

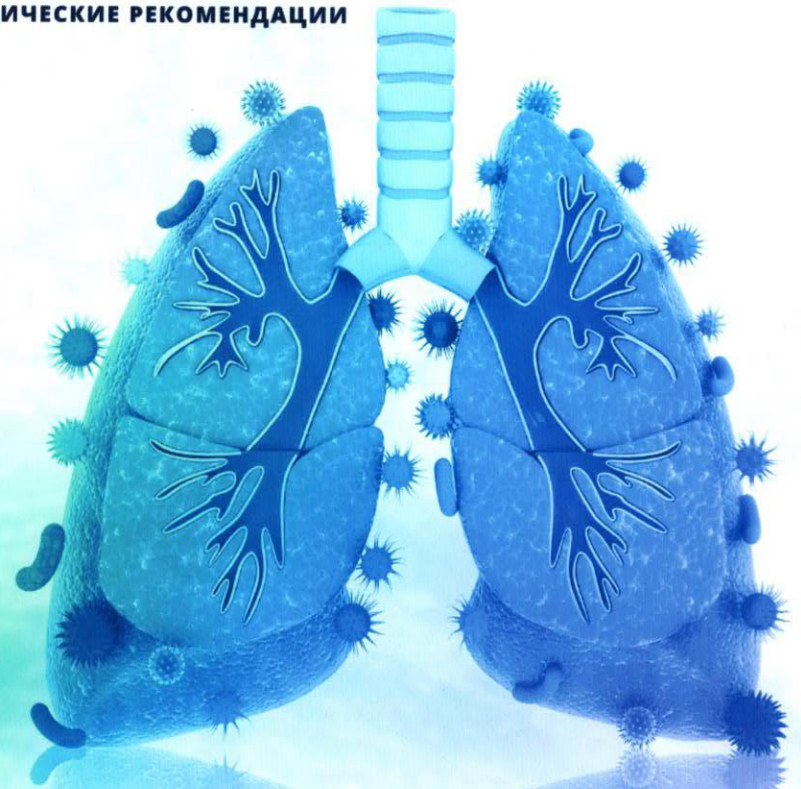
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ОХУНОВ А. О., БОБОКУЛОВА Ш. А.

**ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ
ОСТРЫХ ГНОЙНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ,
ПЕРЕНЕСШИХ SARS-COV-2**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ



Ташкент - 2021



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН

«СОГЛАСОВАНО»

Начальник отдела развития
науки д.м.н., доцент



Б.О. Худанов

« 21 » 06 2021 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник управления науки
и образования д.м.н., доцент



А.Т. Махмудов

« 21 » 06 2021 г.



Охунов А.О., Бобокулова Ш.А.

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ГНОЙНО-
ДЕСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ,
ПЕРЕНЕСШИХ SARS-COV-2

(методические рекомендации)



Ташкент - 2021

Охунов А. О., Бобокулова Ш. А. // «ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ГНОЙНО-ДЕСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ SARS-COV-2»: методические рекомендации/ «TIBVIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» МЧЖ, 2021– Ташкент – 28с

Учреждение–разработчик:
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Составители:

ОХУНОВ Алишер Орипович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и детской хирургии № 1 Ташкентской Медицинской Академии, отличник здравоохранения Республики Узбекистан, лауреат премии «Лучший профессор 2019 года», член Американского (SIS) и Европейского (SIS-E) общества хирургической инфекции.

БОБОКУЛОВА Шохиста Абдуалимовна - ассистент кафедры общей и детской хирургии № 1 Ташкентской Медицинской Академии

Рецензенты:

ХАКИМОВ М.Ш. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии лечебного факультета Ташкентской Медицинской Академии;

БАЙМАКОВ С.Р. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и военно-полевой хирургии Ташкентского Государственного Стоматологического института;

Данная методическая рекомендация рассмотрена и обсуждена на Центральной методической комиссии Ташкентской Медицинской Академии

Протокол заседания № _____ «__» _____ 2021 г.

Данная методическая рекомендация рассмотрена и обсуждена на Ученом Совете Ташкентской Медицинской Академии

Протокол заседания № _____ «__» _____ 2021 г.

© Охунов А. О., Бобокулова Ш. А.

© «TIBVIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» МЧЖ, 2021

Благодаря организации и совершенствованию методов диагностики, новых методов лечения, хирургической техники, достигнут значительный прогресс в лечении острых гнойно-деструктивных заболеваний легких (ОГДЗЛ). Однако эта проблема остается актуальной и в настоящее время [1,2,3].

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй) [4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 [5,6,7]

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству Coronaviridae, относится к линии Beta-CoV В. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV). Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом.



Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79%. Основными клетками-мишенями для коронавирусов являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса [8].

После сборки вирионов они переходят в цитоплазматические вакуоли, которые мигрируют к мембране клетки и путем экзоцитоза выходят во внеклеточное пространство. Экспрессии антигенов вируса на поверхность клетки до выхода вирионов из клетки не происходит, поэтому антителообразование и синтез интерферонов стимулируются относительно

поздно. Образование синцития под воздействием вируса обуславливает возможность последнего быстро распространяться в ткани [9,10].

Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань лёгкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что ведёт к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром. Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта [11,12,13].

Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3-4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока. Характер морфологических изменений при легком течении COVID-19 неизвестен. Исходя из анализа клинической симптоматики, можно предполагать тропность вируса к эпителию гортани, мерцательному эпителию дыхательных путей на всем протяжении, альвеолоцитам I и II типов [14,15].

Критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, а ее проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов: ИЛ1, ИЛ2, ИЛ6,

ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарномacroфагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИФН γ -индуцируемый белок 10, ИФН α и ИФН β , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (МВБ1 α), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин) [16,17].

