

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»**

**Кафедра внутренних болезней №3
с курсом функциональной диагностики**

Автор:

Ю.О.Пашевич ассистент

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
для проведения практического занятия
по учебной дисциплине «Внутренние болезни и поликлиническая терапия»
для студентов
4 курса медико-диагностического факультета,
обучающихся по специальности
1- 79 01 04 «Медико-диагностическое дело»

Тема 13: Остеоартрит. Подагра

Время: 6 часов

Утверждены на заседании кафедры внутренних болезней №3 с курсом
функциональной диагностики
(протокол № 5 от 17.05.2024)

2024г.

УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ, МОТИВАЦИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Учебная цель:

формирование специализированной компетенции для применения знаний об этиологии, патогенезе, клинической картине, методах диагностики и лечения, медицинской профилактики наиболее часто встречающихся заболеваний внутренних органов, для проведения лабораторных и инструментальных исследований, интерпретации результатов и взаимодействия с врачами-специалистами.

Воспитательная цель:

- развить свой ценностно-личностный, духовный потенциал;
- сформировать качества патриота и гражданина, готового к активному участию в экономической, производственной, социально-культурной и общественной жизни страны;
- осознать социальную значимость своей будущей профессиональной деятельности;
- научиться соблюдать учебную и трудовую дисциплину, нормы медицинской этики и деонтологии.

Задачи:

В результате проведения учебного занятия студент должен

знать:

- этиологию, патогенез, клиническую картину, методы диагностики, дифференциальную диагностику острого и хронического пиелонефрита;
- принципы клинического применения основных фармакологических препаратов при лечении острого и хронического пиелонефрита, понятие об антибиотикотерапии и антибиотикорезистентности;
- диагностику и методику оказания медицинской помощи при неотложных состояниях;
- инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи;

уметь:

- составлять план лабораторного и инструментального обследования пациента;
- интерпретировать результаты лабораторно-инструментального обследования пациента;
- самостоятельно установить клинический диагноз заболеваний внутренних органов с его обоснованием и проведением дифференциальной диагностики;
- оказывать медицинскую помощь при неотложных состояниях;
- предупреждать и распознавать инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи;
- коммуницировать с пациентами и медицинским персоналом, в соответствие с нормами этики и деонтологии, а так же осуществлять свою учебную и рабочую деятельность в соответствие с этими нормами;

владеть:

- навыками оказания неотложной медицинской помощи при заболеваниях внутренних органов;
- навыками интерпретации электрокардиограммы, основами интерпретации прочих инструментальных методов диагностики внутренних органов;
- навыками коммуникации с пациентами и медицинским персоналом, в соответствии с нормами этики и деонтологии, а так же осуществлять свою учебную и рабочую деятельность в соответствии с этими нормами;
- навыками предупреждения распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Мотивация для усвоения темы:

Среди заболеваний, с которыми сталкивается врач, немалый удельный вес составляют болезни почек. Почки поражаются и при ряде других заболеваний, прежде всего системных, когда своевременное выявление и правильное понимание сущности обнаруживаемой нефропатии имеет важное практическое значение. Не редкость - возникновение нефропатии при различных лекарственных реакциях, особенно в связи с распространенной полипрагмазией. Многие болезни почек встречаются у лиц молодого и среднего возраста, поэтому диагностика, лечение и профилактика болезней почек становится не только медицинской, но и социальной проблемой.

МАТЕРИАЛЬНОЕ ОСНАЩЕНИЕ

Результаты лабораторных анализов, набор ЭКГ, рентгенограмм, учебных таблиц, ситуационных задач по теме, тесты по теме занятия, как в электронном так и в бумажном виде, телевизор.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН

1. «Медицинская и биологическая физика»:
 - медицинские приборы и аппаратура, используемые в терапии.
2. «Медицинская химия»:
 - растворы лекарственных средств.
3. «Биоорганическая химия»:
 - изотонические растворы.
4. «Биологическая химия»:
 - биохимические процессы в органах и тканях.
5. «Латинский язык»:
 - латинские словообразовательные элементы и терминология.
6. «Анатомия человека»:
 - строение тела человека, составляющих его систем, органов, тканей;
 - половые и возрастные особенности организма человека.
7. «Гистология, цитология, эмбриология»:
 - методы гистологических и цитологических исследований;
 - кровь и лимфа;
 - рыхлая соединительная ткань;

- эпителиальные ткани;
 - органы кроветворения и иммунной защиты (центральные и периферические), их строение;
 - иммуногенез.
8. «Первая помощь»:
- навыки оказания первой помощи при неотложных состояниях.
9. «Нормальная физиология»:
- основные физиологические функции органов и систем организма человека.
10. «Профессиональная коммуникация в медицине»:
- нормы медицинской этики и деонтологии.
11. «Микробиология, вирусология, иммунология»:
- бактериальные и иммунологические методы диагностики инфекций. Микробиологические основы химиотерапии и антисептики.
12. «Общая гигиена»:
- основные мероприятия по обеспечению микроклимата, гигиенического ухода и питания пациентов.
13. «Пропедевтика внутренних болезней»:
- причины возникновения и механизмы развития основных патологических процессов в организме;
 - методы общеклинического обследования пациента;
 - основные лабораторно-инструментальные методы обследования пациента;
 - этиология и патогенез основных синдромов и заболеваний внутренних органов;
 - основные клинические симптомы заболеваний внутренних органов, протекающих в типичной форме, методика их выявления и оценки;
 - симптоматология и основные принципы оказания медицинской помощи при неотложных состояниях (стенокардия, отек легких, анафилактический шок, приступ бронхиальной астмы и др.).
14. «Патологическая физиология»:
- общее учение о болезни;
 - понятия и категории патологии;
 - классификация и номенклатура болезней;
 - роль причин и условий в развитии болезни;
 - общий патогенез;
 - общие закономерности и механизмы развития болезни;
 - процессы выздоровления и умирания;
 - типовые патологические процессы;
 - общие закономерности возникновения и механизмы развития;
 - этиология, патогенез, важнейшие проявления, механизмы

компенсации структурно-функциональных нарушений, исходы типовых расстройств органов и систем, принципы диагностики, терапии и профилактики.

