

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
3 курса лечебного факультета
по патологической физиологии

Тема: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

Время 3 ак. ч.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕК

Актуальность темы: патология почек характеризуется высоким уровнем заболеваемости в трудоспособном возрасте, затяжным характером течения почечных заболеваний и ростом числа пациентов нуждающихся в гемодиализе, трансплантации почки, частой утратой пациентами трудоспособности и высокой летальностью, в том числе в молодом возрасте.

Учебные цели занятия: изучить основные типовые патологические и компенсаторно-приспособительные процессы, идущие в системе мочевыделения.

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

Задачи занятия:

1. Знать причины и механизмы нарушения фильтрационной, реабсорбционной и секреторной функции почек, а также патогенез основных синдромов, возникающих при их поражении.
2. Уметь использовать данные о количественном и качественном составе мочи и крови для объяснения патогенеза основных патологических процессов в почках и обусловленных ими нарушений гомеостаза.
3. Знать зависимость нарушений фосфорно-кальциевого обмена от функционального состояния почек.

При подготовке к теме повторить следующие вопросы с целью наиболее полного усвоения материала:

- основные биофизические процессы, протекающие при образовании первичной и вторичной мочи (*курс медицинской и биологической физики*);
- строение юкстагломерулярного аппарата (*курс гистологии, цитологии и эмбриологии*);
- основные факторы нейрогуморальной регуляции фильтрации, реабсорбции и секреции (*курс нормальной физиологии*);
- сущность основных проб, применяемых в нефрологической практике: пробы по Нечипоренко, по Зимницкому, по Ребергу (*курс пропедевтики внутренних болезней*);
- почечные механизмы поддержания кислотно-основного гомеостаза: ацидогенез, аммиониогенез (*курс патологической физиологии*);
- общие механизмы иммунного повреждения тканей: антителозависимая клеточная цитотоксичность, комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность, повреждение иммунными комплексами (*курс патологической физиологии*).

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Нарушений клубочковой фильтрации: виды, причины, механизмы и проявления.
2. Нарушения канальцевых функций: виды, причины, механизмы и проявления.
3. Почечные и внепочечные синдромы.
4. Гломерулопатии: этиология, патогенез, морфофункциональные проявления, осложнения, исходы.
5. Нефротический синдром: виды, механизмы развития.
6. Пиелонефрит: этиология, патогенез.
7. Острая и хроническая почечная недостаточность: этиология, патогенез, стадии, осложнения и исходы.
8. Нефролитиаз: этиология, патогенез, осложнения.

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 минуты
3.	Опрос-беседа студентов по вопросам темы занятия	60 минуты
4.	Самостоятельная работа студентов	15 минуты
5.	Решение ситуационных задач	20 минуты
6.	Подведение итогов занятия	5 минуты
7.	Задание на следующее занятие	2 минуты

Вспомогательный материал по теме

Строение и характеристика клубочкового фильтра

Фильтрационная поверхность состоит из трех слоев: внутренний слой фенестрированного эндотелия, базальную мембрану, наружный слой отростков ножек подоцита, между которыми проходит фильтруемая жидкость.