Отличие COVID-19-индуцированного вторичного ГЛГ от других форм вирусиндуцированного цитокинового шторма заключается в том, что органом-мишенью при этом варианте цитокинового шторма являются легкие, что связано с тропизмом коронавируса к легочной ткани, а также в более умеренном повышении уровня ферритина сыворотки крови. Гиперактивация иммунного ответа при COVID-19 часто ограничивается легочной паренхимой, прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной тканью, и ассоциируется с развитием ОРДС [18,19].

В раннем периоде COVID-19-пневмонии наблюдаются нормальный уровень фибриногена крови, регионального фибринолиза и высокий уровень D-димера, что не является признаком развития острого синдрома активации макрофагов. Этот процесс можно расценивать как САМ-подобное внутрилегочное воспаление, которое усиливает выраженность локальной сосудистой дисфункции, включающую микротромбоз и геморрагии, что в большей степени приводит развитию легочной внутрисосудистой коагулопатии, чем диссеминированного внутрисосудистого свертывания. У пациентов с критическим течением COVID-19 развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, с клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром. Клинические и патологические изменения трудно дифференцировать с полиорганным тромбозом, развивающимся при ДВС и тромботической микроангиопатии (ТМА) [20,21].

Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом (а в более поздние сроки – возможно и аутоиммунное) повреждение эндотелия, получившее название SARS CoV 2-ассоциированный эндотелиит, – основа характерной для COVID-19 микроангиопатии преимущественно легких, реже – других органов (миокарда, головного мозга и др.), причем в ряде наблюдений развивается локальный легочный или системный продуктивно-деструктивный тромбоваскулит.

В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. Для поражения легких при COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, являющиеся субстратом для кровохарканья, а также периваскулярные кровоизлияния. Выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений, вплоть до формирования, фактически, геморрагических инфарктов (хотя и истинные геморрагические инфаркты не редки) [22,23].

Инкубационный период при COVID-19: от 2 до 14 сут., в среднем 5 суток. Для сравнения, инкубационный период для сезонного гриппа составляет около 2 дней. Среди первых симптомов COVID-19 зарегистрировано повышение температуры тела в 90% случаев; кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев; ощущение сдавленности в грудной клетке в 20 % случаев; одышка в 55 % случаях; миалгии и утомляемость (44%); продукция мокроты (28%); а также головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела.

Клинические варианты и проявления COVID-19:

1. Острая респираторная вирусная инфекция легкого течения.
2. Пневмония без дыхательной недостаточности.

3. Пневмония с ОДН.
4. ОРДС.
5. Сепсис.
6. Септический (инфекционно-токсический) шок.

Гипоксемия (снижение SpO₂ менее 88%) развивается более чем у 30% пациентов.

Различают легкие, средние и тяжелые формы COVID-19.

У большинства пациентов с тяжелым течением COVID-19 на первой неделе заболевания развивается пневмония. В легких с обеих сторон выслушиваются влажные крепитирующие, мелкопузырчатые хрипы. При перкуссии определяется притупление легочного звука. На высоте вдоха хрипы становятся более интенсивными, после кашля они не исчезают, не меняются в зависимости от положения тела больного (сидя, стоя, лежа). При рентгенографии отмечается инфильтрация в периферических отделах легочных полей. При прогрессировании процесса инфильтрация нарастает, зоны поражения увеличиваются, присоединяется ОРДС.

Сепсис и инфекционно-токсический шок наблюдаются при прогрессировании инфекции.

Чаще всего причиной тяжелой SARSCoV-2 пневмонии является не только вирус, а бактериальная и грибковая суперинфекция, в том числе связанная с искусственной вентиляцией легких

Особенность течения COVID-19 инфекции легких – это консолидация воспалительного очага в легких, которое, как уже было описано выше, может приводить к образованию гнойно-деструктивных заболеваний легких, сепсису, что ассоциировано с высокой смертностью в отдаленный период после перенесенного заболевания. Это может быть связано с диффузным альвеолярным повреждением, внутриальвеолярным кровотечением, стенозом или окклюзией альвеолярных артериол, их тромбозом и, как следствие вышеперечисленного, некрозом паренхимы клеток. Другим фактором воз-

никновения острых гнойно-деструктивных заболеваний легких (ОГДЗЛ) является пневмофиброз, который является частым явлением после SARS-CoV-2 пневмонии.

Легочные нагноения представляют собой тяжелые патологические состояния, характеризующиеся воспалительной инфильтрацией и последующим гнойным или гнилостным распадом (деструкцией) легочной ткани в результате воздействия инфекционных возбудителей.

К нагноительным заболеваниям легких относятся абсцесс легкого, гангрена легкого, бронхоэктатическая болезнь, нагноившаяся киста легкого и абсцедирующая пневмония.

Абсцесс легкого является патологическим процессом, характеризующимся наличием более или менее ограниченной гнойной полости в легочной ткани, которая является результатом инфекционного некроза, деструкции и расплавления последней. Эта гнойная полость отграничена от неповрежденных участков пиогенной капсулой.

Гангрена легкого представляет собой бурно прогрессирующий и не склонный к отграничению от жизнеспособной легочной ткани гнойно-гнилостный некроз всего легкого или отделенной плеврой анатомической структуры (доли), в котором перемежаются зоны гнойного расплавления и неотторгнутого некроза.

Гангренозный абсцесс легкого – гнойно-гнилостный некроз легочной ткани с тенденцией к секвестрации и отграничения (возможна воспалительная инфильтрация).

Абсцедирующая (очаговая, септическая) пневмония – это очаговая инфекционная гнойно-некротическая деструкция легкого, представляющая собой множественные гнойно-некротические очаги бактериального или аутолитического протеолиза без четкой демаркации от жизнеспособной легочной ткани.

