

Министерство здравоохранения республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

Кафедра патологической физиологии
Обсуждено на заседании кафедры
Протокол № 7 от 30.08.2017 г.

МЕТОДИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА
для проведения занятия со студентами
III курса лечебного факультета по патологической физиологии

ВВЕДЕНИЕ В УЧЕБНУЮ ДИСЦИПЛИНУ
«ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ».
ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ.
ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ
Время 3 ак. часа

Актуальность темы: патологическая физиология выясняет причины и условия заболевания, механизмы его развития. Научное, как и практическое решение любого реального явления или процесса сводится к решению трех взаимосвязанных вопросов: «Почему возникает та или иная болезнь или патологический процесс?» Это первый вопрос, который возникает у врача при встрече с болезнью. Найти причину необходимо для правильного подхода к профилактике и лечению болезни. Далее перед врачом встает второй вопрос: «Каков механизм действия причины заболевания или патологического процесса, как она функционирует в определенных условиях?» Если этиология отвечает на вопрос «почему возникла болезнь», то раздел патофизиологии, отвечающий на вопрос «как развивается болезнь», носит название общий патогенез. Третий вопрос: «Что получается в итоге действия причины, каков ее результат, т.е. в чем состоит конкретное выражение болезни (процесса): выздоровление, затягивание болезни или гибель организма, как возможные исходы болезни?»

Учебные цели занятия: изучить предмет и задачи патологической физиологии, основные понятия общей нозологии и их характеристику.

Воспитательные цели: формирование научного мировоззрения и теоретической базы будущих специалистов на основе фундаментальных знаний и новейших достижений патологической физиологии.

Задачи занятия:

1. Знать определение понятия «патологическая физиология», предмет, задачи и методы ее изучения, значение для медицины.
2. Уметь определять понятие «болезнь» и «патологический процесс».
3. Иметь представление о вкладе отечественных и зарубежных ученых в развитие патологической физиологии.
4. Знать механизмы возникновения и развития болезни.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Патофизиология: предмет, содержание, задачи и методы. Понятие о клинической патологической физиологии.
2. Основные понятия общей нозологии. Двойственная природа болезни.
3. Типовые патологические процессы: их характерные признаки и клиническое значение.
4. Роль и место этиологического фактора в патогенезе заболеваний. Критический анализ концепций общей нозологии.
5. Общий патогенез: определение понятия, роль повреждения в патогенезе, виды повреждений, проявление повреждения на разных уровнях организма.
6. Причинно-следственные связи в патогенезе; понятия о ведущем звене патогенеза и «порочных кругах».
7. Виды и механизмы саногенеза, их роль в развитии болезни. Явления декомпенсации.
8. Этиотропный и патогенетический принципы терапии болезней.

Расчет учебного времени

Общее время занятия 3 ак. часа

№ п/п	Содержание	Расчет учебного времени
1.	Вступление. Мотивационная характеристика темы	3 минуты
2.	Письменный контроль студентов по вопросам темы занятия	15 минут
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	60 минут
4.	Самостоятельная работа студентов	15 минут
5.	Решение ситуационных задач	20 минут

6.	Подведение итогов занятия	5 минут
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательные материалы по теме:

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ – РАЗДЕЛ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

- изучает и описывает конкретные причины и механизмы, общие закономерности возникновения, развития и завершения болезней, патологических процессов, состояний и реакций;
- формулирует принципы и методы их выявления (диагностики), лечения и профилактики;
- разрабатывает учение о болезни и больном организме, а также – теоретические положения медицины и биологии.

Методы патофизиологии

В патофизиологии и как в учебной дисциплине, и как в научной специальности, применяется большое число методов: моделирование, теоретический анализ, клинические исследования, методы других медико-биологических дисциплин (биохимические, морфологические, биофизические, статистические и др.). В совокупности, указанные виды методов позволяют получить объективную информацию об этиологии, патогенезе и проявлениях патологических процессов и болезней у каждого конкретного пациента, а также в условиях эксперимента.

Научные факты и положения, полученные с помощью различных методов, являются основой для разработки частных и общих концепций, а также теорий развития патологии у человека. Результаты этих разработок учитывают и используют при решении актуальных фундаментальных и прикладных проблем медицины и биологии.

Моделирование — основной метод патофизиологии

Основным методом патофизиологии и как науки и как учебной дисциплины, является моделирование болезней, патологических процессов, состояний и реакций, а также пациента в целом.

Метод моделирования включает множество его разновидностей как на физических (материальных) объектах, так и формализованного (виртуального), рис. 1–1.

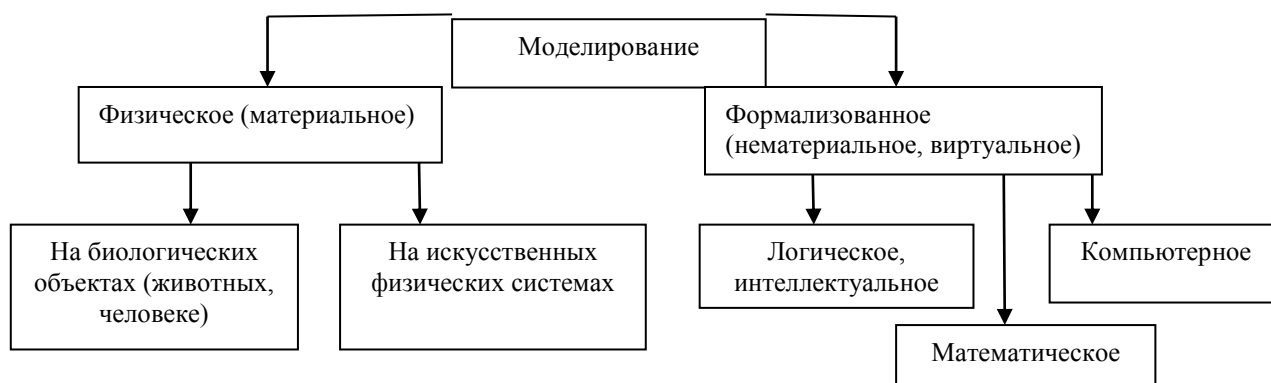


Рис. 1–1. Виды моделирования в патофизиологии.

Моделирование на физических объектах (материальное)

Модели патологических процессов, состояний, реакций и болезней, воспроизводимых на животных, используются для изучения этиологии и патогенеза заболеваний человека, разработки методов диагностики, лечения и профилактики.