15. «Фармакология»:

- общие принципы фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств;
- факторы, определяющие терапевтическую эффективность, побочное действие, аллергенность и токсичность лекарственных средств;
- управление эффектами лекарственных средств на основе фармакокинетических и фармакодинамических принципов;
- индивидуальная стратегия фармакотерапии;
- основные средства лекарственной терапии различных патологических процессов и наиболее распространенных болезней;
- фармакологические средства защиты организма человека от различных видов биологической агрессии и паразитирования;
- основные виды и способы диагностики с применением современных фармакологических средств;
- общие принципы лечения неотложных состояний и отравлений.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

1. Подагра: определение, эпидемиология, этиология, предрасполагающие факторы, патогенез, классификация, основные клинические синдромы, принципы диагностики и лечения.
2. Острый приступ подагры: провоцирующие факторы, особенности клинической картины. Купирование острого приступа подагры.
3. Остеоартрит: определение, эпидемиология, этиология, предрасполагающие факторы, патогенез, классификация, основные клинические синдромы, принципы диагностики и лечения.
4. Первичная и вторичная профилактика подагры и остеоартрита, прогноз.

ХОД ЗАНЯТИЯ

Теоретическая часть

ПОДАГРА

Гиперурикемия - экзогенное и/или эндогенное повышение уровня мочевой кислоты более 360 мкмоль/л.

Выявление гиперурикемии недостаточно для установления диагноза, так как лишь небольшая часть пациентов с гиперурикемией страдают подагрой, и для подтверждения диагноза требуется обнаружение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости.

Подагра - заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена,

характеризуемое повышением содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемией) и отложением кристаллов моноурата натрия в суставных и(или) околосуставных тканях, почках и других органах [1].

Подагра - системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением, у пациентов с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и(или) генетическими факторами [2].

Ранее за гиперурикемию принимали уровень мочевой кислоты >420 мкмоль/л, основываясь на точке супернасыщения сыворотки уратами, при которой начинают образовываться кристаллы моноурата натрия. В настоящее время все национальные общества ревматологов, Европейская антиревматическая лига и Американский ревматологический колледж рекомендуют считать гиперурикемией уровень мочевой кислоты >360 мкмоль/л (6 мг/дл). Это основано на исследованиях, продемонстрировавших 4-кратный рост риска развития подагры у мужчин и 17 - кратный - у женщин при уровне мочевой кислоты в сыворотке крови выше указанных значений [1].

Выявления гиперурикемии недостаточно для установления диагноза, так как лишь 10% пациентов с гиперурикемией страдают подагрой, и для подтверждения диагноза требуется обнаружение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости.

По данным эпидемиологических исследований, в норме концентрация мочевой кислоты в крови у мужчин не превышает 0,42 ммоль/л, у женщин - 0,36 ммоль/л. Распространенность гиперурикемии в популяции колеблется от 4 до 12% с существенной тенденцией к увеличению с возрастом. Подагрой страдают от 0,1 до 1% населения. Большинство больных (80-90%) - люди среднего или старшего возраста с предшествующей (в течение 20-30 лет) бессимптомной гиперурикемией. Мужчины болеют подагрой в 20 раз чаще чем женщины. До менопаузы женщины заболевают редко, возможно, за счет воздействия эстрогенов на экскрецию мочевой кислоты. Редко наблюдают острый приступ подагры у подростков [2].

Этиология

Облигатным фактором риска развития подагры считают стойкую гиперурикемию, т.е. повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

Накопление избыточного количества мочевой кислоты в крови может быть обусловлено либо ее высокой продукцией (повышен синтез эндогенных пуринов), либо низкой экскрецией, чаще - сочетанием этих механизмов. Различают первичную и вторичную подагру. К вторичной относят подагру, развившуюся при назначении различных ЛС. Причины гиперурикемии:

- ожирение;
- АГ;
- ЛС;
- генетические дефекты, приводящие к гиперпродукции или гипоекскреции уратов;
- другие сопутствующие болезни;
- алкоголизм [1].

В настоящее время термин «вторичная подагра» используют лишь для обозначения индуцированной ЛС или посттрансплантационной подагры.

Первичная гиперпродукция. Связана с дефектами ферментативной системы синтеза мочевой кислоты. К настоящему времени выявлены два таких дефекта: недостаточность гипоксантингуанинфосфорибозил-трансферазы и повышение активности рибозофосфатпирофосфокиназы. Эти ферменты контролируются генами, сцепленными с X-хромосомой, поэтому первичная гиперпродукция возникает только у лиц мужского пола. При поступлении в организм с пищей избыточного количества субстратов для образования пуринов начинается гиперпродукция мочевой кислоты.

Вторичная гиперпродукция. Обусловлена повышенным распадом клеток при гемобластозах, парапротеинемиях, хроническом гемолизе, противоопухолевой химиотерапии: она также характерна для злоупотребляющих алкоголем.

Гиперурикемия часто сопутствует псориазу, хотя клинические проявления подагры при этом развиваются редко [1].

Снижение экскреции мочевой кислоты

В норме около 60-70% мочевой кислоты выводится почками, остальное - кишечником и кожей. Экскреция уратов почками включает 4 этапа:

- фильтрацию в клубочках;
- реабсорбцию 95% профильтрованной мочевой кислоты;
- секрецию в проксимальных канальцах;
- повторную реабсорбцию 40-44% мочевой кислоты [1].