Осложнениями ОГДЗЛ могут быть:

- эмпиема плевры (острая и хроническая);

- лёгочное кровоотечение;
- аспирационное воспаление противоположного лёгкого;
- тяжёлый сепсис, септический шок.

При формировании острого гнойного абсцесса в центре воспалительного инфильтрата происходит гнойное расплавление некротизированной ткани. При небольших размерах очагов некроза и восстановлении дренажной функции бронхов гнойники полностью опорожняются, формируя мелкие полости в инфильтрированной легочной ткани (абсцедирующая пневмония). При более массивном участке некроза гнойное расплавление нежизнеспособных тканей и инфильтрация легочной ткани в демаркационной зоне приводят к образованию шаровидной полости, заполненной гноем и отделенной от непораженной легочной паренхимы пиогенной капсулой. В дальнейшем происходит прорыв гноя в полость плевры или бронх. В первом случае возникает т. н. острый пиопневмоторакс, который может сопровождаться клиникой плевропульмонального шока, стремительным нарастанием давления в плевральной полости вследствие формирования клапанного механизма (напряженный пиопневмоторакс). Быстро развивается гнойное воспаление в плевральной полости — эмпиема плевры, как правило, с бронхоплевральным сообщением, что требует проведения длительного специального лечения. Прорыв гнойника в бронхи, находящихся в зоне деструкции, — более благоприятное развитие патологического процесса, поскольку при достаточном опорожнении гнойника через «дренирующий» бронх воспалительный процесс стихает, инфильтрация в окружности полости исчезает, она деформируется, уменьшается в размерах и на ее стенках появляется грануляционная ткань, развитие которой приводит к уменьшению полости или ее полной облитерации. Это наиболее благоприятный исход инфекционной деструкции легкого. Формирование минимальной по объему зоны пневмофиброза как исход острого абсцесса легкого следует считать полным выздоровлением.

Такое течение острого абсцесса легкого наблюдается в 85% случаев. Нередко, в силу значительных размеров полости, особенностей механики дыхания в различных отделах легкого, состояния легочной паренхимы (эмфизема, пневмофиброз), несмотря на полное опорожнение гнойника и исчезновение перифокальной инфильтрации, она не облитерируется, а эпителизируется изнутри за счет роста на грануляциях бронхиального эпителия. В этих случаях говорят о формировании истинной кисты. При стабилизации величины полости без эпителизации ее стенок формируется сухая остаточная полость (ложная киста). В этих случаях говорят о клиническом выздоровлении, поскольку дальнейшее течение процесса непредсказуемо (пожизненное бессимптомное существование полостей, облитерация сухой остаточной полости нагноение кисты с формированием абсцесса легкого). Исход острого гнойного абсцесса в кисту наблюдается в 5% случаев.

При неадекватности лечения инфекционной деструкции легкого, связанной чаще всего с недостаточностью опорожнения легочного гнойника, большими его размерами, медленным расплавлением секвестров, в зоне перифокального воспаления легочной ткани развивается соединительная ткань, формирующая толстую стенку гнойника, препятствующую сближению пораженных участков легкого, спадению полости и ее облитерации. В окружающей легочной ткани развиваются зоны фиброза, деформирующие мелкие бронхи, нарушающие вентиляцию, что обуславливает снижение кровотока в пораженных отделах легочной паренхимы и прогрессирование пневмофиброзных изменений. При этом происходит «замыкание» патологического круга - указанные изменения способствуют поддержанию воспаления, которое усугубляет патологические изменения в зоне поражения. В конечном итоге формируется хронический абсцесс легкого, характеризующийся наличием полости деструкции с толстыми соединительно-тканевыми стенками и вторичными изменениями в окружающей легочной ткани, чаще в

пределах доли легкого (пневмофиброз) и бронхах (хронический деформирующий бронхит, бронхоэктазы).

При гангрене легкого зона некроза быстро расширяется, захватывая долю, две доли или все легкое. В некротизированной паренхиме формируются множественные полости распада, заполненные зловонным содержимым, процесс распространяется на плевру с возникновением эмпиемы (пиопневмоторакса). В связи с «неспособностью» отграничения патологического процесса, продукты гнилостного распада всасываются в кровь, обуславливая тяжелейшую интоксикацию, токсическое поражение других органов, что быстро приводит к летальному исходу. В случае более благоприятного течения участок ихорозного распада легочной ткани постепенно отграничивается от неповрежденной легочной паренхимы, формируя полость, в которой содержатся секвестры легочной ткани (свободнолежащие и фиксированные к стенкам), а также зловонное содержимое (гангренозный абсцесс). Полость, как правило, больше 5 см в диаметре, стенки ее неровные, бухтообразные, значительно выражена перифокальная инфильтрация. Расплавление и элиминация некротизированных тканей замедлена. В связи с большими размерами гнояника и плохим его опорожнением вследствие наличия тканевых секвестров, как правило, формируется хронический абсцесс легкого. Даже клиническое выздоровление в этих случаях наблюдается крайне редко.

В патогенезе бактериальной деструкции лёгкого большое значение придать нарушению проходимости бронхиальных разветвлений с формированием ателектазов, а также нарушению кровообращения по бронхиальным и лёгочным сосудам с развитием ишемии бронхолёгочных структур.

Таким образом, основными факторами, обуславливающими развитие деструктивного процесса в легочной ткани, являются:

- наличие возбудителя инфекции;
- нарушение проходимости бронха;

- нарушение кровоснабжения участка легочной ткани;
- снижение общей реактивности
- организма и подавление местных защитных факторов органов дыхания.