Эксперимент на животных ставят при строго обоснованной необходимости его проведения; с использованием оптимального биологического вида, а также количества животных; с применением (там, где это не противоречит самой цели моделирования) обезболивающих средств. Моделирование патологических процессов человека на животных имеет ряд недостатков, обусловленных существенными видовыми различиями процессов жизнедеятельности у животных и человека, а также весьма важной ролью социальных факторов в возникновении, развитии и исходах болезней человека.

Моделирование патологии человека с использованием искусственных физических систем (искусственных сердца, почки, крови, аппаратов вентиляции лёгких, искусственного кровообращения и др.) также применяют для решения отдельных вопросов патофизиологии.

Моделирование формализованное (виртуальное)

Нематериальное – формализованное, виртуальное моделирование болезней, патологических процессов, состояний и реакций получило широкое распространение в патофизиологии (моделирование логическое, интеллектуальное, математическое, компьютерное). Формализованное моделирование применяют при логическом моделировании в процессе обучения будущих специалистов.

Логическое моделирование болезней и патологических процессов, а также самого пациента с последующим фактическим подтверждением сделанных допущений широко применяется в клинической и научной практике.

Формирование у обучающихся основ врачебного мышления достигается в процессе проведения ими патофизиологического анализа конкретных экспериментальных или клинических данных, при решении профессиональных врачебных задач (ситуаций) на занятиях. Это имитирует поведение врача, моделирующего болезнь и пациента в целом, разрабатывающего методы диагностики болезни, а также стратегию и конкретные схемы лечения пациента. Патофизиологический анализ фактических данных и формулирование заключения по результатам оценки реальных сведений о патологическом процессе и больном организме являются вариантом интеллектуального моделирования при решении врачом его профессиональных задач.

Компьютерное моделирование (например, патологических процессов или эффектов лечебных мероприятий) часто проводят с помощью современных вычислительных машин и программ.

Методы клинического исследования

Наличие современных приборов и новейших технологий исследования позволяет проводить у больного человека целенаправленное изучение динамики состояния различных органов и их систем, структурных изменений в них, биохимических и электрофизиологических показателей жизнедеятельности организма в целом. Обязательными условиями выполнения таких исследований являются их безвредность для пациента и аргументированная необходимость проведения. В настоящее время многие манипуляции у пациентов проводят неинвазивными методами.

Полученные при непосредственном исследовании пациента данные позволяют:

1. провести точную диагностику заболевания;
2. оценить эффективность (или неэффективность) лечения;
3. исследовать особенности и закономерности возникновения, развития и исходов заболевания у человека;
4. дают материал для научного объяснения этиологии и патогенеза болезней и патологических процессов.

Метод теоретического анализа

Теоретический анализ и разработка на этой основе научных представлений, концепций, гипотез и теорий, связанных с решением фундаментальных и прикладных проблем медицины и биологии – важнейший метод патофизиологии. Итогом такой работы

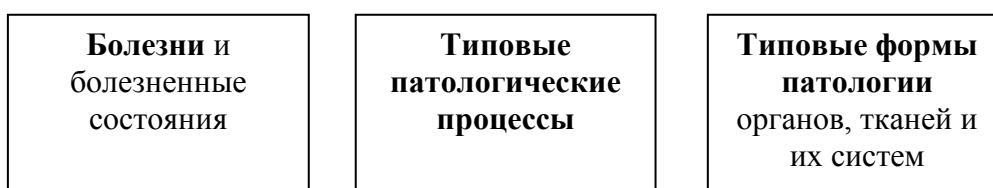
является формулирование системы обоснованных представлений о причинах и механизмах возникновения, развития и завершения болезней, болезненных состояний и патологических процессов, о принципах и методах их выявления, лечения и профилактики, теоретических положений медицины и биологии.

Врачебное мышление

Врачебное мышление является одной из наиболее тонких и трудных разновидностей моделирования в медицине: интеллектуального моделирования пациента и его болезни. Осмотрев и выслушав больного человека, изучив результаты различных исследований (биохимических, электрофизиологических, функциональных и пр.), врач создаёт модель пациента и его заболевания. С учётом этого он моделирует схему дальнейшего диагностического поиска, методы (стратегию, алгоритм) лечения и профилактики заболевания у конкретного пациента.

Предмет патофизиологии

Предмет (объект) изучения патофизиологии включает три компонента:



Разделы патофизиологии

Патофизиология включает три основных раздела:

общую нозологию,

учение о типовых патологических процессах,

учение о типовых формах патологии тканей, органов и их физиологических систем.

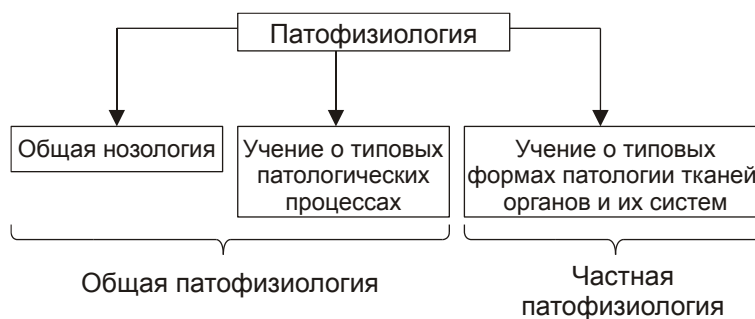


Рис. 1–2. Разделы патофизиологии.

Общая нозология

В рамках общей нозологии разрабатывают три важных категории учений (теоретических концепций, рис. 1–3).



Рис. 1–3. Разделы общей нозологии.

Собственно нозология — учение о болезни в строгом, узком смысле этого термина или частная нозология.

Общая этиология — учение о причинах и условиях возникновения патологических процессов, состояний, реакций, болезней, о принципах их этиотропного лечения и профилактики.

Общий патогенез — учение о механизмах развития и завершения патологических процессов, состояний, реакций и болезней, о принципах их патогенетической терапии и профилактики.

Ключевые понятия общей патологии:

НОЗОЛОГИЯ — учение о болезни.

НОРМА — совокупность различных свойств организма, выражающих оптимальную реализацию в данном индивиде видового генотипа.

ЗДОРОВЬЕ — состояние полного физического, духовного и социального благополучия организма, допускающее наиболее полноценное его участие в различных видах общественной трудовой деятельности, а не только отсутствие болезней и физических дефектов.

БОЛЕЗНЬ — качественно новое по отношению к здоровью состояние организма, возникающее при нарушении генетической программы или действии болезнетворных факторов среды, характеризующееся нарушением молекулярной структуры и обменных процессов, ослаблением компенсаторных и защитно-приспособительных возможностей организма, нарушением адаптации и ограничением трудовой и социально полезной активности. Материальную основу болезни составляет патологический процесс.