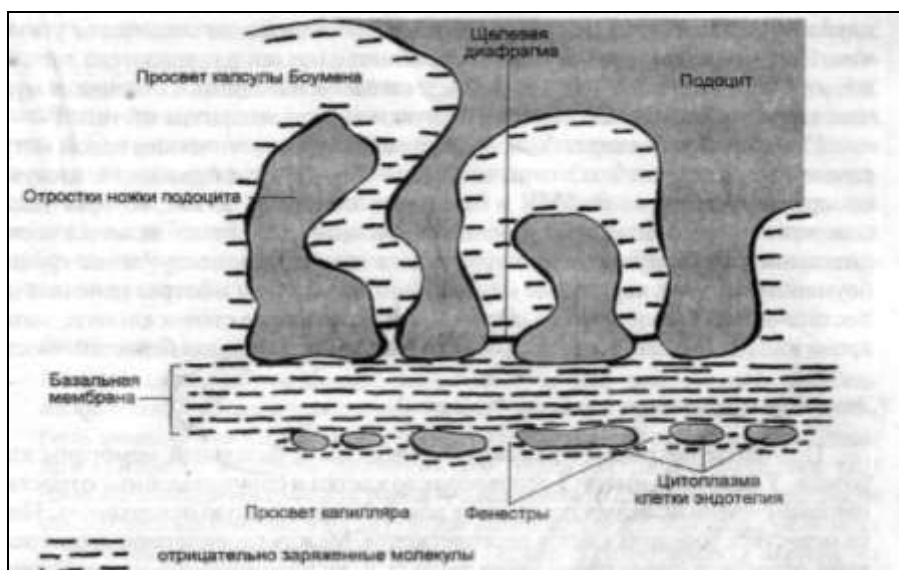


Рис. 1 — Фильтрационная поверхность клубочка

На внутренней поверхности этого фильтра, в контакте с кровью, находится **фенестрированный эндотелий**. Отверстия диаметром около 70 нм пронизывают эндотелиальные клетки, выстилающие внутреннюю поверхность капилляра и образующие первую линию фильтрационного барьера. Эти отверстия создают лишь минимальное препятствие для белков плазмы, которые намного мельче: диаметры молекул альбумина и IgG равны соответственно 3,6 и 5,5 нм.

Базальная мембрана клубочка — это трехслойный матрикс толщиной около 300 нм, состоящий из гликопротеидов, включая фибронектин, ламинин, коллаген типа IV и отрицательно заряженные гепарансульфатпротеоглики. Базальная мембрана клубочка содержит шесть разных вариантов цепей коллагена типа IV, обозначаемых соответственно от $\alpha 1$ до $\alpha 6$. Каждую цепь кодирует свой ген. Эти гены расположены на трех разных хромосомах. С мутацией некоторых цепей коллагена связаны важные клинические синдромы: *синдром Альпорта* и *синдром Гудпасчера*.

Клубочек, обладая способностью к фильтрации, проявляет избирательность в отношении размера и заряда частиц. Молекулы радиусом менее 2,5 нм (вода, ионы, глюкоза, мочеви́на) свободно проходят через этот фильтр. Когда же радиус молекулы превышает 4 нм, фильтрация становится ограниченной. Под избирательностью к заряду частиц понимают свойство клубочкового фильтра затруднять прохождение отрицательно заряженных макромолекул, по сравнению с нейтральными и положительными. Считается, что в этом барьере имеются фиксированные отрицательные заряды, присутствующие в эндотелии, базальной мембране и ножках отростков подоцитов. Так прохождение альбумина имеющего отрицательный заряд и радиус молекулы 3,6 нм, затруднено главным образом из-за его заряда, а не размера. Роль заряда видна по следующим расчетам – хотя молекула альбумина достаточно мала и могла бы проходить через этот фильтр, на отношение его концентрации в плазме к концентрации в клубочковом фильтрате равна около 4000:1, то есть альбумин практически не проходит в ультрафильтрат.

Клиренс веществ (от англ. *clear* – очищать) — отражает скорость клубочковой фильтрации веществ, которые в почках только фильтруются, но не реабсорбируются и не секретируются в почечных канальцах (например, инулин, креатинин). Клиренс соответствует объему плазмы крови, который полностью очистился от данного вещества за 1 мин.

По клиренсу можно оценивать две важнейшие функции почек — фильтрационную и экскреторную. Чем ниже клиренс, тем больше нарушена фильтрационная и экскреторная функция почек.

Для определения клиренса (C) необходимо установить концентрацию используемого вещества, в моче (M) и плазме крови (K) и количество мочи (Д), выделившейся за 1 мин:

$$\text{Клиренс} = M/K \cdot Д \text{ [мл/мин]}$$

Процесс реабсорбции в канальцах нефрона

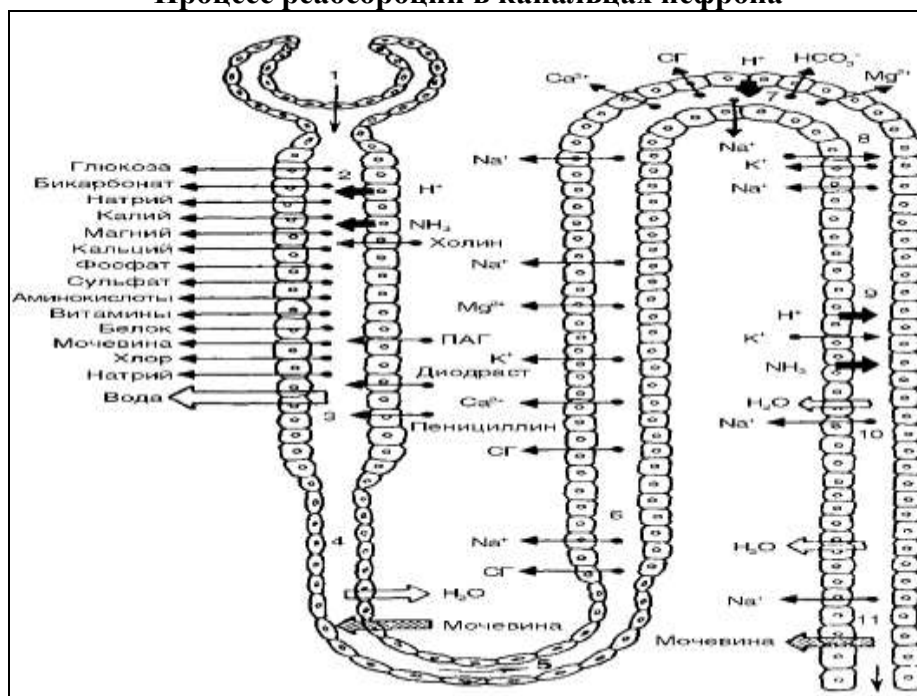


Рис. 2 — Реабсорбция и секреция электролитов и неэлектролитов в нефроне:

1 – клубочек; 2 – проксимальный извитой каналец; 3 – проксимальный прямой каналец; 4 – тонкое нисходящее колено петли Генле; 5 – изгиб петли Генле; 6 – толстое восходящее колено петли Генле; 7 – дистальный извитой каналец; 8 – связующий отдел; 9 –

собирающая трубка наружного мозгового вещества; 10 – собирающая трубка внутреннего мозгового вещества почки; 11 – проток Беллини.

Стрелка, обращенная из просвета канальца, — реабсорбция вещества, в просвет канальца — секреция (по Е.М. Тарееву)

Пороговые вещества — всасываются лишь до тех пор, пока их концентрация в крови не достигнет определенного уровня. К ним относятся глюкоза, аминокислоты, сульфаты, фосфаты и бикарбонаты.

Беспороговые вещества — всасывание не зависит от их концентрации в крови.

В проксимальном канальце реабсорбируется 60 – 65% профильтровавшихся воды и Na^+ , а также высокий процент K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} , Cl^- , HCO_3^- , практически полностью реабсорбируются белки, витамины, аминокислоты, глюкоза (рис.1).

Особенностью функционирования проксимального канальца является то, что процент реабсорбции остается постоянным при любых изменениях скорости клубочковой фильтрации, в особенности это касается Na^+ и воды.

В тонком нисходящем фрагменте петли Генле происходит реабсорбция воды и мочевой кислоты.

Толстый восходящий фрагмент петли совершенно непроницаем для воды, но здесь осуществляется активная реабсорбция электролитов (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^-).

В дистальном канальце и собирающей трубке всасываются Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , H_2O и мочевины. Особенностью функционирования этих отделов является то, что здесь процессы реабсорбции и секреции регулируются различными гормонами и зависят от потребностей организма. Такой вид всасывания называется факультативным в отличие от облигатного типа реабсорбции в проксимальном отделе нефрона.

Процессы секреции в канальцах нефрона — активное выделение ряда веществ в канальцевую жидкость. Одни из выделяемых веществ образуются в самом почечном эпителии (H^+ и NH_3), а другие извлекаются эпителием из внеклеточной жидкости с помощью специфических транспортных систем (рис.1).

В проксимальном отделе нефрона секретятся в канальцевую жидкость H^+ , аммиака (NH_3), щавелевая, мочевая и желчные кислоты, адреналин, ацетилхолин, гистамин, серотонин, тиамин, парааминогиппуровая кислота (ПАГ), различные лекарственные вещества: пенициллин, индометацин, атропин, морфин.

В дистальном отделе канальцев происходит секреция ионов H^+ , K^+ , аммиака.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

По природе причины почечной патологии

Инфекционные: бактерии, риккетсии, вирусы

Неинфекционные

- химические: соединения свинца, ртути, мышьяка, некоторые антибиотики, диуретики
- физические: проникающая радиация, низкая температура, травма почек
- биологические: антитела и иммунные комплексы, макрофаги; избыток/дефицит БАВ

По происхождению этиологического фактора:

- первичные (наследственные и врожденные)
- вторичные (приобретенные) факторы.