Клиническая картина при ОГДЗЛ зависит от места расположения полости (периферический или центральный абсцесс), верхняя или нижняя доля легкого, от степени дренирования через бронхиальное дерево, от вирулентности флоры, от состояния пациента (прежде всего его реактивность, возраст), а также от величины полости распада.

Клинические проявления деструктивных процессов в легких проходят два периода – до прорыва продуктов распада легочной ткани через бронхиальное дерево и после этого. Однако грань между этими периодами не всегда выражена, особенно при абсцессе с секвестрацией, когда появление сообщения между очагом (очагами) деструкции и воздухоносными путями не сопровождается отчетливыми изменениями состояния больного. Кроме того, прорыв в бронхиальное дерево может не наступить в силу особенностей возникновения такого гнояника (аспирационный механизм, опухоль, блокирующая бронх) и его локализации (нижняя доля).

Обычно заболевание начинается остро с недомогания, озноба, выраженного повышения температуры тела, боли в грудной клетке при вдохе. Сухой мучительный кашель возникает уже в первые дни, но иногда в начале заболевания выражен слабо. Затруднение дыхания и одышка из-за невозможности глубокого вдоха или рано развивающейся дыхательной недостаточности беспокоят многих больных уже в первые дни болезни. Иногда вначале субъективные расстройства могут быть смазанными, а температура тела субфебрильной, в том числе при тяжелых гангренозных поражениях, вызываемых неклостридиальными анаэробами, и кажущееся клиническое благополучие, связанное отчасти со снижением реактивности, является обманчивым. Нередко пациенты госпитализируются с диагнозом «пневмония», «токсический грипп». При подостром начале больные

некоторое время лечатся в домашних условиях по поводу острого респираторного заболевания или даже продолжают работать. При осмотре в типичных случаях отмечается бледность кожи, умеренный цианоз, тахипноэ, вынужденное положение на стороне поражения. Пульс учащен. Артериальное давление нормальное или с тенденцией к снижению. В особо тяжелых случаях наблюдается выраженная гипотензия как проявление гиповолемии или бактериемического шока. Нередко отмечается отставание дыхательных экскурсий на стороне поражения, болезненность межреберий в зоне патологических изменений. Физикальная симптоматика на первом этапе заболевания соответствует клинике массивной пневмонии (притупление перкуторного тона, бронхиальное или ослабленное дыхание в зоне поражения). В первые дни хрипы мало характерны и могут отсутствовать. Иногда отчетливо выслушивается шум трения плевры. Рентгенологически у больных в первом периоде выявляется интенсивное инфильтративное затемнение, сегментарное, полисегментарное, долевоe, иногда распространяющееся на все легкое. Границы его с неизменной легочной тканью той же доли нечеткие, а с соседней непораженной долей – хорошо очерченные, что лучше видно на боковых снимках. Для деструкции в отличие от долевой пневмонии характерны выпуклая в сторону здоровой доли граница поражения, а также появление на фоне затемнения более плотных очагов. Иногда еще до прорыва гноя в бронхи на фоне массивного инфильтрата возникают множественные просветления неправильной формы, по-видимому, связанные со скоплением в некротическом субстрате газа, продуцируемого анаэробами, что придает затемнению пестрый, пятнистый вид. Следует помнить, что массивные (долевые, двухдольные, полисегментарные) затемнения в легочной ткани не всегда свидетельствуют о тотальной (чаще пневмококковой) пневмонии, а с самого начала заболевания могут быть проявлением деструктивного процесса. У некоторых больных полость на обзорных рентгенограммах не видна и обнаруживается лишь при тщательном томографическом исследовании.

Период после прорыва гнойника в бронх. Главным проявлением является приступообразный кашель с отхождением «полным ртом» обильного количества (до 500 мл) гнойной или ихорозной зловонной мокроты, часто с примесью крови. При аспирационных абсцессах это происходит в конце 1-й – на 2-й неделе заболевания, а при метапневмонических – через 2-4 недели и более. Такое «классическое» течение наблюдается в настоящее время далеко не у всех и даже не у большинства больных и главным образом при абсцессах без секвестрации. Изменения в состоянии больных после начала отторжения некротического субстрата зависят от темпов и полноты очищения очага деструкции. Только при относительно небольших и с самого начала хорошо дренирующихся абсцессах наступает быстрый перелом в сторону выздоровления. Самочувствие таких больных улучшается, температура тела снижается, появляется аппетит, количество мокроты быстро уменьшается. Притупление перкуторного звука при этом уменьшается, в легких появляются, а затем сравнительно быстро исчезают влажные хрипы. Рентгенологически во время второго периода на фоне уменьшения инфильтрата начинает определяться полость обычно округлой формы с уровнем жидкости на дне. В дальнейшем уровень исчезает, полость уменьшается и деформируется. Томографическое исследование обычно помогает выявить небольшие полости распада и следить за их динамикой, поскольку при обычной рентгенографии такие полости иногда не определяются.

Лечение гнойных заболеваний легких и плевры неизменно остается актуальной проблемой. Эта патология, мучительная для пациента, трудоемкая для врача и дорогостоящая для лечебного учреждения, сочетает в себе интоксикацию вследствие гнойно-деструктивного процесса и нарушение дыхательной функции. Возникновению инфекционных деструкций легких и плевры способствует иммунодефицит и иммуносупрессия, характерные для пациентов, страдающих гематологическими заболеваниями, повышенной склонностью к тромбообразованию, сахарным диабетом, алкоголизмом,

наркоманией, ВИЧ-инфекцией, подвергшихся обширным хирургическим вмешательствам, трансплантации органов и тканей.