В итоге с мочой выводится только 8-12% первоначально профильтрованной мочевой кислоты, что составляет 400-600 мг/сут. Нарушения экскреции связаны прежде всего с нарушением работы уратных транспортеров и мутаций в кодирующих их генах. Они также могут быть индуцированы кристаллизацией уратов в почках на фоне повышения их выделения (>800 мг/сут) при первичной гиперпродукции мочевой кислоты. В этих случаях развивается уратный тубулоинтерстициальный нефрит. Уменьшение почечной экскреции уратов наблюдается также под действием диуретиков, алкоголя, малых доз ацетилсалициловой кислоты, варфарина, аминофиллина, диазепама, дифенгидрамина (Димедрола*), допамина, цианокобаламина и аскорбиновой кислоты, свинца. Известны эпидемические вспышки «свинцовой подагры», вызванные интоксикацией металлом при использовании свинцовых красок, употреблении суррогатов алкоголя, содержащих этот элемент, и др [1].

В суставах во время острого подагрического приступа кристаллы моноуратов натрия выявляют в виде микротофусов. Тофусы в тканях представляют собой отложения кристаллов моноурата натрия, окруженные гранулематозной тканью, в составе которой находятся многоядерные гигантские клетки. В отдельных случаях тофусы могут кальцинироваться.

Камни в мочевыводящих путях по составу чаще бывают уратами, но в 10- 12% случаев с примесями оксалата или фосфата кальция. В интерстициальной ткани почек преобладают отложения кристаллов моноурата натрия, а в просвете собирательных трубочек - в виде мочевой кислоты. Возможны атрофические изменения в канальцах

почек, отложение липофусцина в эпителии канальцев [2].

Клиническая картина

Клиническая картина подагры складывается из поражения суставов, образования тофусов и поражения почек (интерстициального нефрита и нефроли - тиаза). Часто выявляют ожирение, гиперлипидемию, нарушения углеводного обмена, АГ и ИБС [1].

Асимптоматическая гиперурикемия - это состояние, характеризующееся повышенным содержанием мочевой кислоты в крови при отсутствии клинических признаков отложения кристаллов (т.е. без артрита, тофусов, поражения почек).

Острый подагрический артрит

Типичная клиническая картина представлена внезапно возникшим артритом с выраженными болями в суставах. Заболевание провоцируется травмой, физической нагрузкой, посещением сауны, эмоциональным стрессом, изменением диеты (как перееданием, так и голоданием), употреблением алкогольных напитков, кровотечением, инфекцией, хирургическими вмешательствами, применением лекарств (наиболее часто тиазидных диуретиков, химиотерапевтических противоопухолевых средств). Обычно происходит поражение одного сустава нижних конечностей, причем у 80% больных вовлечен I плюснефаланговый сустав. Реже отмечают воспаление коленных и локтевых суставов. Дистальные межфаланговые суставы кистей поражаются чаще на фоне существующего ОА. Тазобедренные суставы обычно не поражаются. Чаще подагрические атаки возникают ночью и протекают с быстрым нарастанием эритемы и температуры вокруг сустава, его отеком и болезненностью. Воспаление может перейти и на окружающие мягкие ткани, формируя клиническую картину воспаления подкожной клетчатки или флебита. Тяжелые случаи сопровождаются повышением температуры тела. Обычно приступ продолжается несколько дней, реже - недель. После приступа деформаций сустава не возникает. Однако по мере прогрессирования болезни при частых артритах и образовании тофусов суставы в основном деформируются. Описанные особенности подагрической атаки специфичны и важны для постановки правильного диагноза [1].

Межприступный период

Наступает после окончания приступа и длится до следующей острой атаки. У 60% пациентов повторные приступы наступают в течение 1 -го года заболевания. В типичных случаях в межприступный период у пациентов нет жалоб, но если больной не получает антигиперурикемической терапии, каждая последующая атака протекает тяжелее, межприступный период укорачивается. У некоторых пациентов быстро, практически без ремиссий, развивается хронический подагрический артрит, чаще на фоне почечной недостаточности [1].

Хронический подагрический артрит

Хронический подагрический артрит (хроническая тофусная подагра) возникает при отсутствии лечения. Он характеризуется образованием тофусов - скоплений кристаллов моноурата натрия, окруженных воспалительными клетками и фиброзными массами. Тофусы - плотные, подвижные образования беловато-желтого цвета, из которых при изъязвлении выделяется мелопо-добное содержимое.

Локализация тофусов: подкожно или внутрикочно в области пальцев кистей и

стоп, коленных суставов, на локтях, ушных раковинах, внутрикостно и внутривисцерально, хотя тофусы могут образовываться практически в любых участках тела и во внутренних органах. У женщин в постменопаузе тофусы нередко располагаются в области узелков Гиббердена. Иногда наблюдается изъязвление кожи над тофусами со спонтанным выделением содержимого в виде пастообразной белой массы [1].

Раннее появление тофусов наблюдается при выраженной гиперурикемии: при некоторых формах ювенильной подагры, у принимающих диуретики женщин пожилого возраста, при миелопролиферативных и некоторых почечных заболеваниях [1].

Поражение почек

Может возникать на любом этапе заболевания и проявляется нефролитиазом и тубулоинтерстициальным нефритом. При нефрите обнаруживают умеренную протеинурию, снижение относительной плотности мочи, развитие АГ и нефролитиаза. В основном нарушаются функции канальцев. В 10% случаев развивается терминальная стадия ХПН. При острой обструктивной мочекаменной нефропатии (блокаде канальцев кристаллами уратов) может развиваться ре-нальный вариант ОПН [1].

Диагностика

Лабораторные и инструментальные исследования

Общий анализ крови. Во время острых приступов обнаруживают лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ.

Биохимический анализ крови. Находят повышенное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, однако во время приступа уровень мочевой кислоты может быть понижен [1].

