

Н.І. Коваленко¹, Т.М. Замазій¹, І.В. Новікова²

АНАЛІЗ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ УМОВНО-ПАТОГЕННОЇ МІКРОФЛОРИ, ВИДІЛЕНОЇ ПРИ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЯХ

¹Харківський національний медичний університет, ²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»

Метою дослідження було вивчення чутливості до антибіотиків мікрофлори, виділеної від хворих на негоспітальні пневмонії.

Матеріали і методи. Визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків проводили методом дифузії в агар (метод стандартних дисків) відповідно до Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р.

Результати досліджень та їх обговорення. У ході досліджень було виявлено абсолютну чутливість стафілококів до кларитроміцину та ампіциліну, *S. pneumoniae* – до цiproфлосацину, азитроміцину, кларитроміцину, цефтриаксону та левоміцетину, *S. alphaemolyticus* – до ампіциліну, амоксиклаву, пеніциліну, цефоперазону, кліндаміцину, кларитроміцину, левоміцетину та амікацину, *S. pneumoniae* – до амоксиклаву, цефоперазону, цефтриаксону, іміпенему, левофлосацину, азитроміцину, кларитроміцину і ванкоміцину. Стрептококи групи *viridans* були чутливими до левоміцетину в 93 % випадків, а щодо інших антибіотиків вони виявилися резистентними у 30-84 % випадків.

Більшість досліджених штамів кокової мікрофлори була резистентною до інших антибіотиків. Так, до меронему показали стійкість від 33 до 72 % штамів, до іміпенему – 12-46 %, до оксациліну – 61-90 %, до цефтазидиму – 33-71 %, до цефепіму – 18-56 %, до азитроміцину – 25-48 % штамів, до левофлосацину – 25-46 %. Усі досліджені штами *P. aeruginosa* були резистентними до ампіциліну, оксациліну, амоксиклаву, цефтазидиму, цефепіму, а чутливість до інших антибіотиків коливалася в межах від 5 до 38 % штамів.

Гриби роду *Candida* проявили найбільшу чутливість до ністатину (88,1 %). Клотримазол був ефективний у 40,3 % випадків, кетоконазол – у 39,2 %. Найнижча активність була у амфотерицину (13,6 %), ітраконазолу (11,9 %) та флуконазолу (11,4 %).

Висновки. Таким чином, відзначається зростання резистентності грибів роду *Candida* до триазольних

антимікотиків, а бактерійної флори, виділеної від хворих на негоспітальну пневмонію, до фторхінолонів, амінопеніцилінів, цефалоспоринів, макролідів (азитроміцин), із збереженням її чутливості до кларитроміцину.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, умовно-патогенна мікрофлора, пневмонія.

Негоспітальна пневмонія належить до одного з найпоширеніших захворювань інфекційної етіології у людей усіх вікових груп і є однією з основних причин смертності від інфекційних захворювань [1, 2].

За даними офіційної статистики, в Україні захворюваність серед дорослих на пневмонію становить 4-6 випадків на 1000 осіб молодого й середнього віку та 12-18 випадків на 1000 людей старших вікових груп; смертність – 13-15 випадків на 100 000 населення або 3 % [3]. У структурі смертності населення від хвороб органів дихання пневмонія займає друге місце після хронічного обструктивного захворювання легень [1]. За січень 2020 р. від пневмонії в Україні померла 621 людина [3].

За даними ВООЗ, у XXI сторіччі інфекційні захворювання поширюються значними темпами в усьому світі [2]. Причиною цього є в основному поява нових атипичних збудників, різке зростання резистентності до антибіотиків [4].

Провідним патогенетичним механізмом пневмонії є мікроаспірація бактерій, які належать до нормальної мікрофлори верхніх дихальних шляхів [5]. Серед численних мікроорганізмів лише високовірulentні можуть спричинити запальний процес при проникненні до нижніх відділів дихальних шляхів. До таких збудників, у першу чергу, належить *S. pneumoniae*, який виділяють у 30-60 % випадків [4, 6, 7]. Наступними за поширеністю є збудники так званої «атипової пневмонії» – *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* і *L. pneumophila*, частка яких коливається в межах від 3 до 22 %. Такі бактерії як

S. aureus, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* і *M. catarrhalis* виявляються у 3-5 % випадків. Грамнегативні бактерії (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) часто виділяються у хворих похилого віку з коморбідними захворюваннями [4, 6, 7]. *P. aeruginosa* може зумовити негоспітальну пневмонію у хворих на муковісцидоз та хронічні захворювання дихальних шляхів [4].