Особенность течения SARS-CoV-2 инфекции легких – это консолидация воспалительного очага в легких, которое может приводить к образованию абсцессов и гангрены легких, сепсису, что ассоциировано с высокой смертностью в отдаленный период после перенесенного SARS-CoV-2 заболевания.

Чаще всего причиной тяжелой SARS-CoV-2 пневмонии является не только вирус, а бактериальная и грибковая суперинфекция, в том числе связанная с искусственной вентиляцией легких.

Стандартная схема лечения ОГДЗЛ при/после SARS-CoV-2 инфекции является неэффективной, что связано с патогенетическими факторами. Тут возникает серьезная проблема – антибактериальная резистентность, вследствие необоснованного применения антибактериальных препаратов, даже при легкой форме SARS-CoV-2. Это, в свою очередь, представляет трудности в лечении ОГДЗЛ, приводит к распространению инфекции и, как результат, к смерти больных.

Клинические проявления у больных ОГДЗЛ во многом зависят от характера заболевания, наличия осложнений, их формы. Главными из них являются острота, тяжесть и распространенность гнойно-деструктивного процесса в легочной ткани, наличие и степень спадения легкого, объем поражения плевральной полости.

Для объективной оценки тяжести состояния и динамики процесса, больных с ОГДЗЛ используют количественный метод, разработанный Г.И. Марчуком и др. в модификации Ю.Н. Левашова и Л.И. Кобрин, основанный на расчете двух интегральных показателей – лабораторного ($\Pi_{л}$) и клинического ($\Pi_{к}$) индексов тяжести. Оценка (в баллах) клинкорентгенологических данных при ОГДЗЛ проводят по стандартной шкале, имеющей градиционное цифровое значение в зависимости от выраженности того или иного симптома и, в какой-то мере, реактивности организма.

По динамике индексов на графике представляется возможность судить о течении заболевания и эффективности лечения. При этом математический метод способствует объективному определению тяжести заболевания, позволяя своевременно оценивать эффективность консервативной терапии или предоперационной подготовки.

Для определения частоты развития сепсиса и органной недостаточности, связанной с его наличием, используется классификация сепсиса по R.C. Bone, принятая за основу на согласительной конференции врачей пульмонологов и интенсивной терапии в США (Чикаго) в 1991 году. Верифицированный диагноз сепсиса как осложнения ОГДЗЛ ставят на основании клинко-патогенетических признаков, предложенных согласительной конференцией.

Согласованное понятие течения сепсиса (системного ответа на воспаление) с одновременной оценкой тяжести состояния больного на основе балльных систем позволяет рандомизировать группы пациентов.

Практически у всех больных отмечается кашель с мокротой, потеря массы тела, слабость. Количество мокроты варьирует от 20-30 до 500 мл в сутки. У больных, течение процесса которых осложнилось сепсис-синдромом, количество мокроты может превышать 100 мл. При гангренозных процессах и наличии септического шока или тяжелого сепсиса, мокрота в 100% имеет зловонный запах.

Боль в груди отмечается в 8-9% случаев и, как правило, у больных с острыми формами при наличии плевральных осложнений.

Температурная реакция у больных с ремиссией, как правило, бывает субфебрильная, при развитии СС она колеблется в пределах 38-38,5⁰С. При ССВР температурная реакция отмечается в пределах 38-39,5⁰ С. Озноб с повышением температуры до высоких цифр чаще имеет место при ССВР и СС.

Основным правилом при лечении больных с ОГДЗЛ является раннее и адекватное эндобронхиальное или трансторакальное дренирование и санация гнойно-некротического очага в легком.

Для достижения максимальной концентрации вводимых препаратов в очаге воспаления по показаниям при поступлении в стационар устанавливается ангиографическим методом с трансфеморальным доступом внутриартериальный катетер у устья бронхиальной артерии (при одностороннем процессе) или в дуге аорты (при двустороннем процессе) с проведением длительной внутриартериальной катетерной терапии.

Катетеризацию бронхиальной артерии на стороне поражения осуществляют обычно на 2-3 сутки после поступления в стационар, на фоне проведения интенсивной терапии, дренирования и активной санации гнойных полостей в легких.

Инфузию лекарственных препаратов в бронхиальную артерию проводят в непрерывном круглосуточном режиме путем внутриартериального нагнетания жидкостей аппаратом ДЛВ-1 либо методом «высокой бутылки».

После завершения внутриартериальных инфузий катетер удаляют. Фиксацию артерии в месте пункции проводят после получения струи крови.

В 30,9% случаях ДВАКТ сочетают с длительной внутривенной катетерной терапией. Эта терапия направлена на коррекцию патогенетических механизмов прогрессирования ОГДЗЛ у больных, перенесших SARS-COV-2, связанных с недостаточностью нереспираторной функцией легких.

Основанием для выбора антибиотиков во время лечения является экспресс-бактериоскопическая картина пунктата и данные антибиотикограммы. При назначении антибиотиков в первые сутки подход к выбору, согласно методическим рекомендациям Белобородовой Н.В., является эмпирическим. При этом основной и конечной целью антибактериальной терапии должна быть постепенный переход на пероральные поддерживающие дозы. При обнаружении грибков – добавляют дифлюкан или флюказанол.

Исходя из того, что в этиологии ОГДЗЛ у больных, перенесших SARS-COV-2 основная роль принадлежит ассоциациям аэробных и анаэробных микробов, антибактериальная терапия изначально проводят комбинированно.

Первый этап антибактериально-дезинтоксикационного лечения проводится в остром периоде на фоне максимально адекватного дренирования и санации гнойно-некротического очага в легком и предполагал использование всех имеющихся в арсенале лечебного учреждения средств, соответственно показанных в конкретном случае. На фоне проводимого первого этапа терапии необходимо подключать следующий этап лечения, направленный на коррекцию ННДЛ. При этом важное значение имеет определение ее степени, так как от нее зависит дальнейшая тактика проводимой терапии.