В Международной классификации болезней (МКБ) применены следующие критерии:

- **причина** (наследственные, инфекционные, постинтоксикационные болезни и др.);
- **главное звено патогенеза** болезни (дистрофия, артериальная гипертензия, иммунопатологическое состояние, эндокринопатия и т.д.);
- **основная локализация болезни** (болезни системы крови, органов дыхания, сердца, глаз, почек, кожи, печени и т.д.);
- **возраст пациента** (болезни новорождённых, детские болезни, болезни пожилого и старческого возраста);
- **основной принцип лечения** (хирургические, терапевтические болезни).

По темпу развития болезней различают:

молниеносные — неск. мин. — неск. час.

стрейшие — до 4 дней,

острые — около 5-14 дней,

подострые — 15-40 дней и

хронические, длящиеся месяцы и годы.

В развитии болезни можно различить 4 стадии:

1. Начало болезни — латентный (**инкубационный**) период. Длится от момента воздействия на организм болезнетворного агента до появления первых признаков заболевания. В этот период включаются многочисленные защитные реакции, направленные на удаление причины заболевания и компенсацию произведенных повреждений.

2. Проромальный период, в течение которого появляются первые признаки болезни (вначале неспецифические) с последующим развертыванием клинических проявлений, свойственных данному заболеванию.

3. Стадия манифестации специфических признаков болезни (собственно болезнь).

4. Исход болезни.

Различают следующие **исходы** болезни:

- 1) выздоровление полное и неполное;
- 2) переход в хроническую форму;
- 3) смерть.

Выздоровление — восстановление нарушенных функций больного организма, его приспособление к существованию в окружающей среде и (для человека) возвращение к трудовой деятельности.

Механизмы выздоровления. Выделяют 3 основных пути саногенеза:

1. Срочные (неустойчивые, «аварийные») защитно-компенсаторные реакции, возникающие в первые секунды и минуты после воздействия и представляющие собой главным образом защитные рефлексы, с помощью которых организм освобождается от вредных веществ и удаляет их (рвота, кашель, чихание и т.д.). К этому типу реакций следует отнести также выделение адреналина и глюкокортикоидных гормонов коры надпочечников при стресс-реакции, а также реакции, направленные на поддержание артериального кровяного давления, содержания сахара в крови и других так называемых жестких констант.

2. Относительно устойчивые защитно-компенсаторные механизмы (фаза адаптации, по Г. Селье) действуют в течение всей болезни.

К ним относятся:

- включение резервных возможностей или запасных сил поврежденных и здоровых органов;
- включение многочисленных аппаратов регуляторных систем, например переключение на высокий уровень теплорегуляции, увеличение числа эритроцитов и др.;
- процессы нейтрализации ядов (связывание ядов белками крови, нейтрализация их путем окисления, восстановления, алкилирования, метилирования и др.);
- реакции со стороны системы активной соединительной ткани (А.А. Богомолец), играющей очень важную роль в механизмах заживления ран, воспалении, иммунных и аллергических реакциях.

3. Устойчивые защитно-компенсаторные реакции: иммунитет, компенсаторная гипертрофия, репаративная регенерация и другие структурные компенсации сохраняются многие месяцы и годы после перенесенной болезни.

Терминальные состояния: стадии, механизмы развития, проявления.

Признаки биологической смерти. Патофизиологические основы реанимации, необратимые изменения после реанимации. Постреанимационная болезнь: механизмы, основные проявления. Социально-деонтологические аспекты реанимации.

В процессе эволюции природа выработала систему защитных (компенсаторных) реакций, позволяющих организму бороться за сохранение жизни, что позволило разделить процесс умирания на ряд последовательных этапов, называемых терминальными состояниями.

Терминальное состояние — это обратимое угасание функций организма, предшествующее биологической смерти, когда комплекс защитно-компенсаторных механизмов оказывается недостаточным, чтобы устранить последствия действия патогенного фактора на организм.

Основными этапами умирания являются:

- преагония (преагональное состояние);
- терминальная пауза;
- агония;
- клиническая смерть;
- биологическая смерть.

Преагония (преагональное состояние) характеризуется развитием торможения в высших отделах ЦНС, спутанностью сознания, снижением артериального давления, отсутствием пульса на периферических артериях, резким учащением дыхания, побледнением или цианозом кожных покровов. Постепенно прогрессирует угнетение сознания, электрической активности мозга и рефлекторной деятельности. Длительность этого периода составляет от десятков минут до нескольких часов.

Преагональное состояние заканчивается **терминальной паузой**, характеризующейся прекращением дыхания и резким замедлением сердечной деятельности вплоть до временной асистолии. Апноэ носит временный характер и может продолжаться от нескольких секунд до

3-4 минут. Полагают, что при нарастающей гипоксии головного мозга возможно резкое усиление активности блуждающего нерва, что может стать причиной развития апноэ. Иногда терминальная пауза может отсутствовать, например, в случае поражения электрическим током. Отчетливо выражена терминальная пауза при умирании от кровопотери и асфиксии. После терминальной паузы наступает агония.

Агония (от греч. *agonia* — борьба) — терминальное состояние, предшествующее клинической смерти и характеризующееся глубоким нарушением функций высших отделов головного мозга, особенно коры больших полушарий мозга, с одновременным возбуждением продолговатого мозга. Сознание отсутствует (иногда кратковременно проявляется), исчезают глазные рефлексы и реакция на внешние раздражители. Происходит расслабление сфинктеров, непроизвольное выделение кала и мочи.

Главным признаком агонии служит появление после терминальной паузы первого самостоятельного вдоха. Дыхание вначале слабое, затем усиливается по глубине и, достигнув максимума, постепенно вновь ослабевает и прекращается совсем. В дыхании участвует вспомогательная мускулатура - мышцы шеи и лица, т.е. появляется «гаспинг»-дыхание (от англ. *gasping* - конвульсивный, спазматический). «Гаспинг»-дыхание - это патологическое дыхание, характеризующееся редкими, короткими и глубокими судорожными дыхательными движениями. Последние агональные вдохи напоминают акт глотания. Агональное дыхание неэффективно - альвеолярная вентиляция при нем не превышает 20% должного значения.

Со стороны сердечной деятельности после брадикардии (иногда временной асистолии) и значительного снижения артериального давления отмечается незначительное его повышение (до 30–40 мм рт.ст.) вследствие возобновления и усиления сердечных сокращений. Однако эти проявления часто оказываются кратковременными и быстро угасают. В некоторых случаях подобные «вспышки» усиления жизнедеятельности могут неоднократно повторяться, а период агонии — затягиваться на продолжительное время (до нескольких часов).

