випадки встановлення діагнозу на пізніх стадіях захворювання, коли навіть паліативна терапія неефективна, зумовлюють важливість питання. Не втрачає актуальності пошук критеріїв та методів відбору осіб високого ризику, які підлягають обстеженню (лікарський огляд та інструментально-лабораторне обстеження), особливо серед чоловічого населення України, для якого характерна висока смертність у працездатному віці.

Захворюваність РПЗ в Україні та поза її межами

Злоякісні новоутворення передміхурової залози в економічно розвинутих країнах посідають одне з перших місць у структурі онкологічної захворюваності чоловічого населення. Відзначено тенденцію до омолодження контингенту хворих на РПЗ, хоча нозологія все ще залишається онкологічною патологією чоловіків похилого і старшого віку, з найвищою захворюваністю серед чоловіків, починаючи з 50-річного віку з досягненням піку у віці 70–71 року (Давыдов М.И., Аксель Е.М. (ред.), 2006; Siegel R. et al., 2011; Григоренко В.М., 2011).

За даними зарубіжних наукових досліджень серед усіх чоловіків із РПЗ лише 0,1% становлять особи віком <50 років, ризик захворіти у віці <40 років становить 1:10 тис. чоловічого населення (Hsing A.W., Chokkalingam A.P., 2006; American Cancer Society, 2010). Частота зазначеної нозології неоднакова в різних країнах світу, в багатьох із них РПЗ посідає друге і третє місце у структурі онкологічної патології після раку легень та шлунка. У 2012 р. 1,1 млн чоловіків у всьому світі встановлено діагноз РПЗ (Ferlay J. et al. (Eds.), 2010).

Найвищу захворюваність відзначають в Австралії/Новій Зеландії та Північній Америці (111,6 і 97,2 на 100 тис. населення відповідно). У США РПЗ займає перше місце серед всіх новоутворень у чоловіків. Захворюваність РПЗ залишається відносно високою і в інших менш розвинених регіонах: країнах Карибського басейну, Західної Африки, Західної Америки (79,8; 61,8 та 60,1 на 100 тис. населення відповідно), при одночасно низьких її рівнях серед мешканців Південно-Східної та Південно-Західної Азії (10,5 та 4,5 на 100 тис. населення відповідно). У країнах Європейської спільноти щорічно реєструють понад 85 тис. нових випадків, що становить близько 11–12% усіх злоякісних новоутворень, на які хворіють чоловіки (Григор'єва Ю.В., Гичка С.Г., 2009; Brawley O.W., 2012b). Смертність від РПЗ має вищі рівні у країнах, де серед корінного населення переважає темношкіре (країни Карибського басейну — 29 на 100 тис. населення, Африка, особливо в області Сахари — 19–24 на 100 тис. населення) з одночасно найнижчими рівнями у країнах Азії (2,9 на 100 тис. населення) (Brawley O.W., 2012b; Siegel R. et al., 2012).

За даними Національного інституту раку (National Cancer Institute), США, останні 30 років суттєво змінилася демографія РПЗ ростом захворюваності у 80-х і досягненням максимуму в середині 90-х ХХ ст. У кінці ХХ ст. РПЗ вийшов на перше місце у США як причина смерті серед чоловічого населення віком >50 років (ризик розвитку РПЗ у них становив близько 42,0%). У 2012 р. захворюваність РПЗ стала нижчою за рівень 1975 р., що, на думку науковців, зумовлено широким

використанням виявлення патології за допомогою діагностики з визначенням специфічного антигену передміхурової залози (prostate-specific antigen — PSA). Своєчасна діагностика дозволяє зупинити хворобу на ранніх та локалізованих (до поширення процесу на лімфатичні вузли) стадіях, провівши своєчасне оперативне втручання до появи метастазів (Григор'єва Ю.В., Гичка С.Г., 2009; Siegel R. et al., 2012).

