
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.24-002-085.281:616.379-008.64

ОСОБЕННОСТИ АЛГОРИТМА ВЫБОРА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Н. В. Рогова, Н. В. Шмидт, В. И. Стаценко, Д. М. Сердюкова, М. В. Геворкян

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ

Проведено проспективное исследование по изучению структуры возбудителей внебольничной пневмонии у пациентов с сахарным диабетом типа 2 — жителей Волгограда. При микробиологическом и серологическом обследовании 75 пациентов преобладающими возбудителями были *Streptococcus pneumoniae* (33,4 %), *Klebsiella pneumoniae* (13,4 %) и *Staphylococcus aureus* (13,4 %). Реже встречались *Haemophilus influenzae* (8 %), *Mycoplasma pneumoniae* (7,9 %), *Chlamydophila pneumoniae* (2,7 %), *Enterobacter aerogenes* (1,3 %). С учетом данных по структуре возбудителей, региональных показателей резистентности предлагается алгоритм по выбору антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии у данной группы пациентов. У госпитализированных пациентов в схемах эмпирической терапии нетяжелой пневмонии оптимально использовать ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины III поколения, карбапенемы и их сочетание с макролидами или респираторные фторхинолоны, при тяжелой пневмонии — комбинации амоксициллин/клавуланата, цефотаксима или цефтриаксона с макролидами, либо двух последних — с респираторными фторхинолонами.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, сахарный диабет типа 2, этиология, антибактериальная терапия, показатели региональной резистентности.

FEATURES OF ALGORITHM FOR CHOICE OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

N. V. Rogova, N. V. Shmidt, V. I. Statsenko, D. M. Serdukova, M. V. Gevorkyan

A prospective study of etiology of community-acquired pneumonia in 75 patients with diabetes mellitus type 2 in Volgograd was performed. *Streptococcus pneumoniae* (33,4 %), *Klebsiella pneumoniae* (13,4 %) and *Staphylococcus aureus* (13,4 %) were the most frequent isolates. *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* were isolated from 8; 7; 9; 2,7 % and 1,3 % of all strains, respectively. Considering the database on the structure of bacterial pathogens and their local antimicrobial resistance, an algorithm for choosing antibiotics for the given group of patients is proposed. Amoxicillin/clavulanate, III— IV generation cephalosporins, carbapenems and their combination with macrolides or respiratory fluoroquinolones can be considered drugs for empiric therapy of non-severe community-acquired pneumonia; in severe pneumonia — with respiratory fluoroquinolones.

Key words: community-acquired pneumonia, diabetes mellitus type 2, etiology, antibacterial therapy, local antimicrobial resistance.

Внебольничные пневмонии (ВП) у пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2 (СД 2), относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний [4, 9, 11, 12]. Для пациентов с СД характерно более тяжелое течение пневмонии, частое развитие осложнений и высокие показатели летальности [6, 8]. ВП у больных СД 2 часто сопровождается выраженной и длительной декомпенсацией углеводного обмена.

Ведущим критерием качества медицинской помощи пациентам с ВП является своевременно начатая и адекватная антибактериальная терапия, позволяющая улучшить исход заболевания, сократить продолжительность пребывания пациентов в стационаре и затраты на лечение. Этиотропная терапия ВП при идентифицированном этиологическом агенте не представляет сложности. Однако в реальной клинической практике для выбора стартовой антибактериальной терапии час-

то приходится ограничиться эмпирически подобранным лечением, так как бактериологическое исследование занимает не менее 72 часов от момента забора мокроты, тогда как антимикробная терапия должна быть начата сразу после установления диагноза пневмонии. В национальных рекомендациях по ВП [1, 2], амбулаторным пациентам при наличии у них сопутствующей патологии, в том числе СД, в качестве препаратов выбора рекомендованы ингибиторозащищенные пенициллины или их назначение в комбинации с макролидами в связи с возможной «атипичной» этиологией ВП, в качестве препаратов альтернативы — респираторные фторхинолоны. У госпитализированных больных при тяжелом течении заболевания среди препаратов выбора рассматриваются бензилпенициллин, аминопенициллины, включая ингибиторозащищенные, парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или эртапенем, которые могут назначаться как в монотерапии, так и в комбинации с макролидами, в качестве альтернативы рассматривается монотерапия респираторными фторхинолонами. В случае тяжелого течения заболевания (при отсутствии факторов риска синегнойной инфекции) препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения, ингибиторозащищенные пенициллины или эртапенем в комбинации с макролидами для внутривенного введения (кларитромицин, спирамицин, азитромицин) или в качестве альтернативы назначение респираторных фторхинолонов в сочетании с цефалоспоридами III поколения.