Одним із факторів, що визначає доцільність вибору антибіотиків і, отже, сприятливий вислід лікування, є мікробний спектр збудників захворювання. Натепер постійний моніторинг складу мікробіоти людини при різних інфекційних захворюваннях свідчить про зміну її складу та ролі в патогенезі різних розладів, у тому числі патології органів дихання [4, 6].

Етіотропна терапія негоспітальних пневмоній, обумовлених бактерійними збудниками, особливо на початковому етапі, ґрунтується на даних про природну чутливість до антибактерійних препаратів найбільш вірогідних збудників. Проблема ускладнюється поширенням серед бактерій набутої резистентності до антибіотиків і антисептиків.

Незважаючи на загальні тенденції, поширення резистентності респіраторних збудників має регіональні відмінності, тому при виборі лікувальних препаратів важливо користуватися локальними даними про чутливість мікроорганізмів до антибактерійних препаратів. У зв'язку з цим велике значення мають регіональні епідеміологічні дані про поширення антибіотикорезистентних бактерій – збудників негоспітальних пневмоній.

Метою дослідження було вивчення чутливості до антибіотиків мікрофлори, виділеної від хворих на негоспітальні пневмонії.

Матеріали і методи

У роботі використані результати бактеріологічних досліджень промивних вод бронхів і мокротиння від 336 хворих на негоспітальну пневмонію.

Визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків проводили методом дифузії в агар (метод стандартних дисків) відповідно до Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. [8].

Результати досліджень та їх обговорення

У попередніх дослідженнях при аналізі мікроекологічних показників мікрофлори досліджених біотопів було виявлено поширення ендогенних мікроорганізмів носоглотки в біоценозі легень, що підтверджувалося індексами постійності та домінування. Було показано, що в етіологічній структурі пневмоній значущу роль відіграють грампозитивні коки, які висівалися із мокротиння у 38,3 % хворих [9]. У більшості випадків мікрофлора була представлена грибово-бактерійними асоціаціями.

Найпоширенішими були стрептококи групи *viridans*, які виділялися із мокротиння у 22,5 % хворих. Наступним за поширеністю був *S. aureus* (6,3 %). Серед грамнегативних бактерій переважали *K. pneumoniae* (13,6 %) і *P. aeruginosa* (6,2 %). Найвищі рівні колонізації були зареєстровані для *S. pneumoniae* (8,0 Іг КУО/мл), *S. pyogenes* і *S. epidermidis* (по 6,7 Іг КУО/мл) [9].

Основою лікування негоспітальних пневмоній є протимікробна терапія, яка виявляється ефективною у випадку ідентифікації збудника й визначення антибіотикограми. Проте етіологічний фактор негоспітальних пневмоній визначається не в усіх випадках і антибактерійна терапія призначається емпірично.

При емпіричному лікуванні хворих на пневмонію використовують комбінацію бета-лактамних антибіотиків і макролідів або респіраторні фторхінолони [1, 6, 7, 10]. Найбільше значення мають амінопеніциліни, у тому числі в комбінації з інгібіторами бета-лактамаз. Як альтернативний препарат призначають один із макролідних антибіотиків або доксициклін [1, 6, 7, 10].

При аналізі чутливості мікроорганізмів до антибіотиків було виявлено найбільшу ефективність щодо стафілококів у кларитроміцину та ампіциліну, які пригнічували 100 % досліджених штамів (табл. 1). Усі штам *S. pyogenes* були чутливими до ципрофлоксацину, азитроміцину, кларитроміцину, цефтриаксону та левоміцетину. *S. anhaemolyticus* проявив абсолютну чутливість до ампіциліну, амоксиклаву, пеніциліну, цефоперазону, кліндаміцину, кларитроміцину, левоміцетину та амікацину. Стрептококи групи *viridans* були чутливими до левоміцетину в 93 % випадків, амоксиклаву й цефтриаксону – майже в 78 %, амікацину – 70 %, а щодо інших антибіотиків вони виявилися резистентними у 30-84 % випадків. За даними літератури, *S. pneumoniae* проявляє високу чутливість до цефалоспоринів II-IV поколінь, респіраторних фторхінолонів і макролідів [1, 6, 7, 10]. Як і раніше, ця тенденція зберігається, і виділені штам *S. pneumoniae* пригнічувалися амоксиклавом, цефоперазоном, цефтриаксоном, іміпеномом, левофлоксацином, азитроміцином, кларитроміцином і ванкоміцином у 100 % випадків (табл. 1).