За результатами наукових досліджень, сьогодні у США у кожного 6-го (16,2%) чоловіка діагностовано РПЗ, а кожен 33-й (3%) — помре від зазначеного захворювання. Для порівняння у 1975 р. РПЗ діагностували у кожного 12-го (8%) чоловіка, а ризик смерті внаслідок нього становив 3% (Boyle P., Brawley O.W., 2009; Welch H.G., Albertsen P.C., 2009; Fedewa S.A. et al., 2010; Brawley O.W., 2012a).

За результатами аналізу даних бази Surveillance Epidemiology End Results (SEER) Національного інституту раку США за період 1999–2006 рр., завдяки впровадженню PSA-тестування у 80,0% вдалося діагностувати РПЗ на ранній стадії, у 12% — на стадії локалізації процесу і лише у 4% — на пізніх стадіях захворювання, 3,0% чоловіків, у яких не встановлено точного діагнозу, потребували нагляду для його уточнення. Близько 40,0% чоловіків зі встановленим діагнозом на ранній стадії захворювання було прооперовано (радикальна простатектомія). Своєчасна діагностика, а отже і своєчасно розпочате лікування, сприяють збільшенню 5-річної виживаності таких пацієнтів (серед жителів США частка осіб із 5-річною виживаністю становить 50–60%) (American Cancer Society, 2010).

В Україні, за даними 2012 р., у структурі злоякісних новоутворень чоловіків РПЗ посідав друге місце після раку шкіри, а серед онкоурологічних захворювань — перше. Поширеність РПЗ в Україні за останні 10 років зросла у 2,2 раза: у 2001 р. вона становила 74,5 на 100 тис. населення, а у 2011 р. — 166,2 на 100 тис. населення. Загалом у 2012 р. в Україні зареєстровано 34 867 чоловіків із РПЗ (Григоренко В.М., 2011; Щепотін І.Б., 2013).

За даними В.М. Григоренка (2011), який вивчав розподіл захворюваності на РПЗ

за економіко-географічними регіонами України, найбільша частка (25,7% загальної кількості пацієнтів із РПЗ в Україні) припадає на Західний регіон (Рівненська, Волинська, Львівська, Івано-Франківська, Тернопільська, Вінницька, Хмельницька, Закарпатська, Чернівецька області). Друге і третє місця належать Південно-Східному (22,0%) та Центральному (20,0%) регіонам, за якими йдуть Південний (19,0%) та Північно-Східний (11,7%). Розподіл захворюваності відображає кількісний розподіл чоловічого населення по регіонах. За період 2001–2011 рр. динаміка інтенсивності змін поширеності РПЗ була найменш виражена в Західному, найбільше — у Південно-Східному та Південному регіонах (Григоренко В.М., 2011).

Фактори ризику РПЗ

На сучасному етапі етіологія РПЗ залишається одним із найактуальніших питань. Результати численних попередніх досліджень свідчили про зв'язок між виникненням РПЗ і порушенням ендокринної регуляції балансу статевих гормонів (зокрема, тестостерону) по гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозній осі. До факторів ризику РПЗ відносять вік, расову та етнічну приналежність, спадковість, особливості харчування (зловживання жирами), надмірну масу тіла, наявність шкідливих звичок (доведено, що тютюнопаління призводить не лише до раку легень, а й до онкологічних захворювань сечостатевої системи), низьку фізичну активність, екологічні фактори, зниження інтенсивності ультрафіолетового опромінення, наявність в анамнезі вазектомії, порушення ендокринної регуляції балансу статевих гормонів, доброякісна гіперплазія передміхурової залози тощо.