Однако у пациентов с СД 2 могут наблюдаться региональные различия как в этиологической структуре ВП, так и в распространенности антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, что может повлиять на выбор антибактериальной терапии. С целью оптимизации антибактериальной терапии ВП у данной группы пациентов возникла необходимость проведения локального микробиологического исследования по изучению структуры возбудителей и региональных данных их резистентности к антибактериальным препаратам в Волгограде.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить структуру возбудителей ВП у пациентов с СД 2 в Волгограде и предложить алгоритм по выбору антибактериальных препаратов по лечению ВП у данной группы пациентов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в дизайне проспективного клинико-лабораторного исследования. Обследование пациентов было проведено на базе пульмонологического и терапевтических отделений НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД», МУЗ «Клиническая больница № 12» за период с сентября 2009 по сентябрь 2011 гг. Лабораторные исследования проводились в бактериологической и иммунологической лабораториях НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО «РЖД».

В исследование включались взрослые пациенты с диагнозом «Пневмония», подтвержденной рентгенологически, развившейся во внебольничных условиях (вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, вне домов-интернатов, домов престарелых) и диагностированной в первые 48 часов от момента госпитализации; с сопутствующим диагнозом «СД 2». В исследование не включались пациенты с нозокомиальной пневмонией, пациенты с муковисцидозом, бронхоэктатической болезнью, пневмотораксом, пневмонии у пациентов с онкологическими заболеваниями, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, инфарктной пневмонией, а также пациенты, получавшие антибактериальную терапию длительностью более 1 суток до включения в исследование.

С целью установления этиологически значимых возбудителей ВП было проведено микробиологическое и серологическое обследование пациентов.

Для выявления типичных возбудителей микробиологическому исследованию подвергались образцы свободно отделяемой или индуцированной мокроты, полученные до начала антибактериальной терапии. Пригодными образцами для бактериологического исследования считались образцы мокроты, при микроскопии мазков которых было выявлено более 25 сегментоядерных лейкоцитов и не более 10 эпителиальных клеток в поле зрения при просмотре не менее 20 полей зрения при 100-кратном увеличении.

Микробиологическое исследование мокроты проводилось количественным методом, в соответствии со стандартами современной клинической микробиологии. Этиологически значимыми считались микроорганизмы, выделенные в титре более 10^6 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц в мл).

Внутренний контроль качества микробиологических исследований производили с использованием референтных штаммов: *S. pneumoniae* ATCC 49619, *H. influenzae* ATCC 49247, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Для диагностики атипичных возбудителей использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА) сыворотки крови. Острая микоплазменная или хламидийная инфекция идентифицировались в случаях определения диагностически значимого уровня IgM или при четырех и более кратном нарастании IgG в парных сыворотках крови, взятых с интервалом в 10—14 дней.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было обследовано 75 пациентов в возрасте от 41 до 89 лет (средний возраст $69,2 \pm 11,3$), из них — мужчины 46 % (35/75), женщины — 54 % (40/75). Тяжелое течение ВП отмечалось у 8 % (6/75) пациентов.

При комплексном бактериологическом и серологическом обследовании пациентов этиологический диа-

гноз был установлен в 58,6 % (44/75) случаев. Данный показатель говорит о достаточно высокой диагностической ценности проведенного исследования, так как даже при интенсивных исследованиях этиологию ВП не удается установить, по крайней мере, у 50 % пациентов, что объясняется как отсутствием доступного теста, способного идентифицировать все потенциальные возбудители заболевания, так и ограничениями каждого из тестов в отдельности.

Наиболее частыми возбудителями были *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Mycoplasma pneumoniae*, на их долю пришлось 32,2; 16,9; 16,9 и 15,3 % случаев пневмонии установленной этиологии (рис.). Реже встречались *Haemophilus influenzae* (11,9 %), *Chlamydia pneumoniae* (3,4 %), *Moraxella catarrhalis* (1,7 %) и *Enterobacter aerogenes* (1,7 %) (рис.).