Исследование экскреции мочевой кислоты. Проводят при подозрении на семейную подагру у молодых пациентов. Определяют объем суточной мочи, pH, концентрацию мочевой кислоты и креатинина в моче и сыворотке крови. В норме выделяется 300-600 мг/сут мочевой кислоты.

Анализ синовиальной жидкости, полученной из пораженного сустава. Обнаруживают увеличение содержания лейкоцитов до $10,0-60,0 \cdot 10^9/\text{л}$ с преобладанием нейтрофилов. Диагностическое значение имеет обнаружение игольчатых кристаллов моноурата натрия, расположенных как вне-, так и внутриклеточно и двоякопреломляющих свет при исследовании с помощью поляризационного микроскопа [1].

Рентгенограмма суставов. Выявляют внутрикостные кистовидные образования различного размера, обусловленные отложением кристаллов моноурата натрия и также представляющие собой тофусы. Образования рентгенонегативные и поэтому получили название «симптом "пробойника"» (рисунок 1). Наблюдаются чаще в поздней стадии болезни, поэтому их диагностическое значение невелико [1].



Рисунок 1 — симптом «пробойника» на рентгенограмме кистей и стоп

В содержимом тофусов обнаруживают кристаллы моноурата натрия. При гистологическом исследовании ткани тофусов не следует фиксировать образцы формалином во избежание растворения кристаллов [1].

Описанные рентгенологические изменения наиболее часто выявляют в суставах стоп (прежде всего в суставах больших пальцев), а также кистей рук.

А. Наличие характерных кристаллов мочевой кислоты в суставной жидкости.

В. Наличие тофусов, содержание кристаллов мочевой кислоты в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопией .

С. Наличие 6 из 12 перечисленных ниже признаков:

- более 1 атаки острого артрита в анамнезе;
- воспаление сустава достигает максимума в 1-й день болезни;
- моноартрит;
- гиперемия кожи над пораженным суставом;
- припухание и боль в I плюснефаланговом суставе;
- одностороннее поражение I плюснефалангового сустава;
- одностороннее поражение суставов стопы;
- подозрение на тофусы;
- гиперурикемия;
- асимметричный отек суставов;
- субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография);
- отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости. Для постановки диагноза критерии А и В являются самостоятельными [1].

Дифференциальная диагностика

Один из вариантов болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция - псевдоподагра, которая получила свое название из-за внешнего сходства с подагрой. Дифференциальная диагностика основана на выявлении кристаллов методом поляризационной микроскопии: кристаллы моноурата натрия игольчатые, обладают свойством двойного лучепреломления. Кристаллы пирофосфата кальция - клинообразной формы, не обладают свойством двойного лучепреломления. Окраска на кальций увеличивает чувствительность поляризационной микроскопии.

В ряде случаев подагра имитирует клиническую картину остеоартрита, ПсА или РА, поэтому исследование синовиальной жидкости с помощью поляризационной микроскопии относят к необходимым элементам дифференциальной диагностики артритов [2].

Лечение

Общие рекомендации

Обучение пациентов:

- устранение факторов риска обострения артрита (снижение массы тела, отказ от приема алкоголя);
- детальная информация о характере клинических проявлений при остром подагрическом артрите и последствиях неконтролируемой гиперурикемии;
- необходимость быстрого купирования острого подагрического артрита (постоянно при себе иметь эффективное НПВП или колхицин);
- информация о побочных эффектах лекарственной терапии.

Диета. Малокалорийная и низкоуглеводная диета с включением полиненасыщенных жирных кислот приводит к снижению уровня мочевой кислоты.

Тактика лечения острого подагрического артрита и осложнений, связанных с гиперурикемией, различна [1].

Лечение острого подагрического артрита

Для купирования острого приступа подагры используют НПВП, колхицин и ГК (локально и системно).

Лечение следует начинать как можно раньше, предпочтительнее в течение 24 ч от начала артрита.

НПВП. При отсутствии противопоказаний средством выбора считают НПВП в полных терапевтических дозах: индометацин (по 25-50 мг 4 раза в день), напроксен (по 500 мг 2 раза в день), диклофенак (по 25-50 мг 4 раза в день), нимесулид (по 100 мг 2 раза в день).

Различий в эффективности НПВП не установлено.

НПВП более эффективны, чем колхицин, у пациентов с длительно текущим острым артритом.

При наличии у пациентов факторов риска ССЗ не рекомендуется применять НПВП из-за увеличения риска сосудистых осложнений.

Колхицин. Применение высоких доз приводит к побочным эффектам (диарее, тошноте), поэтому сегодня практически не используют описанную ранее тактику дозирования колхицина: 0,5-0,6 мг внутрь каждый час до купирования артрита или появления побочных эффектов либо до достижения максимально допустимой суточной дозы (6 мг) либо в 1-й день - 3 мг (по 1 мг 3 раза после приема пищи), во 2й день - 2 мг (по 1 мг утром и вечером), затем по 1 мг/сут. Обычно назначают 2 мг в первый день; далее по 0,5- 1 мг/сут.

Колхицин не следует назначать пациентам с тяжелым поражением почек, ЖКТ, ССС, поскольку увеличивается риск тяжелых побочных эффектов.

Потенциальные показания - неэффективность НПВП или наличие противопоказаний к их назначению.

Для профилактики обострений артрита в начале антигиперурикемической терапии - по 0,5-1,5 мг/сут (пациентам пожилого возраста и с почечной недостаточностью следует назначать минимально эффективную дозу колхицина).

Комбинированная терапия колхицином и НПВП не имеет преимуществ перед монотерапией НПВП.

Внутривенное введение колхицина в настоящее время не применяют из-за крайне тяжелых (вплоть до летальных) реакций.

ГК применяют при противопоказаниях к назначению НПВП и колхицина.