Вік. Згідно з результатами численних наукових досліджень, вік визнано фактором ризику РПЗ: захворювання частіше діагностують у чоловіків похилого віку і вкрай рідко — у чоловіків віком <40 років (середній вік пацієнта — 62–70 років). Чим старший чоловік, тим вища ймовірність розвитку у нього РПЗ. До впровадження широкого застосування PSA-тестування середній вік чоловіка з РПЗ становив 70 років, хоча вже на початку XXI ст. зменшився до 67 років. У 2005 р. захворюваність на РПЗ серед мешканців США порівняно з 1986 р. для різних вікових категорій підвищилася на 0,56; 1,09; 1,91; 3,64; 7,23 на 100 тис. населення для осіб віком 80; 70–79; 60–69; 50–59 років відповідно. У 2005 р. у США вперше встановлено діагноз РПЗ 10% чоловіків віком <55 років; близько 30% пацієнтів із РПЗ були у віці 55–64 років, 30% — у віці 65–74 років, лише близько 25% — у віці ≥70 років. За даними низки досліджень, у віці <40 років захворювання діагностують із частотою 1 випадок на 10 тис. чоловіків, у віці 40–59 років — 1 на 3900, у віці 60–69 років — 1 на 1400 (Григор'єва Ю.В., Гичка С.Г., 2009).

Расово-етнічна приналежність. Результати аналізу захворюваності РПЗ серед японців і афро-американських емігрантів у США засвідчили важливу роль расово-етнічної приналежності в розвитку захворювання. РПЗ приблизно на 60,0% частіше виявляють

у осіб негроїдної раси: в сучасній зарубіжній літературі опубліковано результати досліджень, згідно з якими ризик померти від РПЗ є вищим серед афро-американського населення порівняно з азіатами та латиноамериканцями. Однак це питання потребує додаткового вивчення, оскільки в цих країнах по-іншому налагоджена діагностика та верифікація діагнозу РПЗ, а тому можуть візнитися і дані щодо захворюваності. Інші експерти вважають, що в більшості випадків ризик все ж таки залежить від регіону проживання, а відповідно, від особливостей і звичок харчування, дієти, екологічних умов проживання, «чистоти» продуктів харчування тощо.

Мають значення також і різні **соціально-економічні фактори**. Зокрема, виявлено прямий кореляційний зв'язок між стадією, на якій діагностовано РПЗ, та рівнем освіти. Освіта — один із прогностичних факторів смерті від РПЗ: у афроамериканців, які мали <12 років освіти, відносний ризик смерті від РПЗ був вищим порівняно з афроамериканцями з вищою освітою (відношення ризиків 1,51; 95% довірчий інтервал 1,03–2,22) (Brawley O.W., 2012a).

Спадковість підвищує ризик розвитку РПЗ та смерті від нього. Згідно з результатами проведених генетичних досліджень, 5–10% випадків РПЗ зумовлені спадковістю. Доведена кореляція генних змін (спадковий ген *HPC1* та мутації в генах *BRCA1* або *BRCA2*) із підвищенням ризику захворювання на РПЗ. За наявності у батька чи брата РПЗ ризик захворювання зростає більше ніж у 2 рази, причому ризик захворювання вищий при РПЗ у брата, ніж у батька. Ризик набагато вищий для чоловіків, у яких на РПЗ захворіло кілька родичів, особливо, коли останнім встановлено діагноз в молодому віці.

На сьогодні існує можливість визначення генетичної схильності до захворювання при виявленні змін генів у 5 хромосомних локусах, асоційованих із підвищенням ризику РПЗ. Ці варіанти трапляються у трьох незалежних локусах у хромосомі 8q24, в одному локусі хромосоми 17q12 та одному в хромосомі 17q24.3. Вважають, що ці локуси містять гени, які відповідають за чутливість до РПЗ або регулюють фактори-ефектори таких генів. Однак специфічних генів у цих локусах не виявлено, хоча разом ці локуси мають досить достовірний зв'язок із розвитком РПЗ (Zheng S.L. et al., 2008).