По уровню реализации эффекта от повреждающего действия

– **преренальные:** нервно-психические расстройства и состояния, сочетающиеся с сильной болью; эндокринопатии (избыток или недостаток АДГ, альдостерона, тиреоидных гормонов, инсулина, катехоламинов), расстройства кровообращения в виде гипотензивных и гипертензивных состояний.

–**ренальные:** прямое повреждение паренхимы, сосудов, компонентов межклеточного матрикса; нарушение кровообращения, мутации генов, обеспечивающих функции почек.

– **постренальные:** камни и опухоли мочевыводящих путей, отек стенки мочевыводящих путей, аденома простаты, перегибах мочеточника и т.д.

ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК

Нарушения мочеобразования являются результатом парциальных или чаще комбинированных расстройств

- клубочковой фильтрации
- канальцевой реабсорбции, секреции и экскреции.

На начальных этапах повреждения почек, как правило, происходит активация какого-либо одного из звеньев патогенеза. По мере развития патологического процесса подключаются и другие звенья патогенеза.

Нарушение клубочковой фильтрации — уменьшении или увеличении ее величины независимо от объема поступившей в организм жидкости.

Табл. 1 — Механизмы и причины нарушения клубочковой фильтрации

	Механизмы уменьшения объема клубочковой фильтрации	Механизмы повышение объема клубочковой фильтрации
1	Снижение гидростатического давления на стенку капилляров клубочков вследствие склероза или спазма приносящих артериол почек; гипотензии в связи с сердечной или сосудистой недостаточностью, кровопотерей, обезвоживанием	Повышение гидростатического давления на стенку капилляров клубочков вследствие рефлекторного расслабления приводящих артериол и (или) повышения тонуса отводящих артериол.
2	Повышение онкотического давления плазмы крови вследствие гиперпротеинемии при множественной миеломе, гемоконцентрации при обезвоживании	Снижения онкотического давления плазмы крови в результате гипопроteinемии при белково-калорийном голодании, нефротическом синдроме, циррозе печени, гемоделуции
3	Изменение состояния клубочкового фильтра: уменьшение числа функционирующих клубочков, уменьшение общей фильтрационной поверхности, уменьшение числа, площади и диаметра пор; увеличение толщины клубочковой мембраны. Возникают вследствие воспалительных процессов; нарушение трофики клубочковой мембраны из-за нарушения кровоснабжения почек, гипоксии различного генеза, токсических влияний.	Повышения проницаемости клубочковой мембраны под действием иммунных комплексов, аутоантител, продуктов перекисного окисления липидов, кининов, гистамина
4	Увеличение давления в полости капсулы Боумена вследствие замедления реабсорбции жидкости в проксимальной части канальцев нефрона при отеке интерстиция, нарушении проходимости канальцев и мочевыводящих путей	

Нарушение канальцевой реабсорбции, секреции и экскреции (тубулопатии)

По этиологии нарушения могут быть наследственные и приобретенные; в зависимости от локализации дефекта — проксимальные и дистальные.

Механизмы тубулопатий: отсутствие или качественные изменения белков-переносчиков, ферментов, рецепторов для гормонов или дистрофические процессы в стенке канальцев.

Проксимальные тубулопатии

Нарушения реабсорбции фосфатов (фосфатурия)

Механизм: отсутствие транспортного белка для фосфатов и недостаток рецепторов для связывания кальцитриола, повышение чувствительности канальцев нефронов к паратирину.

Проявление: фосфатурия, гипофосфатемией, рахитоподобные изменения в костях (гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит) у детей и остеомалация у взрослых.

Нарушение реабсорбции глюкозы (почечная глюкозурия)

Механизм: снижение активности или дефицит ферментов (гексокиназа, глюкозо-6-фосфатаза) обеспечивающих канальцевую реабсорбцию. В отличие от сахарного диабета при почечной глюкозурии содержание глюкозы в крови нормально или понижено.

Проявления: глюкозурия, полиурия (возникает по механизму осмотического диуреза).