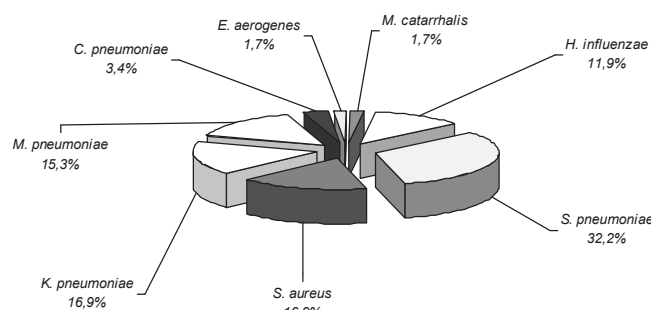


Рис. Структура возбудителей ВП у пациентов с СД 2

Согласно данным литературы, наиболее частым возбудителем ВП, требующих госпитализации, является *S. pneumoniae* (30—40 %). Эти данные совпадают с результатами нашего исследования, частота выделения данного возбудителя в нашем исследовании составила 32,2 %. Falguera M. и соавт. в проспективном исследовании изучили и сравнили спектр этиологически значимых возбудителей 660 случаев ВП, 106 из которых развились у пациентов с СД. В обеих группах *S. pneumoniae*, который был идентифицирован у 225 пациентов (34 %), был наиболее часто выделяемым возбудителем [6]. Некоторые авторы отмечают существенную роль *S. aureus* в этиологической структуре ВП у данной группы пациентов. Так, в исследовании Akbar D. H., при изучении 354 случаев ВП, 125 из которых (35 %) развились на фоне диабета, *S. aureus* чаще был возбудителем пневмонии в группе пациентов с СД, в сравнении с контрольной группой пациентов без СД [3]. В нашем исследовании *S. aureus* был причиной 16,9 % случаев ВП установленной этиологии. Все выделенные штаммы *S. aureus* были резистентны к бензилпенициллину, метициллинрезистентных штаммов выявлено не было.

По результатам нашего исследования, частыми возбудителями ВП у данной группы пациентов были представители семейства *Enterobacteriaceae* (14,7 %), среди которых *K. pneumoniae* была наиболее часто встречаемым патогеном (13,4 %). По дан-

ном ряда исследований, выявление грамотрицательных бактерий в качестве этиологического агента ВП является независимым фактором риска тяжелого течения ВП и летального исхода [5, 7]. Из 10 штаммов *K. pneumoniae* 9 оказались резистентными к ампициллину, все штаммы были чувствительны к амоксициллин/клавуланату, цефотаксиму и цефтриаксону, фторхинолонам, карбапенемам.

Маркеры активной инфекции, обусловленной атипичными возбудителями (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), были определены у 14,7 % (11/75) обследованных пациентов.

В 32 % (16/50) случаев в нашем исследовании были выявлены ассоциации различных микроорганизмов (табл. 1). По данным различных авторов, в зависимости от применяемых методов диагностики смешанная инфекция встречается в 16—38 % случаев. Так, в исследовании Lim W. S. и соавт. при изучении этиологии ВП у госпитализированных пациентов, 1 вид возбудителя удалось выявить у 124 (46 %), 2 — у 53 (20 %), 3 и более — у 22 (8 %) пациентов [10]. В нашем исследовании среди микробных ассоциаций наиболее часто встречались ассоциации *S. pneumoniae* с различными микроорганизмами (68,8 %).

Таблица 1

Микробные ассоциации, выявленные при ВП у пациентов с СД 2

Возбудители	п	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3	18,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Chlamydia pneumoniae</i>	2	12,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	2	12,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	12,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	2	12,5
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	12,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	2	12,5
<i>Enterobacter aerogenes</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1	6,3
Всего	16	100

Согласно полученным данным по особенностям структуры возбудителей ВП у пациентов с СД 2, а именно высокой этиологической роли *S. aureus* и грамотрицательных микроорганизмов, локальных данных по их резистентности, рекомендуем использовать алгоритм по выбору антибактериальных препаратов для стартовой терапии ВП у данной группы пациентов, представленный в табл. 2. Режимы дозирования основных антибактериальных препаратов представлены в табл. 3.

Введение первой дозы антибиотика желательно в ближайшие 4 часа после обращения за медицинской помощью и/или госпитализации, так как ее задержка повышает риск неблагоприятного исхода.