При поражении 1 или 2 суставов (при исключении септического артрита) - внутрисуставное введение триамцинолона (40 мг в крупные суставы, 5 -20 мг - в мелкие), или метилпреднизолона ацепоната (40-80 мг - в крупные суставы, 20-40 мг в мелкие), или бетаметазона (1,5-6,0 мг).

При множественном поражении суставов - системное назначение ГК: преднизолона - по 30 мг внутрь на 5 дней с одномоментной отменой; триамцинолона - по 60 мг внутримышечно.

Канакинумаб. Моноклональное АТ - антагонист ИЛ-1 α . Вводят подкожно при подагрическом статусе - тяжелом обострении подагрического артрита при неэффективности или непереносимости всех других вариантов лечения.

Антигиперурикемическая терапия. Эффективно предотвращает рецидивирование подагрического артрита и развитие осложнений, связанных с неконтролируемой гиперурикемией.

На фоне лечения следует поддерживать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови на уровне <360 мкмоль/л (в особых ситуациях <300 мкмоль/л).

Антигиперурикемическую терапию проводят в течение всей жизни.

Не следует начинать антигиперурикемическую терапию во время острой атаки артрита до полного ее купирования (если приступ артрита развился на фоне приема антигиперурикемических ЛС, лечение следует продолжить).

Необходимо рассмотреть вопрос о возможности использования колхицина или НПВП для профилактики обострения артрита в начале антигиперурикемической терапии.

Эффективность антигиперурикемической терапии определяется нормализацией уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, уменьшением частоты приступов подагры, рассасыванием тофусов, отсутствием прогрессирования уролитиаза.

Аллопуринол. Абсолютные показания к назначению аллопуринола: частые атаки острого подагрического артрита; клинические и рентгенологические признаки хронического подагрического артрита; образование тофусов в мягких тканях и субхондральной кости; сочетание подагры с почечной недостаточностью; нефролитиаз; увеличение уровня мочевой кислоты в крови >780 мкмоль/л у мужчин и >600 мкмоль/л у женщин, больных подагрой; суточная экскреция мочевой кислоты >1100 мг; проведение цитотоксической терапии или рентгенотерапии при лимфопролиферативных опухолях [1].

Рекомендации

Для профилактики острых приступов артрита и тяжелых побочных реакций терапию аллопуринолом начинают с небольшой дозы (100 мг/сут) и постепенно увеличивают до достижения нормоурикемии (под контролем уровня мочевой кислоты каждые 2 нед). При правильном подборе дозы аллопуринола снижение уровня мочевой кислоты должно составлять не более 10% исходного в течение 1 -го месяца [1].

Эффективная доза аллопуринола колеблется в широких пределах (от 100 до 900 мг/сут и более).

Аллопуринол в дозе >300 мг/сут назначают в несколько приемов.

При подборе дозы аллопуринола следует учитывать клиренс креатинина (при снижении его до <30 мл/мин необходимо уменьшить дозу аллопуринола).

При отмене аллопуринола уровень мочевой кислоты возвращается к исходному в течение 3-4 дней.

Лечение аллопуринолом сопряжено с развитием побочных эффектов (в 5% случаев тяжелых), поэтому его следует проводить под строгим контролем.

Фебуксостат в дозе 80-120 мг/сут назначают при подтвержденной неэффективности или непереносимости аллопуринола [2].

Прогноз

Прогноз благоприятен при ранней диагностике и адекватном лечении. Прогностически неблагоприятными факторами считают:

- развитие заболевания у лиц моложе 30 лет;
- стойкую гиперурикемию >0,6 ммоль/л;
- стойкую гиперурикозурию >1100 мг/сут;
- наличие мочекаменной болезни в сочетании с инфекцией мочевыводящих путей;
- нефропатию, особенно при СД и ЛГ [1].

ОСТЕОАРТРИТ

Остеоартрит (ОА) - гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом. В их основе лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. ОА - самое распространенное заболевание суставов, которым страдают более 10% населения Земли. За последние 20 лет число больных ОА увеличилось более чем в 2 раза, что обусловлено в первую очередь увеличением продолжительности жизни и количества людей с избыточной массой тела. При ОА чаще всего поражаются коленные, тазобедренные, мелкие суставы кистей и позвоночник [1].

В настоящее время вместо термина «остеоартроз» нередко используют более адекватный термин «остеоартрит», подчеркивающий важную роль воспаления в развитии и прогрессировании заболевания [1].

Этиология и патогенез

Существует много причин и факторов риска развития ОА. Их условно разделяют на две основные группы [1].

Немодифицируемые: женский пол, дефекты гена коллагена типа II, врожденные заболевания костей и суставов.

Потенциально модифицируемые: избыточная масса тела, дефицит эстрогенов в постменопаузе у женщин, приобретенные заболевания костей и суставов, операции на суставах (например, менискэктомия), избыточная нагрузка на суставы, травмы суставов и некоторые другие.

К факторам риска прогрессирования заболевания относятся: высокий индекс массы тела (ИМТ); наличие синовита; нарушение биомеханики суставов; интенсивные спортивные нагрузки; интенсивная боль в суставах; наличие генерализованного ОА [1].

ОА характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярно -го матрикса всех тканей сустава, возникающих на фоне макро - и микроповреждений, при этом активируются аномальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Первоначально изменения происходят на молекулярном уровне с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т.д.), приводящими к развитию заболевания.

Суставной хрящ - специализированная ткань, покрывающая костные поверхности, обращенные в полость суставов. При ОА нарушаются важнейшие функции хрящевой ткани - адаптация сустава к механической нагрузке путем сжатия хряща при нагрузке и восстановления его формы при прекращении нагрузки, обеспечение движения в суставе с минимальным трением суставных поверхностей.