Нарушение реабсорбции аминокислот (почечная гипераминоацидурия)

Механизм: отсутствием одного или нескольких транспортных белков-переносчиков, участвующих в реабсорбции аминокислот или резкое повышение содержания аминокислот в крови и относительная недостаточность функции канальцевого эпителия.

Например, ренальная цистинурия. Она возникает при изолированном выпадении специфической транспортной системы, необходимой для реабсорбции цистина. Заболевание наследуется по аутосомнорецессивному типу. Цистин плохо растворим в кислой моче и может выпадать в осадок, из которого образуются цистиновые камни.

Нарушение экскреции ионов водорода приводит к **почечному канальцевому ацидозу**.

Механизм: торможение аммонιο- и ацидогегеза, секреции ионов водорода затрудняет взаимозависимую реабсорбцию гидрокарбоната (HCO_3^-) и Na^+ → это приводит к нарушению выведения из организма кислых продуктов и развитию метаболического ацидоза.

Недостаток натрия в организме сопровождается уменьшением объема внеклеточной жидкости, повышенной секрецией альдостерона и усиленным выведением калия с мочой, развитием гипокалиемии.

Дистальные тубулопатии

Почечный водный диабет — чаще наследственное, рецессивное сцепленное с полом заболевание.

Механизм: отсутствие реакции почек на АДГ, что ведет к нарушению реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках. При этом содержание АДГ в крови нормально.

Проявления: полиурия (до 30 л/сутки), полидипсия; гипостенурия (почки утрачивают способность к концентрированию мочи, относительная плотность ее не превышает 1005).

Дистальный канальцевый ацидоз — нарушение секреции и экскреции водородных ионов на уровне дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек, вследствие этого:

- не происходит подкисления мочи (имеет щелочную реакцию)
- щелочная реакция канальцевой жидкости понижает растворимость солей кальция и фосфатов, они выпадают в осадок с образованием камней
- наблюдается задержка в крови кислот, что ведет к развитию метаболического ацидоза.

Нарушение может быть наследственным и приобретенным (при отравлении анальгетиками, литием, витамином D, при нарушении оттока мочи, при пиелонефрите, гипертиреозе, первичном гиперпаратиреозе и ряде аутоиммунных заболеваний).

Комбинированное нарушение канальцевых функций

Синдром де Тони-Дебре-Фанкони — проявляется нарушением реабсорбции глюкозы, различных аминокислот, фосфатов и бикарбонатов. По этиологии различают наследственную и приобретенную формы этого синдрома.

Основные клинические проявления: метаболический ацидоз, глюкозурия, рахитоподобные изменения в костях, остеопороз; при наследственной форме — задержка роста и развития.

ПРОЯВЛЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ

Изменение объема выделяемой мочи (диуреза)

Полиурия — выделение за сутки более 2,5 л мочи независимо от объема выпитой жидкости (вследствие увеличения клубочковой фильтрации, снижения канальцевой реабсорбции).

Олигоурия — выделение за сутки менее 500 мл мочи (вследствие снижения клубочковой фильтрации, увеличении канальцевой реабсорбции, затруднении оттока мочи)

Анурия — полное прекращение образования мочи или выделение мочи в количестве менее 100 – 50 мл в сутки (вследствие значительного снижения клубочковой фильтрации).

Изменение относительной плотности мочи

Гиперстенурия — относительная плотность мочи более 1,030. Возникает вследствие увеличения реабсорбции воды в дистальных канальцах нефрона.

Гипостенурия — относительная плотность мочи менее 1,010. Развивается при снижении реабсорбции воды в канальцах почек.

Изостенурия — состояние, при котором относительная плотность мочи не меняется в течение суток и соответствует относительной плотности клубочкового фильтрата (1,010). Указывает о неспособности почек как концентрировать, так и разводить мочу.

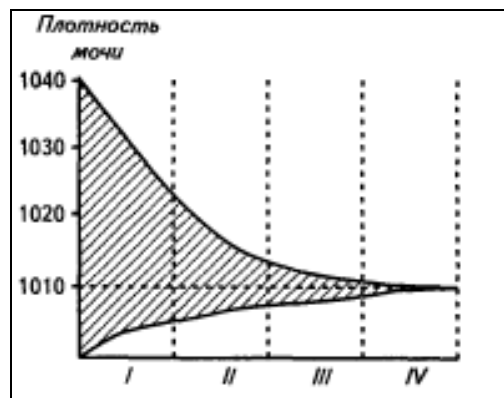


Рис.3 — Суточное колебание плотности мочи

I – норма, **II** – слабое ограничение суточных колебаний плотности мочи, **III** – гипостенурия, **IV** – изостенурия.