При компенсированной степени недостаточности респираторной функции легких общая медикаментозная терапия дополняется подключением средств белково-синтетического усиления (СБСУ).

Предпосылкой для этого послужила высокая эффективность их применения с анаболизирующей целью, активное влияние на равновесие метаболических процессов, нарушение которых было доказано нами экспериментальным путем. Одним из наиболее рациональных СБСУ считается комплекс альбумин+ретаболил. Рекомендуется ежедневное внутривенное капельное введение не менее 100 мл 10% альбумина с внутримышечными инъекциями ретаболила через каждые 3 суток (рис.1).

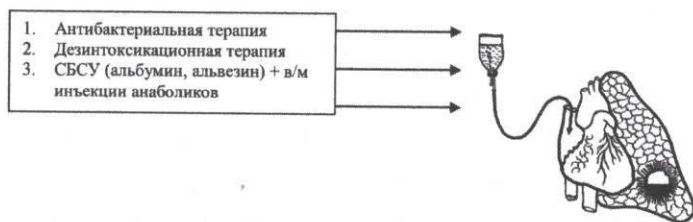


Рис. 1. Схема коррекции, компенсированной ННДЛ при ОГДЗЛ у больных, перенесших SARS- COV-2

При развитии тяжелых метаболических изменений как в легком, так и в организме в целом, положение усугубляется несовершенством методов

консервативного лечения ОГДЗЛ, среди которых ведущим является внутривенный путь введения препаратов.

Критический анализ результатов применения ДВАКТ при лечении больных с ОГДЗЛ позволил выявить ряд преимуществ предлагаемой методики по сравнению с общепринятыми методами лечения. Основным преимуществом ДВАКТ у данного контингента больных является возможность обеспечения высокой концентрации лекарственных препаратов в патологическом очаге. Это достигается за счет патогенетически обоснованных методов коррекции нарушений микроциркуляторного русла с устранением артериоло-венулярного шунтирования. В этих условиях методы введения лекарственных препаратов (внутривенные, внутримышечные, эндолимфатические), а также внутриартериальное введение одних лишь растворов антибиотиков не может обеспечить лечебный антимикробный эффект, т.к. препарат будет сбрасываться в венозное русло минуя капиллярные сети патологического очага.

Режим внутривенного введения препаратов с включением реологических препаратов предусматривает в первую очередь коррекцию вышеуказанных микроциркуляторных нарушений, являющихся в принципе защитными реакциями организма, направленными на предупреждение поступления токсинов и инфекции в центральное кровеносное русло и тем самым снижение интоксикации и сепсиса. Естественно, что обязательным атрибутом в комплексном лечении больных с распространенными ОГДЗЛ у больных, перенесших SARS- COV-2 должны быть, по возможности ранняя, эвакуация гноя с адекватной санацией очага деструкции. В этих условиях раскрытие микроциркуляторного русла очага не может сопровождаться прогрессированием интоксикации и септицемии. Благодаря такому комплексному решению задач местного хирургического вмешательства и внутриартериального введения лекарственных веществ создаются предпосылки для обеспечения высоких концентраций лекарственных средств в пораженной зоне.

С другой стороны, анализ эффективности результатов лечения больных с применением ДВАКТ позволил выявить и ряд ее недостатков, а именно:

1. Унифицированный шаблонный характер внутриартериального воздействия на течение гнойно-воспалительного процесса без учета снНДЛ.
2. Длительные сроки проведения ДВАКТ (12-14 дней) с пассивным нахождением больного в постели, высоким риском таких осложнений, как кровотечение или тромбоз бедренной артерии, отрицательными эмоциями, страхом.
3. Недостаточная концентрация лекарственных препаратов и в частности антибиотиков в очаге из-за капельного введения в разведении в 200-400 мл растворителя (реополиглюкин, дисоль, ацесоль и др.). В этих условиях капельное введение такого объема раствора с антибиотиками возможно на протяжении 1-2 часов с дилуцией ее во всей циркулирующей крови, что нивелирует преимущество внутриартериального введения по сравнению с внутривенным.

Главными отличиями ДВАКТ у больных, перенесших SARS- COV-2 были:

1. Создание высоких концентраций антибактериальных препаратов в воспалительном очаге за счет болюсного (струйного) их внутриартериального введения. Преимуществом болюсного введения препаратов является возможность создания быстрого и высокого насыщения тканей очага деструкции антибактериальными препаратами, а также возможность регулирования суточных и максимальных доз вводимых средств.
2. Сокращение сроков проведения ДВАКТ (до 7 суток) за счет разработки новой, патогенетически обоснованной схемы

внутриартериальной коррекции ННДЛ. При этом в зависимости от снНДЛ возможны варианты сочетания внутривенной и внутриартериальной катетерной терапии.

3. Разработка способов целенаправленного увеличения локальной концентрации высокопластических метаболитических препаратов (альбумин, альвезин и др.), являющихся естественными ингибиторами кининов. Как известно, последние являются биохимически активными веществами, продуктами протеолиза, усиливающегося при воспалительном процессе.

4. Включение в схему ДВАКТ препаратов, обладающих выраженным противовоспалительным эффектом, снимающих отечность тканей и прекращающих процессы экссудации (кортикостероидные гормоны).