В тех случаях, когда терминальная пауза отсутствует, ритмическое дыхание преагонального периода постепенно переходит в агональное. Появление агонального дыхания - свидетельство выраженной гипоксии головного мозга и отсутствия тормозящего влияния коры на подкорковые центры, промежуточный и стволотной отделы мозга, что приводит к временной активации жизненно важных функций.

Во время агонии резко изменяется обмен веществ, процессы катаболизма преобладают над синтезом, уменьшается количество гликогена, резко усиливается гликолиз и повышается содержание молочной кислоты в органах и тканях, резко усилен распад макроэргических фосфатов и повышен уровень неорганического фосфата. Со стороны органов чувств раньше всего угасает обоняние, затем вкус и зрение. Снижается температура тела (гипотермия).

Агония как реакция умирающего организма носит компенсаторный характер и направлена на поддержание жизни, но, как каждая компенсаторная реакция, она ограничена во времени вследствие истощения функционально-метаболического резерва организма. На последних этапах агонии развивается парез сосудов, артериальное давление снижается почти до нуля, тоны сердца глухие или не прослушиваются. Определяется только каротидный пульс. Характерен вид больного: «лицо Гиппократов» — ввалившиеся глаза и щеки, заостренный нос, серо-землистый цвет лица, помутнение роговицы, расширение зрачка. Затем агония переходит в клиническую смерть.

Клиническая смерть (*mors clinicalis*) возникает после прекращения сердечной деятельности и дыхания и продолжается до наступления необратимых изменений в высших отделах центральной нервной системы. Во время клинической смерти внешние признаки жизни (сознание, рефлексы, дыхание, сердечные сокращения) отсутствуют, но организм как целое еще не умер, в его тканях продолжают метаболические процессы, поэтому при определенных воздействиях можно восстановить как исходный уровень, так и направленность метаболических процессов, а значит - восстановить все функции организма.

Продолжительность клинической смерти определяется временем, которое переживает кора головного мозга при прекращении кровообращения и дыхания. Умеренная деструкция нейронов, синапсов начинается с момента клинической смерти, однако спустя 5–6 мин клинической смерти повреждения все еще остаются обратимыми. Это объясняется высокой пластичностью ЦНС — функции погибших берут на себя другие клетки, сохранившие жизнеспособность.

В обычных условиях продолжительность клинической смерти у человека не превышает 3–4 мин, максимум — 5–6 мин. У животных она иногда доходит до 10–12 мин. Длительность клинической смерти в каждом конкретном случае зависит от продолжительности умирания, возраста, температуры окружающей среды, видовых особенностей организма, степени активности процессов возбуждения во время умирания. На продолжительность клинической смерти влияют методы реанимации. Использование аппарата искусственного кровообращения позволяет оживлять организм и восстанавливать функции ЦНС и после 20 мин клинической смерти.

В процессе умирания и клинической смерти выявляются следующие изменения в организме:

1. Остановка дыхания, вследствие чего прекращается оксигенация крови, развиваются гипоксемия и гиперкапния.
2. Асистолия или фибрилляция сердца.
3. Нарушение метаболизма, кислотно-основного состояния, накопление в тканях и крови недоокисленных продуктов и углекислоты с развитием газового и негашового ацидоза.
4. Прекращение деятельности ЦНС (первоначально возникает стадия возбуждения, затем угнетение сознания и развитие глубокой комы; исчезают рефлексy и биоэлектрическая активность мозга).
5. Угасание функций всех внутренних органов.

Биологическая смерть — необратимое прекращение жизнедеятельности организма, являющееся неизбежной заключительной стадией его индивидуального существования. К абсолютным признакам биологической смерти относятся:

1. Трупное охлаждение — понижение температуры трупа до уровня температуры окружающей среды.
2. Появление на коже трупных пятен. Они образуются в результате посмертного стекания крови в нижележащие отделы, переполнения и расширения сосудов кожи и пропитывания кровью окружающих сосyды тканей.
3. Трупное окоченение — процесс посмертного уплотнения скелетных мышц и гладкой мускулатуры внутренних органов.
4. Трупное разложение — процесс разрушения органов и тканей трупа под действием собственных протеолитических ферментов и ферментов, вырабатываемых микроорганизмами.

Патофизиологические основы реанимации.

Сущность и техника реанимационного пособия заключается в следующем:

1. Пострадавшего укладывают на жесткую поверхность, одежду расстегивают (разрезают) и снимают.
2. На область нижней трети грудины производят ритмическое нажатие двумя наложенными друг на друга ладонями в ритме 40–60 мин. Эти нажатия должны быть толчкообразными - сдавливать грудную клетку нужно не столько за счет силы рук, сколько за счет тяжести туловища. При закрытом массаже грудная клетка должна уплощаться на 5–7 см; продолжительность толчка 0,7–0,8 с. При каждом надавливании на грудину происходит сжатие сердца между грудиной и позвоночником, что приводит к изгнанию крови в аорту и легочную артерию. Таким образом, можно длительно поддерживать рециркуляцию крови, достаточную для сохранения жизнеспособности организма, если при этом удастся поддерживать артериальное давление на уровне не менее 70 мм рт.ст. Если непрямой массаж сердца неэффективен, то переходят к прямому, который требует вскрытия грудной клетки,

поэтому его проводят врачи-специалисты в хорошо оборудованных операционных, где имеются аппараты искусственной вентиляции легких, дефибрилляторы и т.п.

3. Существенным компонентом реанимации является внутриартериальное центрипетальное (по направлению к сердцу) нагнетание крови с глюкозой и адреналином, перекисью водорода и витаминами. Это обеспечивает раздражение ангиорецепторов и рефлекторно способствует восстановлению сердечных сокращений. Кроме того, восстанавливаются коронарный кровоток и поступление питательных веществ к миокарду, что также способствует возобновлению сократимости сердца. Как только сердце запущено, внутриартериальное нагнетание крови прекращается. При необходимости довосполнить объем крови с целью ликвидации его дефицита кровь вводят внутривенно.

4. В случае развития фибрилляции проводят электрическую дефибрилляцию путем пропускания в течение 0,01 с электрического тока напряжением от 2 до 7 тыс. В (по существу, это разряд конденсатора, между пластинами которого находится пациент), что синхронизирует сердечные сокращения, устраняя фибрилляцию.