Більшість досліджених штамів кокової мікрофлори була резистентною до інших антибіотиків. Так, до меронему показали стійкість від 33 до 72 % штамів, до іміпенему – 12-46 %, до оксациліну – 61-90 %, до цефтазидиму – 33-71 %, до цефепіму – 18-56 %, до азитроміцину – 25-48 % штамів.

Фторхінолони займають особливе місце серед низки протимікробних засобів. До фторхінолонів повільніше за інші антибактерійні засоби формується резистентність у поширених мікроорганізмів, тому вони можуть конкурувати з бета-лактамними антибіотиками за своїми

Чутливість до антибіотиків мікроорганізмів, виділених від хворих на пневмонію, у %

Препарат	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	Стрептококи групи <i>viridans</i>	<i>S. anhaemolyticus</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>S. pneumoniae</i>
Ампіцилін	100	100	63,2	100	50	66,6
Пеніцилін	12,2	50	45,2	100	50	66,6
Оксацилін	39,1	20	15,9	10	0	33,3
Амоксиклав	52,4	57,1	78,3	100	75	100
Цефоперазон	77,8	50	37,5	100	50	100
Цефтриаксон	65	83,3	77,5	57,1	100	100
Цефтазидим	28,6	50	30	66,7	75	66,6
Цефепім	82,4	60	55,4	44,4	86,4	33,3
Меронем	18,2	66,7	27,3	50	50	66,6
Іміпенем	88,2	66,7	58,1	54,5	56,2	100
Левофлоксацин	66,7	66,7	65,1	53,8	75	100
Офлоксацин	83,3	50	29,0	50	48,4	66,6
Норфлоксацин	62,5	66,7	37,5	33,3	41,7	33,3
Ципрофлоксацин	76,2	71,4	58,7	50	100	66,6
Азитроміцин	63,2	66,7	52,1	75	100	100
Кларитроміцин	100	100	46,7	100	100	100
Левоміцетин	86,7	60	93,2	100	100	100
Амікацин	100	50	69,6	100	-	-
Кліндаміцин	87,5	50	60,9	100	83,6	33,3
Ванкоміцин	82,6	71,4	67,0	42,9	75	100

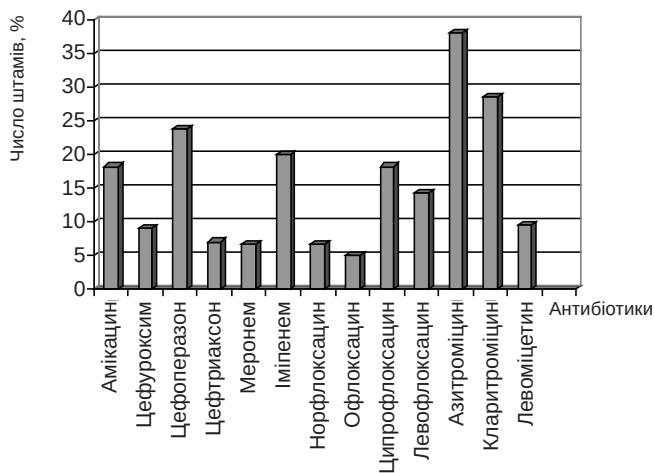
мікробіологічними та фармакодинамічними характеристиками [6, 7, 10].

Серед фторхінолонів найбільш активним був ципрофлоксацин, до якого були чутливими 71-76 % стафілококів і 100 % *S. pyogenes*. Левофлоксацин пригнічував ріст 100 % *S. pneumoniae* і 54-75 % інших штамів, норфлоксацин – 62-67 % стафілококів і 33-41 % стрептококів, до офлоксацину були чутливими 83 % штамів *S. aureus* і 29,0-66,6 % інших бактерій.