Изменение состава мочи

(патологические составные части мочи ренального и экстраренального происхождения)

Протеинурия — выделение белка с мочой более 150 мг/сутки

По механизму развития протеинурия может быть

– клубочковая (связана с повышенной проницаемостью клубочкового фильтра)

– *канальцевая* (связана с нарушением реабсорбции белка в проксимальном канальце вследствие недостаточности функции эпителия или снижения оттока лимфы от ткани почек → белок накапливается в интерстициальной ткани и обуславливает отек почечной паренхимы)

Патологическая протеинурия подразделяется на:

– *преренальная протеинурия* (или перегрузочная) устанавливается при повышенном содержании в плазме крови низкомолекулярных белков, таких, как легкие цепи иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса), миоглобин, гемоглобин, лизоцим; эти белки легко проходят через клубочковый фильтр, но не полностью реабсорбируются канальцевым эпителием

– *ренальная протеинурия* может быть связана с поражением, как клубочков, так и канальцев.

– *постренальная протеинурия* (внепочечная) регистрируется при заболеваниях мочевыводящих путей, она обусловлена поступлением в мочу экссудата

В норме проникновению белков плазмы крови в клубочковый фильтрат препятствуют гломерулярный фильтр (эндотелий, базальная мембрана, подоциты) и электростатический заряд этих структур, который отталкивает отрицательно заряженные молекулы, в том числе молекулы альбумина. Заряд клубочкового фильтра обусловлен присутствием в нем сиалогликопротеина и гликозаминогликанов.

У здорового человека в клубочках из плазмы крови фильтруется 0,5 г белка/сутки (преимущественно альбумина). Значительная часть поступившего в клубочковый фильтрат белка реабсорбируется в проксимальных канальцах посредством пиноцитоза. Некоторая часть поступающего в мочу белка образуется в эпителии петли Генле и дистальных канальцев — это уропротеин Тамма-Хорсфалла, являющийся сложным (главный компонент гиалиновых цилиндров). Общее количество белка, выделяющегося с суточной мочой, в норме составляет около 50 мг и не обнаруживается обычными лабораторными методами.

Гематурия — появление в моче эритроцитов:

– *микрогематурия* (более 3 эритроцитов при микроскопии в поле зрения)

– *макрогематурия* (моча цвета «мясных помоев»)

– *неизменённые* (содержащие гемоглобин) эритроциты — характерны для повреждения слизистых оболочек мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, цистит).

– *изменённые* (лишённые гемоглобина, «выщелоченные») — бледные, «выщелоченные» эритроциты чаще всего имеют почечное происхождение и встречаются при гломерулонефритах, туберкулёзе и другой почечной патологии.

Однако появление изменённых, «выщелоченных» эритроцитов главным образом зависит не от локализации процесса, а от степени осмолярности мочи: эритроциты подвергаются изменению в моче с низкой относительной плотностью, при щелочной реакции, загрязнении ее бактериями.

Лейкоцитурия — более 5 лейкоцитов в поле зрения при общем анализе мочи.

Пиурия — состояние, когда гной в осадке мочи виден невооруженным взглядом, при микроскопии лейкоциты покрывают все поле зрения.

Цилиндрурия — появление в моче цилиндров — белковых «слепков» почечных канальцев, содержащих эритроциты, эпителиальные клетки. Все цилиндры имеют исключительно почечный генез и всегда указывают на поражение почек.

Различают цилиндры:

– *гиалиновые* (обнаруживаются при всех заболеваниях почек с протеинурией и представляют собой не реабсорбированный в проксимальных канальцах нефрона и свернувшийся сывороточный белок), гиалиновые цилиндры иногда могут встречаться в

количестве 0-1 в поле зрения микроскопа в моче здоровых людей при повышенной физической нагрузке.

- *зернистые* (дистрофически измененные и некротизированные клетки эпителия проксимальных отделов канальцев, склеенные между собой белком)

- *восковидные* (погибшие клетки эпителия дистальных отделов канальцев, имеют желтый цвет, они короче и шире гиалиновых)

При жировой дистрофии почек в моче могут обнаруживаться жировые цилиндры.