5. Все перечисленные мероприятия должны сочетаться с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) «рот в рот» или «рот в нос», что дает поступление кислорода, а растяжение легочной ткани рефлекторно способствует восстановлению активности дыхательного центра.

Критерии эффективности реанимации:

1. Появление пульса на сонных и лучевых артериях.
2. Уменьшение степени цианоза.
3. Сужение до того расширенных зрачков.
4. Повышение артериального давления до 60-70 мм рт.ст.

Постреанимационные расстройства.

В постреанимационном периоде выявляются:

- нарушение системной и периферической гемодинамики, нарушение гемостаза, грубые расстройства всех видов обмена веществ;
- нарушение газообменной функции органов дыхания;
- недостаточность функций печени и почек;
- нарушение функций головного мозга (энцефалопатии).

Этот закономерный возникающий комплекс сложных изменений, часто склонный к прогрессированию, развивающийся во всех системах, органах и тканях, получил название **постреанимационная болезнь**.

Патогенез постреанимационной болезни.

Ведущие патогенетические факторы постреанимационной болезни (гипоксия, гиперкатехоламинемия, реоксигенация, ацидоз, активация ПОЛ, дефицит объема циркулирующей крови, нарушение микроциркуляции и т.д.) принято анализировать в зависимости от сроков постреанимационного периода. Выделяют несколько периодов в течении постреанимационной болезни:

I период — ранний постреанимационный (в эксперименте он занимает первые 6-8 ч; в клинике — 10-12 ч), характеризуется быстрой динамикой восстановления работы жизненно важных органов и систем в сочетании с нестабильностью многих функций организма; восстанавливается работа сердца, возобновляется кровообращение, появляются дыхание, признаки электрической активности мозга на электроэнцефалограмме. При этом сердечный выброс вначале возрастает, а затем снижается, развивается гиповолемия, растет общее сопротивление периферических сосудов, отмечается нестабильность артериального давления. Характерны нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции в виде шунтирования кровотока, повышения вязкости крови, централизации кровообращения на фоне гипоперфузии периферических тканей. Нарастают гиперметаболизм и потребление кислорода жизненно важными органами. Несмотря на усиливающийся объемный кровоток, сохраняется кислородная задолженность организма, хотя оксигенация крови в легких в этот период еще не страдает.

Вследствие продолжающейся гипоксии накапливаются недоокисленные продукты обмена веществ, что углубляет метаболический ацидоз, который далее переходит в

дыхательный алкалоз; выявляются гиперферментемия (признак генерализованной мембранодеструкции, обусловленной чрезмерной активацией свободнорадикальных процессов), дисбаланс гормонов, гиперкатехоламинемия, эндотоксемия, выраженные нарушения в системе гемостаза (кровоточивость, микротромбоз), нарушение баланса воды и электролитов.

Смерть может наступить от повторных нарушений кровообращения, остановки сердца, коагулопатических кровотечений, отека легких и головного мозга. При соответствующем лечении и отсутствии необратимых нарушений в органах и тканях первый период переходит во второй.

II период — период временной и относительной стабилизации основных функций организма и улучшения общего состояния больного. Он длится несколько часов. Больной приходит в сознание, его состояние улучшается независимо от прогноза. Отмечается временная стабилизация основных функций, о чем свидетельствуют постоянный уровень артериального давления, возросший сердечный выброс, повышенная функция почек. Наблюдается улучшение регионарного кровообращения, однако расстройства микроциркуляции полностью не ликвидируются. Сохраняются метаболические нарушения (гипокалиемия, замедление фибринолиза, усиление липолиза, тенденция к гиперкоагуляции), дефицит объема циркулирующей крови и распространенные нарушения кислотно-основного состояния. При любом варианте (благоприятном или неблагоприятном) течения постреанимационной болезни II период переходит в III.

III период — стадия повторного ухудшения состояния. Она начинается с конца первых – начала вторых суток. К циркуляторной и анемической гипоксии присоединяется легочная (дыхательная), которая во многом обусловлена нарастанием микротромбоза легочных сосудов за счет нарушения агрегатного состояния крови и вымывания микротромбов и жировых эмболов из большого круга кровообращения, а также 3-4-кратным нарастанием шунтирования в малом круге кровообращения, что приводит к резкому снижению парциального давления кислорода в артериальной крови. Клинически это проявляется одышкой. Отмечается стойкая и прогрессирующая артериальная гипоксемия. Появляются рентгенологические признаки «шокового» легкого, нарастает легочная гипертензия вследствие повышенного образования тромбосана. Наблюдаются повторное развитие гиповолемии, ухудшение периферического кровообращения, олигурия, метаболический ацидоз, нарастание катаболических процессов, развитие выраженной гиперкоагуляции и замедление фибринолиза. Критической выраженности достигают повреждения паренхиматозных органов. Однако у многих больных обратимость указанных изменений еще возможна (при благоприятном течении восстановительного периода). При неблагоприятном течении постреанимационного периода в эту стадию формируются различные осложнения (шоковая почка, шоковые легкие), которые становятся главной причиной летальности в данные сроки после оживления.

IV период — стадия завершения (вторые-третьи сутки после оживления). В этот период возможно как улучшение состояния с последующим выздоровлением, так и углубление функционально-метаболических расстройств и структурных нарушений, возникающих в III периоде. Появляются гнойно-септические осложнения на фоне иммунодепрессии, повторно нарастают нарушения периферического кровообращения, снижается кислородная емкость крови за счет углубляющейся анемии, усиливается выведение калия с мочой (вследствие гипоксического повреждения клеток). Обычно развивается полная несостоятельность самостоятельного дыхания, возникает или углубляется коматозное состояние.

В случае благоприятного течения восстановительного периода последствия перенесенного терминального состояния могут отмечаться еще длительное время (аутоиммунное повреждение головного мозга, энцефалопатия и т.п.), поэтому больной должен в течение года и более находиться под наблюдением врача.

Реаниматологи должны помнить о том, что на исход реанимации существенное влияние оказывает уровень перфузии в период реанимационных мероприятий. Чрезмерно высокий уровень артериального давления приводит к усиленной транссудации,

экстравазации жидкости, что грозит возможностью развития отека головного мозга и легких. Слишком низкий уровень артериального давления (ниже 100 мм рт.ст.) задерживает динамику восстановления и нормализации метаболических процессов.

Следует длительное время поддерживать ИВЛ, так как в раннем периоде оживления много энергии уходит на работу дыхательных мышц. После восстановления кровообращения рекомендуется проводить рН-нормализующую терапию (гидрокарбонат натрия), использовать антикоагулянты и препараты, улучшающие реологические свойства крови, что подтверждено экспериментальными исследованиями.