5. Разработана новая схема введения основных и базисных препаратов в зависимости от снНДЛ, а именно: на первых этапах ДВАКТ введение препаратов, улучшающих микроциркуляцию, так как без этого вводимые препараты не доходят до очага поражения и выводятся из организма, попадая в общий кровоток через артериоло-веноулярные шунты. Затем мы вводили дезинтоксикационные препараты для эвакуации токсических продуктов обмена веществ, токсинов микроорганизмов и избыточных медиаторов воспаления и подключали болюсное введение антибактериальных препаратов. На втором этапе (3-4 сутки) на фоне восстановленной микроциркуляции и достижения насыщения тканей легкого антибактериальными препаратами к проводимой катетерной терапии подключали СБСУ (альбумин, альвезин и др.).

Лечение включает внутриартериальное болюсное введение антибактериальных препаратов в 2-3 комбинациях. При этом цефалоспорины (цефтриаксон, лендацин, фортум, роцефин) и аминогликозиды (амикацин, амикин, гентамицин, нетромицин) назначали внутриартериально в

максимально ударных дозах в первые сутки соответственно, т.к. бактерицидного действия удавалось добиться при концентрации антибиотика в крови, в 2-4 раза превышающей среднюю терапевтическую. В дальнейшем антибактериальная терапия корректируется в зависимости от данных бактериограммы. На сегодняшний день несомненна роль неклостридиальных анаэробных микроорганизмов в развитии легочных деструкций, поэтому внутриаrтериально применялся метронидазол (метрогил, эфлоран, клион) до 3000 мг в сутки (рис.2).

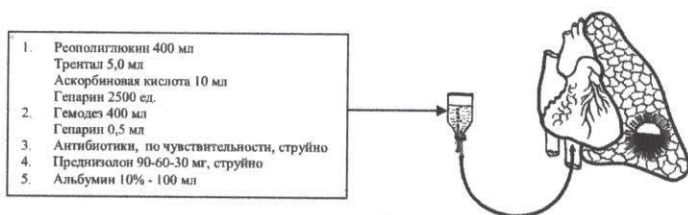


Рис. 2. Схема внутриаrтериальной коррекции ННДЛ у больных, перенесших SARS- COV-2

Коррекция при субкомпенсированной ННДЛ включала в себя внутриаrтериальное введение СБСУ (альбумин по 100-200 мл. 10% раствора, альвезин) с одновременными внутримышечными инъекциями ретаболила, пероральный прием полиена или полиен-экста по 150 мг в сутки, тугоплавких жиров, 40% этилового спирта.

Основными базисными растворами при проведении ДВАКТ были на первом этапе реологические (реополиглюкин, реоглюман) и дезинтоксикационные (гемодез), на втором этапе - СБСУ (альбумин, альвезин) и глюкозо-витаминные смеси (5% раствор глюкозы+10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты).

Медикаментозное лечение при декомпенсированной ННДЛ должно быть комплексным и сочетать в себе длительную внутриаrтериальную и внутривенную катетерную терапию, причем катетеризацию венозного русла осуществляют через центральную вену системы верхней полой вены (рис.3).

Схема проведения ДВАКТ не отличается от вышеописанной. Важным правилом проведения данного лечения является:

- одновременное внутриартериальное введение СБСУ (аминокислотных смесей) и внутривенное введение источников энергии (углеводов) и пластического материала (жировых эмульсий);
- соотношение вводимых внутриартериально СБСУ и внутривенной небелковой энергии в виде углеводов и жиров должно быть следующим: на 1 г введенного азота 150-180 небелковых калорий.

Последствием несоблюдения баланса азота и непротеиновых калорий могут быть: гипергликемия, повышение продукции углекислого газа (гиперкапния), неусвоение организмом вводимого азота аминокислот и неизбежные потери его с мочой.

В целях профилактики вышеуказанных осложнений нами предложено дополнение к внутривенной катетерной терапии - добавление спиртов (этиловый спирт, сорбитол, ксилитол).

Спирты по калорийности превосходят углеводы (7,1 ккал/л). Окисляясь в организме, они превращаются в ацетил-коэнзим А.

Положительным действием данной методики является:

1. Достаточно выраженный азотосберегающий эффект.
2. Седатация.
3. Анальгезия.
4. Тонизирование сердечно-сосудистой системы.
5. Стимуляция легочной вентиляции.
6. Оказание пеногасящего эффекта.

Лечение включает на первом этапе внутривенное введение препаратов жировых эмульсий в теплом виде со скоростью 12-15 капель в минуту в объеме до 500 мл в сутки на фоне внутриартериального введения 10% раствора альбумина (таблица 1).

В последующем к этой же системе подключается инфузия этилового спирта в виде 33-35% раствора вместе с углеводами со скоростью 0,1 г/кг/ч и в общей суточной дозе не более 1 г/кг массы тела.

При этом необходимо помнить, что введение этилового спирта вместе с глюкозой увеличивает скорость его окисления в организме, что позволяет избежать нежелательных побочных явлений – чувства опьянения, тахикардии.

Таблица 1

**Рекомендации по дозировке препаратов
для сочетанной коррекции НДЛ при ОГДЗЛ у больных,
перенесших SARS- COV-2**

ПРЕПАРАТЫ	СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ	СУТОЧНАЯ ДОЗА	СКОРОСТЬ ВВЕДЕНИЯ
Альбумин (аминокислоты)	внутриартериально	до 2г/кг массы тела	до 0,1 г/кг массы тела в час
Ретаболил	внутримышечно	до 2 мл через день	-
Жировые эмульсии	внутривенно	до 2 г/кг массы тела	до 0,15 г/кг массы тела в час
Глюкоза	внутриартериально, внутривенно	до 6 г/кг массы тела	до 0,5 г/кг массы тела в час
Этиловый спирт (этанол)	внутривенно	до 1 г/кг массы тела	до 0,1 г/кг массы тела в час