Изменение ритма мочеиспускания

Поллакиурия (pollakis - часто) - увеличением частоты мочеиспусканий.

Оллакизурия (ollakis — редко) - снижением частоты мочеиспусканий;

Никтурия (nictos - ночь) - преобладание ночного диуреза над дневным.

Изменение состава и физико-химических свойств крови

- гиперазотемия (повышение содержания в сыворотке крови креатинина, мочевины, мочевой кислоты и других метаболитов белкового и пуринового обменов);

- нарушения обмена электролитов (гипер- и гипокалиемия, гипокальциемия, гиперфосфатемия, гипермагниемия и др.);

- гипопроteinемия и диспротеинемия;

- нарушение кислотно-основного состояния (метаболический ацидоз);

- анемия (гипорегенеративная, нормо-, реже микроцитарная, гипои или нормохромная); в механизме развития анемии играют роль угнетение эритропоэза вследствие недостаточного образования эритропоэтина, повышенное разрушение эритроцитов вследствие понижения их осмотической и механической резистентности, а также кровотечения);

- иммунодепрессия (угнетение гуморального и клеточного иммунитета), снижение фагоцитарной активности лейкоцитов.

Большинство указанных явлений обнаруживаются при хронической и острой почечной недостаточности, менее часто они возникают при остром и хроническом гломерулонефрите, различных нефропатиях.

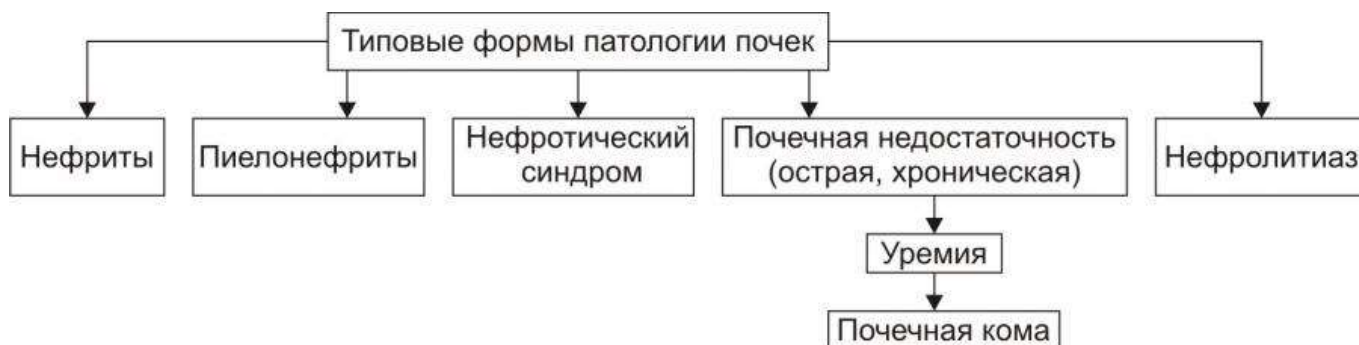


Рис. 4 — Типовые формы патологии почек

ГЛОМЕРУОРПАТИИ — болезни связанные с первичным и преимущественным поражением клубочкового аппарата и нарушением процесса фильтрации.

Острый диффузный гломерулонефрит — инфекционно-аллергическое заболевание с первоначальным и преимущественным поражением клубочкового аппарата почки.

Этиология острого диффузного гломерулонефрита:

- *инфекционные факторы*: стрептококки (чаще β-гемолитический стрептококк группы А) пневмо-, менингококки, сальмонеллы, бледная трепонема, вирусы (гепатита, инфекционного мононуклеоза)

– **неинфекционные:** ауто- и/или перекрестные антитела, циркулирующие в крови иммунные комплексы

Патогенез острого диффузного гломерулонефрита

– образование антител к антигенам стрептококка → действие антистрептококковых антител на стрептококки (их деструкция) и на структуры почечных клубочков (мембраны имеют антигены, сходные с антигенами стрептококка) → денатурация белков, расцениваемых иммунной системой как чужеродные для организма;

– прямое повреждение структур нефрона токсинами стрептококка, приводящее к дополнительному образованию ауто-антител → выработка нефроцитотоксических ауто-антител и лимфоцитов на ауто-антигены → в ответ на повреждение почечной ткани развиваются реакции аутоагрессии, аллергии, воспаления → иммунные комплексы фиксируются на базальной мембране клубочков и сосудов микроциркуляторного русла, усиливается повреждение почек, оно становится диффузным → диффузный гломерулонефрит.