При встановленні впливу спадкового фактора на ризик виникнення захворювання не можна виключати й інші фактори навколишнього середовища, особливо пов'язані з подружнім життям. Доведено, що підвищена сексуальна активність знижує ризик розвитку РПЗ. Вазектомія, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, урогенітальні, в тому числі венеричні інфекції також сприяють виникненню РПЗ. Доведено зв'язок розвитку РПЗ із наявністю в анамнезі пацієнта урогенітальних інфекцій (спричинених хламідіями, блідою трепонемою, гонококом, мікоплазмою). Останні прямо чи опосередковано впливають на ендокринні клітини передміхурової залози, спричинюючи в них незворотні зміни з пере-

родженням у ракові та їх розмноженням (Григор'єва Ю.В., Гичка С.Г., 2009).

З'ясовано, що ризик померти від РПЗ у чоловіків із **надмірною масою тіла** чи ожирінням на момент виявлення у них цього захворювання у 2 рази вищий, ніж у чоловіків з нормальною масою тіла. Це ще раз доводить вплив способу життя, звичок і режиму харчування на ризик виникнення РПЗ, а отже, пояснює доцільність їх корекції для покращення прогнозу захворювання (Boyle P., Brawley O.W., 2009). **Ризик захворювання** підвищується при надмірному вживанні тваринних жирів: жирного м'яса, риби, жарених копчених жирних продуктів, чипсів, гамбургерів та інших продуктів швидкого приготування. Споживання дієти, багатой на природні антиоксиданти лікопени (томати, грейпфрути, кавуни), знижує ризик виникнення РПЗ.

Спосіб життя чоловіка, **рівень його фізичної активності** також мають значення. Малорухливий, сидячий спосіб життя або «сидяча робота» сприяють розвитку пухлини через застій кровообігу в органах малого таза, при якому клітини тканин, відчуваючи кисневий голод, починають набувати нових якостей. Поєднання сидячого способу життя з вібрацією у водіїв-дальнобійників пояснює частіше виникнення у них онкологічної патології в органах малого таза, в тому числі РПЗ.

З'ясовано, що **зниження інтенсивності ультрафіолетового опромінення та низький рівень вітаміну D** у крові також впливають на розвиток РПЗ. Це встановлено за результатами досліджень за участю двох груп чоловіків, перша з яких проживала в південних країнах, друга — провела більшу частину життя в північних. Виявлено, що мешканці південних країн набагато рідше хворіють РПЗ порівняно із чоловіками відповідного віку, які проживали в північних районах (Fedewa S.A. et al., 2010).

Діагностика захворювання

Пацієнта з РПЗ тривалий час взагалі нічого не турбує в деяких випадках за моменту утворення пухлини до її метастазування проходить ≥10 років, можливо, тому у близько 50,0% хворих вже наявні метастази на момент встановлення діагнозу.

У 2012 р. кількість смертельних випадків РПЗ у світі становила 307 тис. — захворювання стало причиною 6,6% смертей чоловіків, зайнявши 5-те місце серед усіх причин смерті. Для запобігання зростанню смертності від РПЗ у розвинених країнах світу (США) широко запроваджена практика скринінгу на наявність антигену PSA з подальшою біопсією (Esserman L. et al., 2009). PSA — глікопротеїд, який складається із 237 амінокислот, належить до родини протеолітичних ензимів сімейства калікреїнових протеаз, продукується епітеліальними клітинами передміхурової залози. Його концентрація у крові зазвичай низька (1–3 нг/мл), але може зростати в десятки або навіть у сотні разів із підвищенням стадії РПЗ. Сьогодні запропоновано такі норми рівня PSA, залежно від віку чоловіка:

- 40–49 років — 0–2,5 нг/мл;
- 50–59 років — 0–3,5 нг/мл;

- 60–69 років — 0–4,5 нг/мл;
- 70–79 років — 0–6,5 нг/мл.