Хондроциты - клетки, обеспечивающие нормальное течение обменных процессов в хряще за счет регуляции синтеза (анаболизм) и деградации (катаболизм) протеогликанов и других компонентов хрящевого матрикса. В норме эти процессы сбалансированы. Полагают, что в основе патогенеза основных форм ОА лежит нарушение нормального обмена хрящевой ткани с преобладанием катаболических процессов над анаболическими. Хондроциты играют ключевую роль в патогенезе ОА. Функциональная активность этих клеток тонко регулируется большим количеством биологически активных веществ, и сами хондроциты синтезируют медиаторы, принимающие участие в регуляции обмена хрящевой ткани.

Под действием ИЛ-1 хондроциты синтезируют протеолитические ферменты (так называемые матриксные протеиназы), вызывающие деградацию коллагена и протеогликана хряща. Характерная особенность хондроцитов при ОА - избыточная экспрессия ЦОГ 2-го типа (фермента, индуцирующего синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления) и индуцируемой формы синтетазы оксида азота (фермента, регулирующего образование оксида азота, оказывающего токсическое действие на хрящ). Прогрессирующая деградация хряща при ОА связана с нарушением синтеза или действия анаболических медиаторов - инсулиноподобного фактора роста-1 и трансформирующего фактора роста в - хондроцитами.

Старение относится к числу важнейших факторов риска развития и прогрессирования ОА и затрагивает все компоненты сустава: синовиальную оболочку, субхондральную кость, мышечную ткань. Ведущим патологическим механизмом повреждения хондроцитов является окислительный стресс, способствующий старению клеток и повреждению митохондрий. Характерная особенность «стареющих» хондроцитов - снижение способности к репарации, избыточному синтезу катаболических матриксных металлопротеиназ, эпигенетическим нарушениям, проявляющимся в нарушении экспрессии ферментов, участвующих в метилировании и деметилировании ДНК.

Важный механизм развития ОА связан с ожирением, которое не только приводит к увеличению биохимической нагрузки на сустав, но и способствует развитию субклинического (low-grade) системного воспаления, которое связано с гиперпродукцией адипокинов клетками жировой ткани (адипоциты). К адипокинам, представляющим собой провоспалительные цитокины, относятся ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α . Эти цитокины активируют сигнальные молекулы, стимулирующие синтез медиаторов, оказывающих катаболическое действие на хондроциты и деградацию внеклеточного матрикса, опосредованную синтезом матриксных металлопротеиназ. Сходное действие в отношении развития локального воспаления оказывает травматическое поражение суставов.

В целом воспаление относится к фундаментальным патогенетическим механизмам ОА и затрагивает все компоненты сустава [1].

Классификация

Выделяют две основные формы ОА: первичный (идиопатический) и вторичный, возникающий на фоне различных заболеваний (таблица 1) [1].

Т а б л и ц а 1 — Классификация остеоартроза (ОА)

Основная форма ОА	Характер поражения и его причины
Первичный (идиопатический)	Локализованный (поражение <3 суставов): суставы кистей, стоп, коленные, тазобедренные, другие суставы, позвоночник. Генерализованный (поражение >3 суставов): дистальные и проксимальные межфаланговые суставы, крупные суставы. Эрозивный
Вторичный	Посттравматический: врожденные, приобретенные, эндемические заболевания. Метаболические болезни: охроноз, гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Гоше. Эндокринопатии: акромегалия, ГПТ, СД, гипотиреоз. Болезнь отложения кальция (фосфата кальция, гидроксиапатита). Невропатии. Другие заболевания: аваскулярный некроз, РА, болезнь Педжета и др.

С целью выявления возможных противопоказаний к назначению ЛС перед

началом лечения - общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (креатинин, глюкоза, общий билирубин, трансаминазы) [1].

При дифференциальной диагностике в случае наличия синовита выполняют исследование синовиальной жидкости; для ОА характерен «невоспалительный» тип синовиальной жидкости (стерильная, прозрачная или слегка мутная, вязкая, с концентрацией лейкоцитов $<2,0 \cdot 10^9/\text{л}$); обнаружение кристаллов в синовиальной жидкости для ОА нехарактерно [1].

Инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование - наиболее достоверный метод диагностики ОА, который выявляет сужение суставной щели, краевые остеофиты и субхондральный склероз. При подозрении на ОА коленных суставов рентгеновский снимок делают в переднезадней и боковой проекциях в положении стоя, для исследования пателлофemorального сустава - в боковой проекции при сгибании. При подозрении на ОА тазобедренного сустава необходимо проводить рентгенологическое исследование костей таза с захватом обоих тазобедренных суставов. Однако наличия только рентгенологических изменений недостаточно для клинического диагноза ОА [1].

Для определения рентгенологической стадии ОА используют классификацию Келлгрена и Лоуренса (1957):

I стадия - сомнительные рентгенологические признаки;

II стадия - минимальные изменения (небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты);

III стадия - умеренные проявления (умеренное сужение суставной щели, множественные остеофиты);

IV стадия - выраженные изменения (суставная щель практически не прослеживается, грубые остеофиты) [1,2].



Рисунок 2 — стадии развития остеохондроза коленных суставов на рентгенологическом исследовании

Лечение

Физиотерапевтические методы при ОА коленных суставов - холодовые аппликации при наличии воспаления, тепловые процедуры, чрескожная электростимуляция при отсутствии воспаления [1].

Медикаментозная терапия

Парацетамол показан при слабых или умеренных болях в суставах в

минимальной эффективной дозе (максимальная доза - 3 г/сут) Препарат не следует назначать больным с поражениями печени и хроническим алкоголизмом. НПВП показаны при ОА в случае неэффективности парацетамола, а также при наличии признаков воспаления.

При сильной боли в суставах лечение следует начинать с НПВП в минимальной эффективной дозе с учетом риска развития НЛР. Для подавления боли при ОА коленных суставов и суставов кистей, не контролируемой приемом парацетамола, или при противопоказаниях к применению пероральному применению НПВП рекомендуются трансдермальные (локальные) их формы, которые должны использоваться в течение 2 нед с последующим перерывом, поскольку эффективность НПВП при более длительном приеме снижается.