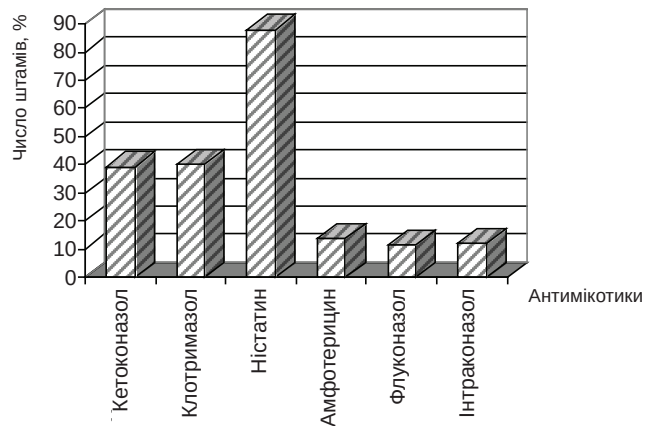
При вивченні чутливості до антибіотиків синьогнійної палички було виявлено, що всі досліджені штами були резистентними до ампіциліну, оксациліну, амоксиклаву, цефтазидиму, цефепіму. Ефективність інших антибіотиків коливалася в межах від 5 до 38 % штамів (мал. 1). Найбільшу чутливість *P. aeruginosa* проявила до азитроміцину (38 % штамів). Цефалоспорини III покоління, меронем та іміпенем, які є препаратами вибору [6, 7, 10], пригнічували ріст лише незначної кількості штамів. Так, до меронему були чутливими 6,7 % штамів, а до іміпенему – 20,0 % штамів *P. aeruginosa*.

Значне місце в етіологічній структурі інфекційних чинників посідали гриби роду *Candida* (37,4 %), які мали колонізаційний рівень 3,7 Іг КУО/г [9]. При вивченні чутливості виділених штамів до антимікотиків було виявлено, що найбільша активність спостерігалась у ністатину (88,1 %). Клотримазол був ефективний у 40,3 % випадків, кетоконазол – у 39,2 %. Найнижчу чутливість гриби проявили до амфотерицину (13,6 %), ітраконазолу (11,9 %) та флуконазолу (11,4 %) (мал. 2).

Таким чином, проведені дослідження показали, що широке застосування антибіотиків призводить до різкого зростання резистентності мікроорганізмів до традиційних препаратів для емпіричної терапії. У зв'язку з цим особливого значення набуває регіональний моніторинг чутливості бактерійної і грибкової мікрофлори до протимікробних препаратів для виявлення тенденції формування стійкості провідних збудників до антибіотиків.



Мал. 1. Чутливість до антибіотиків штамів *P. aeruginosa*, виділених від хворих на пневмонію, у %.



Мал. 2. Чутливість до антимікотиків грибів роду *Candida*, виділених від хворих на пневмонію, у %.

Висновок

Відзначається зростання резистентності бактерійної флори, виділеної від хворих на негоспітальну пневмонію, до фторхінолонів, амінопеніцилінів, цефалоспоринів,

макролідів (азитроміцин), із збереженням її чутливості до кларитроміцину, та грибів роду *Candida* до триазольних антимікотиків.

Література

- Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, Національна академія медичних наук України, 2019. – 93 с.
- World Health Statistics – 2019. Geneva: World Health Organization, 2019. Access mode: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311696/WHO-DAD-2019.1-eng.pdf?ua=1>.
- Державна служба статистики України. – 2020. Охорона здоров'я. Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua>
- Microbial distribution and antibiotic susceptibility of lower respiratory tract infections patients from pediatric ward, adult respiratory ward, and respiratory intensive care unit / D. Nan, D. Jialin, H. Chenwei, L. Haixia // Front. Microbiol. – 2020. – Vol. 30 (11). – P. 1480. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01480.
- The microbiome and the respiratory tract / R. P. Dickson, J. R. Erb-Downward, F. J. Martinez, G. B. Huffnagle // Annu. Rev. Physiol. – 2016. – N 78. – P. 481. – Access mode : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527186/>.
- Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Н.Н. Дехнич [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 63-74.
- Зырянов С.К. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов / С.К. Зырянов, О.И. Бутранова // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 1. – С. 97-113.
- Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.07. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – К., 2007. – 52 с.
- Екологічний аналіз умовно-патогенної мікрофлори при пневмоніях / Н.І. Коваленко, Т.М. Замазій, І.В. Новікова, Г.П. Тараненко // Eastern Ukrainian Medical Journal. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 136-141.
- Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumoniae. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America / J. P. Metlay, G. W. Waterer, A. C. Long [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2019. – Vol. 200 (7). – P. 45-67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST.