PSA-тест має високу чутливість і специфічність, низьку частоту помилково позитивних і помилково негативних результатів і високе прогностичне значення (Щербіна О.В., Сакало В.С., 2007). Асоціація урологів США рекомендує проведення PSA-тесту щорічно всім здоровим чоловікам віком ≥ 50 років з очікуваною тривалістю життя ≥ 10 років. Для виявлення пухлини передміхурової залози також застосовують пальцеве дослідження органа через пряму кишку, при якому можна виявити вузлуваті утворення чи ущільнення в залозі. При щорічному використанні одного з зазначених методів можна виявити РПЗ на ранній стадії (Esserman L. et al., 2009).

У США, згідно з деякими клінічними протоколами, рекомендоване щорічне визначення рівня PSA і ректальне дослідження у чоловіків віком >50 років, а також проведення біопсії передміхурової залози при рівні PSA ≥ 4 нг/мл. Однак деякі вчені стверджують, що причиною підвищення PSA може бути не лише РПЗ, а й доброякісна гіперплазія передміхурової залози, хронічний і гострий простатит, гостра затримка сечі та інші стани. Це ставить під сумнів високу специфічність методу дослідження. Існують докази, що маніпуляції на уретрі чи передміхуровій залозі можуть зумовити підвищення рівня PSA, тому рекомендовано щорічно визначати рівень PSA у чоловіків віком ≥ 50 років до проведення будь-яких маніпуляцій чи обстежень передміхурової залози. Однак, незважаючи на недоліки і критичні висловлювання, PSA-тест залишається кращим клінічним біомаркером для виявлення РПЗ та єдиним схваленим Управлінням з контролю за продуктами харчування і лікарськими засобами (Food and Drug Administration), США, дослідженням, яке застосовують як для моніторингу після лікування, так і для раннього виявлення РПЗ у комбінації зі трансректальним ультразвуковим дослідженням передміхурової залози у чоловіків (Boyle P., Brawley O.W., 2009; Esserman L. et al., 2009).

Оскільки у більшості пацієнтів виникнення та перебіг захворювання є безсимптомним, у деяких країнах світу для клінічного виявлення патології передміхурової залози запроваджено скринінг чоловіків на РПЗ, який також базується на визначенні рівня PSA.

У разі наявності спадкового анамнезу, особливо у чоловіків групи ризику, обстеження рекомендовано розпочинати з 45-річного віку. За наявності високого ризику виникнення РПЗ (у спадковому анамнезі — випадки захворювань на РПЗ кількох кривих родичів, особливо в молодому віці) рекомендують починати обстеження з 40-річного віку.

Додатковими інформативними методами дослідження є ультразвукове дослідження передміхурової залози, яке проводиться через пряму кишку та дозволяє не лише виявити пухлину, а й провести біопсію підозрілої ділянки залози. Останні два методи застосовують на вторинному рівні надання медичної допомоги та широко практикують у діяльності урологів та онкологів. РПЗ у 85,0% випадків розвивається

зі з периферичної ділянки передміхурової залози, яка добре доступна при ректальному пальцевому обстеженні й лише у 25,0% випадків РПЗ розвивається із передньої ділянки, недоступної для пальцевого та ультразвукового дослідження.

Таким чином, найточніша діагностика РПЗ забезпечується комплексним обстеженням хворих із визначенням специфічних імунологічних та імуногістохімічних маркерів у крові та тканинах передміхурової залози при проведенні трансректальної біопсії. Для своєчасного виявлення на первинному рівні широкого застосування набула PSA-діагностика, чи PSA-тестування.

Висновки

1. Дані сучасних наукових досліджень свідчать про невпинне зростання захворюваності на злоякісні новоутворення передміхурової залози не лише в Україні, а й в інших країнах світу, що доводить актуальність наукових досліджень регіональних особливостей структури, рівнів захворюваності та поширеності цієї онкологічної патології серед різних статевих-вікових груп населення.