Таблица 2

Антибактериальная терапия ВП у пациентов с СД 2 — жителей Волгограда

Место лечения		Препараты выбора	Альтернативные препараты
Амбулаторно		Амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутрь ± макролид внутрь	Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь
В условиях стационара	ВП нетяжелого течения	Амоксициллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м ± макролид Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь Эртапенем в/в, в/м ± макролид внутрь	Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
	ВП тяжелого течения	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в Цефотаксим в/в + макролид в/в Цефтриаксон в/в + макролид в/в Эртапенем в/в + макролид в/в	Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефотаксим, цефтриаксон в/в
	ВП тяжелого течения (при наличии факторов риска <i>P. aeruginosa</i> -инфекции)	Цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам ± аминогликозид	Тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин ± аминогликозид

Таблица 3

Режимы дозирования основных антибактериальных препаратов

Препараты	Прием внутрь	Парентеральное введение
Природные пенициллины		
Бензилпенициллин	—	2 млн ЕД 4—6 раз в сутки
Аминопенициллины		
Амоксициллин	0,5—1 г 3 раза в сутки	—
Ампициллин	Не рекомендуется	1—2 г 4 раза в сутки
Ингибиторозащищенные пенициллины		
Амоксициллин/клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки или 1,0 г 2 раза в сутки	1,2 г 3—4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	—	1,5 г 3—4 раза в сутки
Амоксициллин/сульбактам	1 г 3 раза в сутки или 2 г 2 раза в сутки	1,5 г 3 раза в сутки
Тикарциллин/клавуланат	—	3,2 г 3 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	—	4,5 г 3 раза в сутки
Цефалоспорины III поколения		
Цефотаксим	—	1—2 г 2-3 раза в сутки
Цефтриаксон	—	1—2 г 1 раз в сутки
Цефоперазон	—	1—2 г 2 раза в сутки
Цефтазидим	—	2 г 2—3 раза в сутки
Цефалоспорины IV поколения		
Цефепим	—	1—2 г 2 раза в сутки
Ингибиторозащищенные цефалоспорины		
Цефоперазон/сульбактам	—	2—4 г 2 раза в сутки
Карбапенемы		
Имипенем	—	0,5 г 3—4 раза в сутки
Меропенем	—	0,5 г 3—4 раза в сутки
Эртапенем	—	1 г 1 раз в сутки
Макролиды		
Азитромицин	0,5 г 1 раз в сутки или 2 г однократно	0,5 г 1 раз в сутки
Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки	0,5 г 2 раза в сутки
Кларитромицин СР	1 г 1 раз в сутки	—
Джозамицин	1 г 2 раза в сутки или 0,5 г 3 раза в сутки	—
Спирамицин	3 млн МЕ 2 раза в сутки	1,5 млн МЕ 3 раза в сутки
Эритромицин	Не рекомендуется	0,5—1,0 г 4 раза в сутки
Фторхинолоны		
Ципрофлоксацин	0,5—0,75 г в сутки	0,4 г 2 раза в сутки
Респираторные фторхинолоны		
Левифлоксацин	0,5 г 1 раз в сутки	0,5 г 1 раз в сутки
Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в сутки	0,4 г 1 раз в сутки
Гемифлоксацин	0,32 г 1 раз в сутки	—

Препараты	Прием внутрь	Парентеральное введение
Аминогликозиды		
Амикацин	—	15—20 мг/кг 1 раз в сутки
Другие препараты		
Ванкомицин	—	1,0 г 2 раза в сутки
Линезолид	0,6 г 2 раза в сутки	0,6 г 2 раза в сутки

У амбулаторных пациентов этой группы адекватный клинический эффект может быть получен при назначении пероральных антибиотиков. Парентеральное введение антибиотиков в амбулаторных условиях может применяться лишь в единичных случаях (например, предполагаемой низкой комплаентности при приеме пероральных препаратов, отказе или невозможности своевременной госпитализации).

У госпитализированных пациентов целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков. Через 2—4 дня лечения при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания возможен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса терапии. При нетяжелом течении ВП у госпитализированных больных, особенно в случае госпитализации по немедицинским показаниям, допускается сразу назначение антибиотиков внутрь.