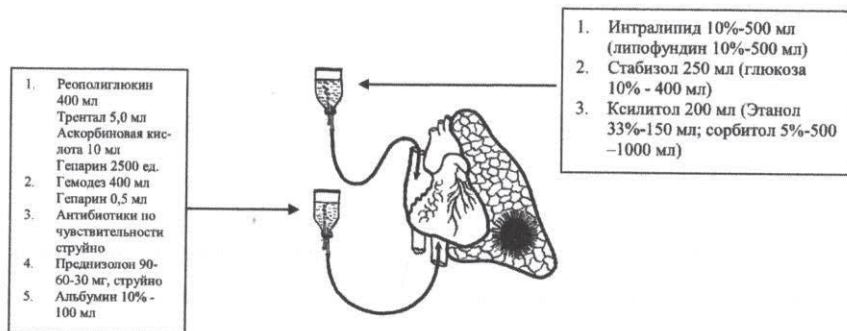


Рис.3. Схема сочетанной ДВАиВВКТ при декомпенсированной сНДЛ у больных с ОГДЗЛ, перенесших SARS- COV-2

Разработка и внедрение оригинальных методов сочетанной внутриартериальной и внутривенной коррекции нарушений НДЛ у больных с ОГДЗЛ, перенесших SARS- COV-2, борьба с инфекцией и воспалительным процессом позволяет, уменьшить сроки катетерной терапии и ускорить процесс ограничения гнойно-деструктивного процесса, увеличить частоту полного и клинического выздоровления, снизить частоту хронизации и летальность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Охунов А.О., Хамдамов Ш.А., Охунова Д.А. Дифференцированный подход к лечению абсцессов легких. Инновационный шаг к решению проблемы. / Издательство LAP LAMBERT Academic Publishing RU, 2018. 104с.
2. Эффективность клапанной бронхоблокации при бронхоплевральных фистулах / А. М. Гасанов, Т. П. Пинчук, Ш. Н. Данильян, Е. А. Табарбин // Хирургия. 2014. № 2. С. 22–24. [Gasanov A. M., Pinchuk T. P., Danielyan Sh. N., Tarabrin E. A. Effectivnost' klapannoi bronkhoblacatsii pri bronkhoplevral'nykh fistulakh. Khirurgiya. 2014. № 2. P. 22–24. (In Russ.).]
3. Boudaya M. S., Smadhi H., Zribi H. et al. Conservative management of postoperative bronchopleural fistulas // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2013. Vol. 146, № 3. P. 575–579.
4. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int J Infect Dis. 2020;91:264–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
5. Голубев, А. Г. Теория и практика старения в условиях пандемии COVID-19 / А. Г. Голубев, А. В. Сидоренко // Успехи геронтологии. –2020. – Т. 33, № 2. – С. 397–408, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 497–506.]
6. Uddin M., Mustafa F., Rizvi T.A. et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. Viruses. 2020; 12 (5): 526. DOI: 10.3390/v12050526.
7. Ashour H.M., Elkhatib W.F., Rahman M. et al. Insights into the recent 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 in light of past human coronavirus outbreaks. Pathogens. 2020; 9 (3): 1–15. DOI: 10.3390/pathogens9030186.
8. Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia [Text] / M. L. Sun [et al.] // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2020. – Vol. 12, № 43 (3). – 219–222

9. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020 Jun. – Vol. 20, N 6. – P. 363–374.

10. Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China / Q. Ye [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020 Apr

11. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020;395(10235):1517-20. doi:10.1016/S0140-6736(20)30920-X

12. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клин. фармакология и терапия.* 2020;29(2):21-9 [Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = ClinPharmacol Ther.* 2020;29(2):21-9 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29

13. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

14. Yip MS, Leung NH, Cheung CY, Li PH, Lee HH, Daëron M, et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virol J.* 2014;11:82. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-82>

15. Jaume M, Yip MS, Cheung CY, Leung HL, Li PH, Kien F, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J Virol.* 2011;85(20):10582–97. <https://doi.org/10.1128/JVI.00671-11>

16. Malavolta M., Giacconi R., Brunetti D., Provinciali M., Maggi F. Exploring the relevance of senotherapeutics for the current SARS-CoV-2 emergency and similar future global health threats // *Cells.* 2020. V. 9. №4. P. 909. <https://doi.org/10.3390/cells9040909>

17. Skalny A. V., Rink L., Ajsuvakova O. P., Aschner M., Gritsenko V. A., Alekseenko S. I., ... Tsatsakis A. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives

for COVID-19 // International Journal of Molecular Medicine. 2020. V. 46. №1. P. 17-26. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>

18. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

19. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 6. doi: 10.1001/jama.2020.5394.

20. Iba T., Levy J.H., Levi M., Connors J.M., Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Crit Care Med* 2020; <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004458>.

21. Marchandot B., Sattler L., Jesel L., Matsushita K., Schini-Kerth V., Grunebaum L., Morel O. COVID-19 related coagulopathy: a distinct entity? *J Clin Med* 2020; 9(6): E1651, <https://doi.org/10.3390/jcm9061651>

22. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (8): 1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888

23. Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E. et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1752–1755. DOI: 10.1111/jth.14828.

**ОХУНОВ А. О.
БОБОКУЛОВА Ш. А.**

**ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ГНОЙНО-
ДЕСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
SARS-COV-2**

(Методические рекомендации)

Бош мухаррир **О. Козлова**
Бадий мухаррир **Ж. Хамдамов**
Компьютерда саҳифаловчи **Ф. Абдусатторов**

NASH.lits. AA № 8798
«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» МЧЖ
Toshkent shahri, Olmazor tumani, Shifokorlar, 21



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

Объем – 1,18 п.л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Заказ № 1176-2021.
Отпечатано «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» МЧЖ
100109. Ул. Шифокорлар 21, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716