2. Своєчасна діагностика РПЗ, провідна роль в якій належить лікарям першого контакту з пацієнтами, залишається найбільш перспективним шляхом боротьби з раком, незважаючи на те що подальше дообстеження і лікування хворих на РПЗ має здійснюватися лише у спеціалізованих лікувальних закладах вторинного і третинного рівня надання медичної допомоги.

Список використаної літератури

- Григор'єва Ю.В., Гичка С.Г. (2009) Рак передміхурової залози: поширеність, фактори ризику, діагностика, морфологічна характеристика. Патологія, 6(1): 8–13.
- Григоренко В.М. (2011) Епідеміологія раку передміхурової залози в Україні. Здоров'є мужчини, 1: 128–135.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. (ред.) (2006) Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, т. 20, 195 с.
- Князевич В.М., Москаленко В.Ф. (ред.) (2009) Громадське здоров'я в Україні. Основні статистичні показники за 2008 рік. Книга пліус, Київ, 36 с.
- Щепотін І.Б. (2013) Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 14. Національний інститут раку, Київ, 120 с.
- Щербіна О.В., Сакало В.С. (2007) Проблеми ранньої діагностики раку передміхурової залози. Буковин. мед. вісн., 11(1): 143–147.
- Abegunde D.O., Mathers C.D., Adam T. et al. (2007) The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. Lancet, 370(9603): 1929–1938.
- American Cancer Society (2010) American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta, GA, 66–71.
- Boyle P., Brawley O.W. (2009) Prostate cancer: current evidence weighs against population screening. CA Cancer J. Clin., 59(4): 220–224.
- Brawley O.W. (2012a) Prostate cancer epidemiology in the United States. World J. Urol., 30(2): 195–200.
- Brawley O.W. (2012b) Trends in prostate cancer in the United States. J. Natl. Cancer Inst. Monogr., 2012(45): 152–156.

Esserman L., Shieh Y., Thompson I. (2009) Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. JAMA, 302(15): 1685–1692.

Fedewa S.A., Etzioni R., Flanders W.D. et al. (2010) Association of insurance and race/ethnicity with disease severity among men diagnosed with prostate cancer, National Cancer Database 2004–2006. Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev., 19(10): 2437–2444.

Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. (Eds.) (2010) GLOBOCAN 2008 Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. International Agency for Research on Cancer, Lyon.

Hsing A.W., Chokkalingam A.P. (2006) Prostate cancer epidemiology. Front. Biosci., 11: 1388–1413.

Siegel R., Naishadham D., Jemal A. (2012) Cancer statistics, 2012. CA Cancer J. Clin., 62(1): 10–29.

Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. (2011) Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J. Clin., 61(4): 212–236.

Welch H.G., Albertsen P.C. (2009) Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986–2005. J. Natl. Cancer Inst., 101(19): 1325–1329.

World Health Organization (2010) World health statistics 2010. Geneva, 177 p.

Zheng S.L., Sun J., Wiklund F. et al. (2008) Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. N. Engl. J. Med., 358(9): 910–919.

Рак предстательной железы как мировая проблема. Распространенность, факторы риска, своевременность диагностики (обзор литературы)

И.В. Дидик

Резюме. В публикации проведен научный анализ описанных в отечественной и зарубежной литературе исследований о тенденциях заболеваемости, распространенности рака предстательной железы в Украине и других странах мира.

Ключевые слова: рак предстательной железы, заболеваемость, распространенность, диагностика.

Prostate cancer as a global problem. Prevalence, risk factors, diagnosis, the timeliness of diagnosis (review)

I. V. Dydik

Summary. A scientific analysis of described in domestic and foreign literature researches of trends, the prevalence of prostate cancer in Ukraine and other countries was conducted in the article.

Key words: prostate cancer, incidence, prevalence, diagnosis.

Адреса для листування:

Дідик Іван Віталійович
10024, Житомир, вул. Тутковського, 2/45
Комунальний вищий навчальний заклад
«Житомирський інститут медсестринства»
Одержано 30.12.2015