Для уменьшения повреждения головного мозга гипоксией, ишемией, реоксигенацией и ацидозом используется краниocereбральная гипотермия (снижение температуры до 30-32 °С в наружном слуховом проходе), которую прекращают после появления признаков стойкой положительной неврологической и электроэнцефалографической динамики (но не менее 2-3 суток).

Во время реанимации и комплексной интенсивной терапии в постреанимационном периоде используют глюкокортикоиды, антигипоксанта, антиоксиданты, блокаторы β -рецепторов, антагонисты ионов кальция, средства детоксикационной терапии (плазмаферез, обменное переливание крови и др.), ксеноселезенку.

Первостепенной задачей используемых средств (как и реанимационных пособий) является защита нейронов коры головного мозга от действия патогенных факторов, способных углублять постреанимационные его повреждения.

Постреанимационные повреждения мозга зависят от:

- гипоксии, действующей при умирании и после оживления;
- группы постреанимационных внутримозговых патогенетических факторов (феномен невосстановленного кровотока);
- группы постреанимационных внемозговых факторов, связанных с первичными гипоксическими изменениями во внутренних органах (воздействие продуктов активации свободнорадикальных процессов, эндотоксинов и др.).

Необходимо подчеркнуть, что лечение постреанимационной болезни должно проводиться в соответствии с ее стадийностью с помощью комплекса специальных терапевтических мероприятий. Профилактика, активное и своевременное лечение этой болезни позволяют сохранить жизнь многим больным, даже перенесшим клиническую смерть.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС — комплекс морфологических, биохимических и функциональных изменений, развивающихся в тканях при нарушении реализации генетической программы или взаимодействии с болезнетворным фактором среды. Локальный (ограниченный) патологический процесс может существовать, не переходя в болезнь (мозоль, папиллома). Болезнь есть системное проявление патологического процесса.

ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС — стандартный, сформированный в процессе эволюции ответ организма на действие повреждающих агентов с отчетливым преобладанием защитного компонента.

Типовые патологические процессы (ТПП) – компоненты различных болезней. ТПП подобны отдельным элементам мозаики, используя которые можно воспроизвести самые разнообразные картины. Например, типовой патологический процесс «воспаление» является компонентом большого числа болезней: менингита, пневмонии, гастрита, панариция, гепатита, дерматита, местных аллергических реакций и многих других. Наряду с воспалением компонентами указанных состояний являются и др. (часто многие) ТПП: расстройства кровообращения, обмена веществ, теплового баланса организма, гипоксия, аллергические реакции, нарушения тканевого роста. Именно поэтому ТПП называют ещё стандартными, стереотипными, типическими, общими патологическими процессами.

Основу каждого ТПП составляет закономерно развивающийся комплекс реакций и процессов повреждения, деструкции, защиты, компенсации, репарации и приспособления, возникающих в ответ на воздействие патогенного агента.

Различные ТПП в разной комбинации, степени выраженности и длительности включаются в механизм развития многих болезней.

Основные признаки типовых патологических процессов

ТПП имеют характерные для них признаки: полиэтиологичность, монопатогенетичность, комплексность, стандартность проявлений.

Полиэтиологичность

ТПП вызываются большим числом причин различной природы (физической, химической, биологической) и происхождения (экзо- и эндогенного, инфекционно-паразитарного и неинфекционного), реализующих своё патогенное действие в самых разных условиях. Например, причиной воспаления могут быть и механическая травма, и воздействия тепла, холода, различных химических веществ; микроорганизмы; избыток в крови и тканях метаболитов (солей молочной, мочевой и других кислот); некротизированная ткань. Таким образом, типовые патологические процессы полиэтиологичны.

Монопатогенетичность

ТПП имеют стандартные, стереотипные, общие механизмы развития. Если говорить о воспалении, то, независимо от его причины, особенностей развития и локализации в организме, патогенез воспаления включает комплекс типовых механизмов альтерации, сосудистых реакций и изменений местного кровообращения, экссудации жидкости и эмиграции лейкоцитов, фагоцитоз и пролиферацию клеток. Этот признак ТПП обозначают как «монопатогенетичность».

Комплексность

Механизм развития ТПП – комплекс взаимосвязанных изменений: повреждения и одновременно развивающихся процессов защиты, компенсации, репарации и приспособления (адаптации). Иначе говоря, основу патогенеза типовых патологических процессов составляют сложные и динамичные комбинации (комплексы) патогенных и адаптивных процессов, которые:

- активизируются уже с момента действия патогенного агента – причины патологического процесса;
- действуют на всех уровнях биологической организации (от молекулярного до организменного).

Стандартность проявлений

ТПП проявляются типичными для них, стандартными признаками. Так, воспалительный процесс любого происхождения характеризуется закономерными общими (лейкоцитоз, лихорадка, диспротеинемия и др.), а также местными (боль, краснота, отёк ткани, повышение её температуры и расстройство функции) признаками. Стандартные проявления ТПП обусловлены тем, что в его основе лежат типовые механизмы развития.

ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ

Типовые формы патологии (ТФП) тканей, отдельных органов и их физиологических систем также являются компонентами отдельных болезней.

Различные ТФП, развивающиеся в конкретной ткани или органе, сопровождаются рядом специфичных для этих тканей или органов патологических и адаптивных изменений в них. Совокупность таких взаимосвязанных изменений обозначается как типовая форма патологии этой ткани или органа.

Пример. Типовая форма патологии: анемия.

Самые различные причины могут вызвать гемолиз эритроцитов, нарушение их образования и созревания, потерю их при кровотечениях и кровоизлияниях. Но все эти состояния характеризуются одним закономерным, обязательным изменением – уменьшением содержания гемоглобина (Hb) в единице объёма крови. Такую типовую, стереотипную форму патологии системы эритроцитов обозначают как «Анемия». В свою очередь, анемия как ТФП системы эритроцитов может быть компонентом самых разных болезней (например,

лейкозов, почечной недостаточности, витамин В₁₂-дефицитной анемии, лучевой болезни, атрофического гастрита и др.).

Признаки типовых форм патологий

Как и типовые патологические процессы, ТФП органов и тканей имеют ряд характерных признаков:

- полиэтиологичность;
- монопатогенетичность;
- комплексность процессов повреждения и адаптации;
- стандартность проявлений;
- включение в качестве компонента в патогенез многих конкретных болезней.