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии должна проводиться через 48—72 часа после начала лечения. Основными критериями эффективности лечения являются снижение температуры тела, уменьшение симптомов интоксикации, одышки и других проявлений дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация или прогрессируют симптомы заболевания, необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии. При неэффективности терапии ингибиторозащитными аминопенициллинами или цефалоспорины III поколения целесообразно добавить макролид, при неэффективности терапии β -лактамом и макролидом — назначение респираторных фторхинолонов — левофлоксацина, моксифлоксацина.

У госпитализированных пациентов целесообразно использование ступенчатой антибактериальной терапии, которая при сохранении высокой клинической эффективности позволяет сократить длительность пребывания больного в стационаре, уменьшить риск возникновения постинъекционных осложнений (флебитов, постинъекционных абсцессов, катетерассоциированных инфекций) и расходы на лечение. Критерии перевода больного на пероральное введение антибактериальных препаратов:

- температура тела < 38 °С в течение 24—48 ч.;
- тенденция к нормализации клинического анализа крови;
- улучшение/стабилизация клинической картины;
- возможность перорального приема пищи и жидкости;

— отсутствие нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте;

— низкая вероятность лекарственных взаимодействий.

Оптимальным вариантом является последовательное использование двух лекарственных форм одного и того же антибактериального препарата («ступенчатая терапия»), но возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам («последовательная терапия»).

Продолжительность антибактериальной терапии у пациентов с СД не должна быть меньше 7 дней (табл. 4). Однако при использовании ряда современных антибактериальных средств (гемифлоксацин, азитромицин) длительность лечения может быть меньше. В случаях ВП, вызванной такими возбудителями, как *S. aureus*, *P. aeruginosa*, представители семейства *Enterobacteriaceae*, антибиотикотерапия должна быть не менее 14 дней.

Таблица 4

Длительность антибактериальной терапии в зависимости от этиологии, тяжести и места терапии ВП

Этиология, тяжесть и место терапии	Длительность терапии, дни
Терапия в домашних условиях (нетяжелая)	7
Терапия в стационаре (нетяжелая)	7
Терапия в стационаре (тяжелая)	10
Инфекция <i>Legionella spp.</i>	14
Атипичные микроорганизмы	14
Инфекция <i>S. pneumoniae</i>	7
Инфекция <i>S. aureus</i>	14—21
Грамотрицательные бактерии	14—21

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с полученными данными по структуре возбудителей ВП у пациентов с СД 2, локальными данными по их резистентности разработан алгоритм по выбору антибактериальных препаратов. У госпитализированных пациентов в схемах эмпирической терапии нетяжелой пневмонии оптимально использовать ингибиторозащитные пенициллины, цефалоспорины III поколения, карбапенемы, возможно их сочетание с макролидами или респираторными фторхинолонами, при тяжелой пневмонии — комбинации амоксициллин/клавуланата, цефотаксима или цефтриаксона с макролидами, либо двух последних — с респираторными фторхинолонами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. — Смоленск: МАКМАХ, 2010. — 80 с.
2. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XII. — М.: «Эхо», 2011. — 956 с.
3. Akbar D. H. // *Acta Diabetol.* — 2001. — Vol. 38 (2). — P. 77—82.
4. Benfield T., Jensen J. S., Nordestgaard B. G. // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50 (3). — P. 549—554.
5. Falguera M., Carratala J., Ruiz-Gonzalez A., et al. // *Respirology.* — 2009. — Vol. 14 (1). — P. 105—111.
6. Falguera M., Pifarre R., Martin A., Sheikin A, Moreno A. // *Chest.* — 2005. — Vol. 128 (5). — P. 3233—3239.
7. Kang C.-I., Song J.-H., Oh W. S., et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2008. — Vol. 27. — P. 657—661.
8. Kornum J. B., Thomsen R. W., Riis A., et al. // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30 (9). — P. 2251—2257.
9. Kornum J. B., Thomsen R. W., Riis A., et al. // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31 (8). — P. 1541—1545.
10. Lim W. S., Macfarlane J. T., Bosivell T. C., et al. // *Thorax.* — 2001. — Vol. 56. — P. 296—301.
11. Muller L. M., Gorter K. J., Hak E., et al. // *Clin Infect Dis.* — 2005. — Vol. 41 (3). — P. 281—288.
12. Shah B. R., Hux J. E. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26 (2). — P. 510—513.

Контактная информация

Шмидт Наталья Васильевна — соискатель кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ВолгГМУ, e-mail: natalyashmidt@mail.ru