Внутрисуставное введение ГК рекомендуется при ОА коленных суставов с синовитом: 1-2 инъекции в год метилпреднизолона (40 мг) или триамцинолона (20 или 40 мг).

Производные гиалуроната применяют для внутрисуставного введения при ОА коленных суставов для уменьшения боли и улучшения функции сустава. Низко- и высокомолекулярные препараты демонстрируют одинаковую эффективность, которая сохраняется от 60 дней до 12 мес. Через 4 нед после инъекции препараты гиалуроната и ГК одинаково эффективны, но через 5-13 нед эффективность гиалуроната выше, чем ГК. Лечение хорошо переносится, очень редко при введении препаратов боли в суставе могут усиливаться по типу псевдоподагрической атаки.

Препараты, содержащие хондроитина сульфат и глюкозамин или их комбинации, оказывают анальгетическое действие и обладают высокой безопасностью. Хондроитина сульфат применяют по 500 мг 2 раза в сутки или назначают глюкозамина сульфат по 1500 мг/сут в течение 4 -12 нед либо комбинированные препараты, содержащие 500 мг глюкозамина и 400-500 мг хондроитина сульфата.

К другим препаратам, применяемым для лечения всех форм ОА, относится диацереин. Лечение начинают с 50 мг/сут на протяжении 2-4 нед, затем дозу увеличивают до 50 мг 2 раза в сутки длительно. Неомыляемые соединения авокадо и сои применяют по 300 мг 1 раз в сутки длительно [1].

Хирургическое лечение

Эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов показано у больных ОА с выраженными болями, не поддающимися консервативному лечению, при наличии серьезного нарушения функций сустава (до развития значительных деформаций, нестабильности сустава, контрактур и мышечной атрофии). Эндопротезирование суставов приводит к уменьшению боли, улучшению двигательной функции и качества жизни больных. Продолжительность эффекта составляет около 10 лет, частота инфекционных осложнений и повторных операций - 0,2-2,0% ежегодно. Наилучшие результаты эндопротезирования суставов отмечены у больных ОА в возрасте 45-75 лет с массой тела <70 кг [1].

Практическая часть

1. Законспектировать теоретический материал, демонстрируемый

преподавателем;

2. Заполнить схемы и таблицы раздаточного материала;
3. Освоить методику решения задач по теме занятия;
4. Курировать пациента, совместно с преподавателем;
5. Расшифровать рентгенограмму по теме занятия;

Контроль усвоения темы

1. Решение ситуационных задач по индивидуальному заданию;
2. Решение индивидуальных тестовых заданий;
3. Расшифровка контрольной ЭКГ.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ СРС

Время, отведенное на самостоятельную работу, может использоваться студентами на:

- подготовку к лекционным и практическим занятиям;
- подготовку к зачету и экзамену по учебной дисциплине;
- проработку тем (вопросов), вынесенных на самостоятельное изучение;
- изучение тем и проблем, не выносимых на лекции и практические занятия;
- решение ситуационных задач;
- выполнение исследовательских и творческих заданий;
- подготовку тематических докладов, рефератов, презентаций;
- выполнение практических заданий;
- конспектирование учебной литературы;
- оформление информационных и демонстрационных материалов

(стенды, плакаты, графики, таблицы, газеты и пр.);

- составление тематической подборки литературных источников,

интернет источников.

Основные формы организации СРС

- написание и презентация реферата;
- выступление с докладом;
- изучение тем и проблем, не освещенных на лекциях и семинарских занятиях;
- компьютеризированное тестирование;
- изготовление дидактических материалов.

Перечень заданий СРС:

- выполнение тестовых заданий (ЭУМК «Внутренние болезни и

поликлиническая терапия» Режим доступа:

<https://dl.gsmu.by/course/view.php?id=170>);

- выполнение научно-исследовательской работы;

Контроль СРС осуществляется в виде:

- тестирования;
- итогового занятия, коллоквиума в форме устного собеседования, письменной работы, тестирования;
- обсуждения рефератов;

- проверки рефератов;
- оценки устного ответа на вопрос или решения задачи на практических занятиях;
- контрольной работы.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ УСРС

Рекомендуемыми формами организации УСРС являются:

1. написание реферата на заданную тему;
2. подготовка мультимедийной презентации по заданной теме;

Перечень заданий УСРС:

Темы рефератов / мультимедийных презентаций:

1. Рентгеноскопия при патологии желудка. Методика подготовки, проведения. Признаки гастрита, язвы при данных видах обследования.
2. Эндосонография. Методика, показания, противопоказания.
3. НПВС-гастропатия, современный подход к проблеме.
4. Осложнения язвенной болезни, дифференциальная диагностика.
5. Симптоматические язвы: этиология, патогенез, особенности клиники и лечения.

Формы контроля выполнения УСРС:

1. проверка и оценивание реферата по заданной теме;
2. проверка и оценивание мультимедийной презентации по заданной теме;
3. проверка и оценивание правильности решения ситуационных задач.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Внутренние болезни : учеб.-метод. пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 "Лечеб. дело", 1-79 01 04 "Мед.-диагност. дело" / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Гомел. гос. мед. ун-т", Каф. внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП ; Э. Н. Платошкин [и др.]. - Гомель : ГомГМУ, 2023. - 473 с. : ил., табл. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

2. Внутренние болезни. В 2 т. Т. 1 [Электронный ресурс] : учебник / под ред. А. И. Мартынова, Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеева. - 4-е изд., перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 784 с. - Режим доступа: <http://www.garant.ru/infobank/1117849785970472316/> - Дата доступа: 17.05.2024.

3. Внутренние болезни. В 2 т. Т. 2 [Электронный ресурс] : учебник / под ред. А. И. Мартынова, Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеева. - 4-е изд., перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 704 с. - Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970472323.html> - Дата доступа: 17.05.2024.