References

1. Adapted evidence-based clinical guideline (2019). *Nosocomial pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antimicrobial therapy and prevention*. Kyiv: National Academy of Medical Sciences of Ukraine [in Ukrainian].
2. World Health Organization. (2019). *World Health Statistics*. Retrieved from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311696/WHO-DAD-2019.1-eng.pdf?ua=1>.
3. (2020). State Statistics Service of Ukraine. Health care. Retrieved from: <http://www.ukrstat.gov.ua>
4. Nan, D., Jialin, D., Chenwei, H., & Haixia, L. (2020). Microbial distribution and antibiotic susceptibility of lower respiratory tract infections patients from pediatric ward, adult respiratory ward, and respiratory intensive care unit. *Front Microbiol.*, 30 (11), 1480. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01480.
5. Dickson, R.P., Erb-Downward, J.R., Martinez, F.J., & Huffnagle, G.B. (2016). The Microbiome and the respiratory tract. *Annu. Rev. Physiol.*, 78, 481. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527186/>.
6. Rachina, S.A., Kozlov, R.S., Dekhnich, N.N., Bobylev, A.A., & Barashko, O.D. (2015). Antibiotic therapy for severe community-acquired pneumonia in adults: review of guidelines and clinical

examples. *Arkhiv vnutrenney meditsiny – Archive of Internal Medicine*, 23, 3, 63-64 [in Russian].

7. Zyryanov, S.K., & Butranova, O.I. (2019). Modern approaches to the choice of an antibiotic for the treatment of community-acquired pneumonia in various categories of patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika – Good Clinical Practice*, 1, 97-113 [in Russian].

8. (2007). Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 167 dated April 05, 2007. About the statement of methodical instructions "Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs". Kyiv [in Ukrainian].

9. Kovalenko, N.I., Zamazyi, T.M., Novikova, I.V., Taranenko, H.P. (2019). Ecological analysis of opportunistic pathogenic microflora in pneumonia. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 7(2), 136-141 [in Ukrainian].

10. Metlay, J.P., Waterer, G.W., Long, A.C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., ... Metlay, C.G. (2019). Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumoniae. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1, 200 (7), 45-67. DOI: 10.1164/rccm.201908-1581ST.

ANALYSIS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF OPPORTUNISTIC MICROFLORA ISOLATED FROM COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

N.I. Kovalenko¹, T.M. Zamazyi¹, I.V. Novikova²

¹Kharkiv National Medical University

²Municipal Non-profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital"

SUMMARY. *The aim of the research was to study the sensitivity to antibiotics of the microflora isolated from patients with community-acquired pneumonia.*

Patients and methods. *The results of bacteriological researches of bronchial lavage fluid and sputum from 336 patients with community-acquired pneumonia were used in the work.*

Results. *Studies have shown absolute susceptibility of staphylococci to clarithromycin and ampicillin, S. pyogenes to ciprofloxacin, azithromycin, clarithromycin, ceftriaxone and chloramphenicol, S. anhaemolyticus to ampicillin, amoxiclav, penicillin, cefoperazone, clindamycin, clarithromycin, chloramphenicol and amikacin, S. pneumoniae to amoxiclav, cefoperazone, ceftriaxone, levofloxacin, clarithromycin, azithromycin, imipenem, and vancomycin. Streptococci of the viridans group were sensitive to*

chloramphenicol in 93 % of cases, and they were resistant to other antibiotics in 30–84 % of cases.