Примеры. К ТФП органов и тканей (помимо названной выше анемии) относят аритмии сердца, дыхательную недостаточность, нефритический синдром, уремию, печёночную недостаточность, лейкозы, гипертиреозидные состояния, синдромы нейрогенных расстройств движения и/или чувствительности, неврозы и ряд других.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ (ФУНКЦИЯ) — неадекватный (количественно или качественно) ответ живой системы на физиологический раздражитель. Это внешнее проявление патологического процесса, симптом заболевания, признак наличия в организме патологического процесса. Примеры: усиление безусловных рефлексов при центральных пирамидных параличах, необычная реакция на нагрузку глюкозой при сахарном диабете, дилатация сосудов кожи под влиянием адреналина в очаге воспаления и т.д.

ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

- **длительное отклонение от нормы структуры, биохимических и/или функциональных свойств тканей, органов, их систем,**
- **возникающее под действием патогенного агента,**
- **характеризующееся, как правило, нарушением жизнедеятельности организма.**

Одной из отличительных черт патологического состояния является его *длительное, затяжное (иногда в течение всей жизни) течение*. Примерами таких состояний могут быть деформации клапанных отверстий сердца после перенесённого эндокардита; состояния после удаления одного из глазных яблок, зуба, почки, части кишечника, лёгкого (или части его); различные уродства и последствия аномалий развития (например, расщелина губы или твёрдого нёба; косолапость; наличие дополнительных или отсутствие нескольких пальцев, недоразвитие предплечья и др.).

Другой характерной чертой патологических состояний является, как правило, *отсутствие склонности их к интенсивному прогрессированию*.

Патологические состояния сами могут служить *фактором риска развития патологических процессов и болезней*. Например, сужение клапанного отверстия сердца может привести к развитию недостаточности его сократительной функции (сердечной недостаточности); отсутствие зубов — к гастриту; одного лёгкого или почки — к дыхательной недостаточности или уремии; незаращение твёрдого нёба — к асфиксии с последующей пневмонией; отсутствие части желудка или кишечника — к недостаточности полостного и мембранного пищеварения с развитием синдрома мальабсорбции (нарушение переваривания и всасывания элементов пищи).

Основные понятия теории причинности в патологии:

ЭТИОЛОГИЯ учение о причинах и условиях возникновения заболеваний и патологических процессов

ПРИЧИНА БОЛЕЗНИ есть результат взаимодействия трех элементов: этиологического фактора, живой реактивной системы (организм человека), условий среды.

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ (ПРИЧИННЫЙ) ФАКТОР — главный, ведущий, вызывающий фактор.

Атрибуты этиологического фактора:

- природа (физические, химические, биологические, социальные)
- доза (количественная мера воздействия)
- сила (степень выраженности изменений, вызываемых единицей дозы)
- продолжительность действия (временная характеристика воздействия)
- положение по отношению к организму (эндогенные и экзогенные)

ЖИВАЯ РЕАКТИВНАЯ СИСТЕМА — организм человека, активно взаимодействующий с болезнетворными агентами, обладает реактивностью (способностью определенным образом отвечать на действие различных факторов) и резистентностью (способностью противостоять действию патогенных агентов).

Характер и степень выраженности ответной реакции организма зависят от генотипической нормы реакции, пола, возраста, особенностей биоритмической организации, перемежающейся активности структур и т.п.

УСЛОВИЯ СРЕДЫ — сезонность, климатогеографические факторы, космические и биосферные влияния, социальные факторы, характер питания и др.

ПАТОГЕНЕЗ — комплекс взаимосвязанных процессов повреждения и адаптации организма, лежащих в основе возникновения, развития и исходов патологических процессов и болезней.

Патогенез — саморазвивающийся процесс, включающий в себя две противоположные тенденции — механизмы повреждения и механизмы защиты, адаптации и компенсации (саногенеза).

ЗАЩИТА — совокупность пассивных свойств организма (барьеры, нечувствительности к факторам патогенности) и активных механизмов, противодействующих патогенному агенту.

АДАПТАЦИЯ (приспособление) — изменения структуры и метаболизма, способствующие оптимальному функционированию организма в новых условиях (при повреждении).

КОМПЕНСАЦИЯ — перестройка взаимоотношений между элементами системы, направленная на обеспечение полноценной (достаточной) функции, при повреждении специфических структур, ответственных за выполнение данной функции в норме.

Порочный круг

Для патогенеза ряда болезней и патологических процессов характерно формирование порочных кругов. Это явление заключается в том, что одно из звеньев патогенеза является причиной расстройств, поддерживающих и/или потенцирующих действие данного звена. Например, при тепловом ударе существенное повышение температуры тела увеличивает нервно-мышечную возбудимость, что приводит к развитию судорог и усилению сократительного термогенеза. Последнее потенцирует повышение температуры и дальнейшее увеличение возбудимости нервных центров и мышц.

Пусковой механизм

В патогенезе болезней и патологических процессов всегда имеется стартовый, инициальный, пусковой механизм. Этот механизм во многом определяет специфику болезненного состояния независимо от того, работает ли он на протяжении всего заболевания или лишь запускает его.

Важность обнаружения и понимания сути пускового механизма болезни заключается, с одной стороны, в возможности эффективного патогенетического лечения путём устранения

этого механизма, а с другой – в прогнозировании дальнейших этапов патогенеза болезни. Так, знание того, что инициальным звеном патогенеза почечно-ишемической артериальной гипертензии является активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон, позволяет врачу блокировать это звено при помощи лекарственных средств (ЛС) и эффективно лечить пациента. Однако наличие лишь одного такого пускового механизма и/или продолжительное его действие характерны не для всех болезней. Так, формирующееся при гипертонической болезни стартовое патогенетическое звено в виде корково-подкоркового комплекса возбуждения сравнительно быстро активизирует другие механизмы повышения и стабилизации АД на высоком уровне: нейрогенный, почечный, эндокринный, гемический. После активации перечисленных звеньев патогенеза гипертонической болезни пусковой фактор может утратить иницирующее значение.

Основное звено

Патогенез болезней имеет основное (главное, ведущее, ключевое, организующее) звено или несколько звеньев. Как правило, оно (они) действует (действуют) от начала до завершения процесса. Так, при заболеваниях с воспалительным компонентом в качестве основного звена выделяют образование и реализацию эффектов медиаторов воспаления; при различных видах анемии — гипоксию; при аллергических болезнях – образование и эффекты аллергических антител, сенсibilизированных лимфоцитов и медиаторов аллергии. Выявление ключевого звена или звеньев патогенеза обеспечивает проведение эффективной патогенетической терапии и профилактики патологических процессов и болезней. Вместе с тем при ряде болезней в настоящее время трудно выявить такое главное звено.