4. Арсентьева, И. Л. Общий осмотр пациента. Основы лечебного питания : учеб.-метод. пособие / И. Л. Арсентьева, Э. А. Доценко, Н. Л. Арсентьева ; Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. пропедевтики внутренних болезней. - Минск : БГМУ, 2021. - 20, [2] с.

5. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани : учеб. -метод. пособие / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. пропедевтики внутренних болезней ; М. Н. Антонович [и др.]. - Минск : БГМУ, 2023. - 26, [3] с.

6. Внутренние болезни и поликлиническая терапия : пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 02 «Педиатрия» и 1-79 01 04 «Мед.-диагност. дело» / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», 2-я каф. внутренних болезней ; В. Н. Волков [и др.]. - Гродно : ГрГМУ, 2020. - 419 с. : ил., табл. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

7. Дополнительные методы исследования в клинике внутренних болезней: практикум: учебно-методическое пособие [Электронный ресурс] / Э. А. Доценко [и др.]. - Минск : БГМУ, 2021. - 156 с. - Режим доступа: <http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/32900> - Дата доступа: 17.05.2024.

8. Друян, Л. И. Медицинская терминология в пропедевтике внутренних болезней : учеб.-метод. пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 «Лечеб. дело», 1-79 01 04 «Мед.-диагност. дело» / Л. И. Друян, А. Л. Калинин ; УО «Гомел. гос. мед. ун -т», Каф. пропедевтики внутренних болезней. - Гомель : ГомГМУ, 2021. - 203 с. : ил., табл., схемы. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

9. Клинические синдромы при заболеваниях органов кровообращения : учеб.-метод. пособие / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. пропедевтики внутренних болезней ; Э. А. Доценко [и др.]. - Минск : БГМУ, 2023. - 34, [3] с.

10. Корнелюк, Д. Г. Внутренние болезни, поликлиническая терапия и военно - полевая терапия [Электронный ресурс]: учеб.-метод. рек. для студентов, обучающихся по спец. 1-79 01 04 «Мед.-диагност. дело» / Д. Г. Корнелюк, Г. М. Варнакова ; УО «Гродн. гос. мед. ун-т», 2-я каф. внутренних болезней. - Электрон. текстовые дан. и прогр. (объем 2,21 Мб). - Гродно : ГрГМУ, 2020. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

11. Корнелюк, Д. Г. Первая помощь : пособие для студентов учреждений высш. образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 "Лечеб. дело", 1-79 01 04 "Мед.-диагност. дело", 1-79 01 05 "Мед.-психол. дело" / Д. Г. Корнелюк, Т. Г. Лакотко ; УО "Гродн. гос. мед. ун-т", 2-я каф. внутренних болезней. - Гродно : ГрГМУ, 2022. - 166 с. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

12. Копать, Т. Т. Симптоматология, диагностика, принципы лечения острых и хронических гломерулонефритов, пиелонефритов, хронической болезни почек : учеб. -метод. пособие / Т. Т. Копать, И. М. Змачинская ; Белорус. гос. мед. н-т, Каф. пропедевтики внутренних болезней. - Минск : БГМУ, 2023. - 28, [2] с.

13. Медицинская реабилитация : учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по специальностям «Лечеб. дело», «Мед.-диагност. дело» / В. Я. Латышева [и др.]. - Минск : Вышэйшая школа, 2020. - 350, [1] с.

14. Нечаев, В. М. Диагностика терапевтических заболеваний : учебник [Электронный ресурс] / В. М. Нечаев, И. И. Кулешова, Л. С. Фролькис. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 608 с. - Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970473382.html> - Дата доступа: 17.05.2024.

15. Пульмонология : нац. рук. : краткое изд. / под ред. А. Г. Чучалина ; подгот. под эгидой Рос. респиратор. о-ва и АСМОК. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 767 с., [12] цв. вкл. л. : фот., табл. - (Национальные руководства).

16. Симптоматология, диагностика, принципы лечения и профилактики ревматоидного артрита, реактивных артритов и остеоартритов : учеб. -метод. пособие / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. пропедевтики внутренних болезней ; Г. М. Хвашевская [и др.]. - Минск : БГМУ, 2022. - 29, [2] с.

17. Сирош, О. П. Схема написания учебной истории болезни : метод. рек. / О. П. Сирош ; Белорус. гос. мед. ун-т, 2-я каф. внутренних болезней. - Минск : БГМУ, 2021. - 9, [2] с.

18. Сурмач, М. Ю. Порядок проведения экспертизы временной нетрудоспособности [Электронный ресурс] : пособие для студентов, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 «Лечеб. дело», 1-79 01 02 «Педиатрия», 1-79 01 04 «Мед.-диагност. дело», 1-79 01 05 «Мед.-психол. дело», 1-79 01 06 «Сестр. дело», для магистрантов, аспирантов / М. Ю. Сурмач, Е. В. Головкова ; УО «Гродн. гос. мед. ун - т», Каф. общественного здоровья и здравоохранения. - Электрон. текстовые дан. и прогр. (объем 3,34 Мб). - Гродно: ГрГМУ, 2020. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

19. Физикальные методы исследования : практикум / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. пропедевтики внутренних болезней ; Э. А. Доценко [и др.]. - 2-е изд., перераб. - Минск : БГМУ, 2022. - 154 с.

20. Формирование коммуникативных навыков у медицинских работников с высшим и средним специальным медицинским образованием : пособие / под ред. Е. М. Русаковой ; Е. М. Русакова [и др.]. - Минск : Альфа-книга, 2022. - 75 с.

21. Чучалин, А. Г. Пульмонология [Электронный ресурс] / под ред. Чучалина А. Г. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 768 с. - Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970453230.html> - Дата доступа: 17.05.2024.