Most of the studied strains of coccal microflora were resistant to other antibiotics. Thus, 33 to 72 % of strains showed resistance to meronem, 12–46 % to imipenem, 61–90 % to oxacillin, 33–71 % to ceftazidime, 18–56 % to cefepime, and 25–48 % of strains to azithromycin, 25–46 % to levofloxacin. All studied strains of P. aeruginosa were resistant to ampicillin, oxacillin, amoxiclav, ceftazidime, cefepime and sensitive to other antibiotics ranged from 5 to 38 % of strains.

Fungi of the genus Candida showed the greatest sensitivity to nystatin (88.1 %). Clotrimazole was effective in 40.3 % of cases, ketoconazole – in 39.2 %. The lowest activity was in amphotericin (13.6 %), itraconazole (11.9 %) and fluconazole (11.4 %).

Conclusion. *Thus, there is an increase in the resistance of the fungi of genus Candida to triazole antifungals and the bacterial flora isolated from patients with community-acquired pneumonia to fluoroquinolones, aminopenicillins, cephalosporins, macrolides (azithromycin), while maintaining its sensitivity to clarithromycin.*

Key words: *resistance to antibiotics; opportunistic bacteria; pneumoniae.*

Відомості про авторів:

Коваленко Наталія Іллівна – к. біол. н., доцент, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету; e-mail: yatiger@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-7880>

Замазій Тетяна Миколаївна – к. мед. н., доцент, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету; e-mail: karamell6995@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7265-2070>

Новікова Ірина Володимирівна, завідувач багатoproфільної клініко-діагностичної лабораторії Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна, e-mail: mkdl12@ukr.net

Information about the authors:

Kovalenko N.I. – PhD (Biology), Associate Professor of the D.P. Hrynirov Microbiology, Virology and Immunology Department, Kharkiv National Medical University; e-mail: yatiger@ukr.net; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-7880>

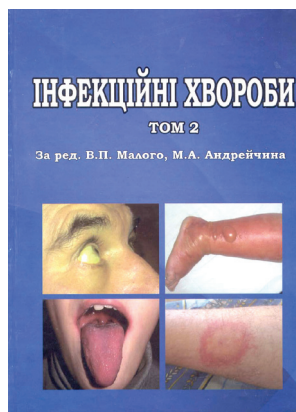
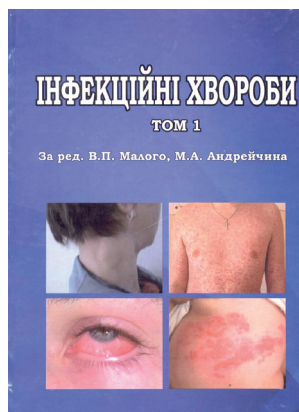
Zamazii T.M. – PhD (Medicine), Associate Professor of D.P. Hrynirov Microbiology, Virology and Immunology Department, Kharkiv National Medical University; e-mail: karamell6995@ukr.net. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7265-2070>.

Novikova I.V. – Head of a Multidisciplinary Clinical Diagnostic Laboratory, Municipal Non-profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council “Regional Clinical Hospital”, Kharkiv; e-mail: mkdl12@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 11.09.2020 р.

**НОВИЙ ПІДРУЧНИК!**

Інфекційні хвороби : підручник : у 2 т. / за ред. В. П. Малого, М. А. Андрейчина. – Львів : Магнолія 2006, 2018. – Т. 1. – 652 с.; Т. 2. – 726 с.

У підручнику наведена ґрунтовна інформація, необхідна лікарю для безперервної медичної післядипломної освіти. Висвітлені найважливіші нозологічні форми, які трапляються в Україні та за її межами, у тому числі діагностика, методи лікування й профілактика.

Видання містить сучасну інформацію про надання медичної допомоги інфекційним хворим в Україні, організацію інфекційної служби в умовах реформування медичної галузі, а також про основні напрямки боротьби з інфекційними хворобами. У підготовці цього видання брали участь провідні фахівці.

Підручник призначений для лікарів-інтернів і лікарів – слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти МОЗ України, а також буде корисний для студентів медичних університетів і науковців.

З питань придбання підручника звертайтеся до видавця: ПП «Магнолія 2006»; а/с 431, м. Львів-53, 79053, тел./факс 240-54-84; 245-63-70. E-mail: magnol@lviv.farlep.net