Цепной процесс

Патогенез патологических процессов и болезней – динамичный цепной процесс. Это определяется тем, что пусковой патогенетический фактор вызывает более или менее разветвлённую цепь других процессов – вторичных, третичных и последующих патогенных изменений. Так, при сахарном диабете ведущий патогенетический фактор – гипoinsулинизм (недостаточность инсулина и/или его эффектов) – обуславливает нарушение транспорта глюкозы в клетки, что приводит к расстройствам энергетического обеспечения, трансмембранного переноса ионов, субстратов обмена веществ и метаболитов, повреждению мембран и уменьшению активности ферментов. Указанные изменения в свою очередь вызывают нарушение функции органов, тканей и их систем, пластических процессов и каскад иных расстройств. В конечном счёте видно, что СД – заболевание, характеризующееся существенными нарушениями метаболизма, структуры и функции органов и тканей, жизнедеятельности организма в целом.

Специфические и неспецифические звенья

Среди звеньев патогенеза болезни или патологического процесса наряду со специфическими выявляются и неспецифические звенья. Так, для различных видов наследуемых анемий характерно наличие специфических дефектов Hb: при талассемиях это несбалансированный синтез одной из цепей глобина – α , β и др., при серповидно-клеточной анемии в молекуле глобина остаток глутамина в 6-м положении от N-конца β -цепи заменён на валин; при анемиях с наличием нестабильных молекул Hb (т.е. агрегирующих в цитоплазме эритроцита) имеется замена какой-либо определённой аминокислоты на другую. Наряду с этими патогенетическими звеньями, специфическими для каждой из названных разновидностей анемии, для всех анемий характерно наличие неспецифических, но значимых для их развития механизмов. К числу наиболее существенных среди них относятся гипоксия, ацидоз, дисбаланс ионов и воды, активация реакций липопероксидации и др. Своеобразная комбинация различной степени выраженности специфических и неспецифических патогенетических звеньев болезней в значительной мере определяет характерную клиническую манифестацию каждой из них.

Местные и общие явления

Патогенез болезней и большинства патологических процессов включает комплекс взаимосвязанных местных и общих (системных) звеньев. Значимость этих двух категорий патогенетических звеньев, как правило, различна и нередко меняется по ходу формирования болезни. Например, на начальных этапах патогенеза нефрита или цирроза печени важное

значение имеют местные механизмы. Вместе с тем по мере прогрессирования названных форм патологии и особенно при развитии недостаточности функций печени или почек общие звенья патогенеза начинают играть доминирующую роль в нарушении жизнедеятельности организма. В отличие от этого, механизм развития, например, большинства эндокринопатий уже на ранних стадиях их развития включает системные, генерализованные патогенетические звенья. Примером может служить гиперкортицизм, сопровождающийся избыточным выделением в кровь глюко-, минерало- и андрогенных стероидов. При этой болезни развиваются как локальные изменения в ткани коры надпочечников, имеющие свои характерные патогенетические звенья (приводящие к гиперпродукции гормонов, гиперплазии и гипертрофии гистологических элементов надпочечников и другим изменениям), так и общие. Последние связаны с эффектами избытка кортикостероидов. К ним относятся патогенетические звенья артериальной гипертензии, гипергликемии, иммунодепрессии, дисбаланса ионов в крови и тканях, кардиопатии и др. Взаимозависимость общих и местных механизмов развития болезней и патологических состояний проявляется также и тем, что регионарные (тканевые и/или органные) патологические процессы могут возникать в результате системных патогенных изменений, и наоборот. Примером первой ситуации могут быть местные патологические процессы (например, опухоли или воспаление в отдельных тканях и органах при иммунодефиците); примером второй – формирование недостаточности иммунной системы организма в результате опухолевого роста.

Патогенные и адаптивные реакции

Патогенез всех болезней и патологических процессов закономерно включает как патогенные, так и адаптивные (компенсаторные, защитные, репаративные, саногенные) реакции и процессы. Конкретная их комбинация, выраженность и значимость реакций и процессов широко варьируют у различных пациентов не только с разными формами патологии, но даже с одной и той же. Например, при аллергической форме бронхиальной астмы выявляются как патогенные эффекты (бронхоспазм, нарушение вентиляции и перфузии лёгких, диффузии газов через аэрогематический барьер), так одновременно и адаптивные. Последние направлены на обнаружение, фиксацию, деструкцию и элиминацию из организма аллергена, повышение эффективности доставки и утилизации тканями кислорода, компенсацию сдвигов кислотно-основного состояния (КОС) организма и ряд других.

Общее учение о патогенезе содержит и ряд других положений. Они характеризуются в учебнике при изложении типовых или частных форм патологии.

Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Что изучает общая патологическая физиология?
2. Каково значение эксперимента в развитии патофизиологии и клинической медицины?
3. Чем отличается категория «норма» от категории «здоровье»?
4. Что такое предболезнь?
5. Чем болезнь отличается от патологической реакции, патологического процесса, патологического состояния?
6. Назовите стадии болезни. Что такое «рецидив» и «ремиссия»?
7. В чем заключается характерная особенность терминальных состояний?
8. Каковы критерии эффективности реанимации?
9. В чем заключаются патофизиологические аспекты старения?
10. Какие вы знаете принципы терапии и профилактики заболеваний?
11. В чем заключается единство функциональных и структурных изменений в патогенезе заболеваний?
12. Что представляют собой понятия «ведущее звено патогенеза», «порочные круги», «пусковой механизм»?
13. Каковы особенности патологической системы и ее роль в развитии болезни?
14. В чем заключается сходство и различие понятий: адаптация и компенсация?

Задания для СУРС:

1. История патофизиологии, основные этапы ее развития.
2. Терминальные состояния.
3. Постреанимационные расстройства.

Литература

Основная

1. Патологическая физиология : учебник для студ. учреждений высш. образ. / [Ф. И. Висмонт [и др.]]; под ред. Ф. И. Висмонта. – Минск. : Высшая школа, 2016. – 639, [1] с. : ил., табл.

Дополнительная

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
2. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017.
3. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
4. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология = Pathophysiology : лекции, тесты, задачи : учеб. пособие / П. Ф. Литвицкий, С. В. Пирожков, Е. Б. Тезиков. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 432 с.
5. Угольник, Т. С. Тестовые задания по патологической физиологии для самостоятельной работы студентов: учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса лечебного факультета медицинских вузов / Т. С. Угольник, Я. А. Кутенко. – Гомель: ГомГМУ, 2015. – 272 с.

Составитель:
ассистент

И.А. Атаманенко