Иммуноагрессивный процесс может периодически активироваться под влиянием неспецифических повреждающих факторов (охлаждение, интоксикации, белоксодержащие препараты, облучение).

Экспериментальные модели патологии почек

- моделирование патологии почек по Кавелти
- моделирование патологии почек по Масуги, Линдемани
- охлаждение почки
- моделирование патологии по Стеблей
- моделирование патологии по Хеймену

Основные проявления острого диффузного гломерулонефрита

- мочевого синдром
- может развиваться нефротический синдром (при протеинурии более 3 г/сут)
- олигурия, в тяжелых случаях анурия
- снижение клиренса креатинина
- гипо- и изостенурии обычной нет (появление свидетельствует о распространении патологического процесса на почечные канальцы)
- гиперазотемия
- артериальная гипертензия
- гипергидротация и отеки
- в крови высокий титр специфических антител

Исходы острого диффузного гломерулонефрита

- выздоровление (частота 40-60%)
- хронический диффузный гломерулонефрит
- летальный исход (причинами являются острая сердечная недостаточность, эклампсия, острая почечная недостаточность)

Хронический диффузный гломерулонефрит — длительно протекающее воспалительное заболевание почек иммунопатологического генеза с *первичным и преимущественным поражением почечных клубочков* и вовлечением других элементов почечной ткани, сопровождается прогрессирующей гибелью клубочков, склеротическими изменениями в паренхиме почки, почечной недостаточностью.

Этиология хронического диффузного гломерулонефрита

- иммунопатологические (сыворотки, вакцины, пищевые аллергены, тяжелая травма, охлаждение)
- лекарственные (препараты ртути, золота)
- осложнение подострого септического эндокардита (реже — туберкулеза, сифилиса)
- коллагенозы (СКВ, геморрагический васкулит)
- антигены опухолей (рака легкого, желудка, почки)
- антигенов, образующихся в результате массивного повреждения тканей (ожоговая болезнь, синдром длительного раздавливания)
- в 10-20% является исходом острого гломерулонефрита

Патогенез хронического диффузного гломерулонефрита: отложение иммунных комплексов, активация комплемента, что приводит к хроническому повреждению базальной мембраны клубочков, сопровождается поражением канальцевого эпителия и интерстициальной ткани. Иммунная реакция стимулирует гранулоциты, моноциты, тромбоциты, мезангиальные клетки которые выделяют медиаторы усиливающий повреждающий эффект и стимулирующие пролиферацию мезангиальных клеток.

Основные проявления хронического диффузного гломерулонефрита: протеинурия, гематурия, цилиндрурия, отеки, гипертензия.

При некоторых формах (или в определенной стадии его течения) гломерулонефрита может развиваться нефротический синдром, сочетающийся почти всегда с лейкоцитурией.

Исход хронического диффузного гломерулонефрита: хроническая почечная недостаточность.

Нефротический синдром — симптомокомплекс развивающийся при поражениях почек различного генеза, приводящих к дефектам клубочковых капилляров, массивную протеинурию (белка более 3,5 г/сут), гипоальбуминемию (менее 30 г/л), гипопроотеинемию, отеки, часто, но необязательно — гиперхолестеринемию.

По этиологии различают следующие виды нефротического синдрома:

- *первичный* (первично возникающие заболевания почек): липоидный нефроз, мембранозный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозопролиферативный гломерулонефрит
- *вторичный* нефротический синдром (возникает при многих заболеваниях, в основном системного характера, при которых почки поражаются вторично): при системных заболеваниях (СКВ, СД, васкулиты), инфекциях, приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.

Патогенез нефротического синдрома

1. Протеинурия развивается вследствие повреждения клубочковой мембраны откладывающимися иммунными комплексами, лизосомальными ферментами и активными формами кислорода, выделяемые нейтрофилами и моноцитами → уменьшается электрический заряд стенки капиллярных петель → повышается проницаемости фильтрующих мембран клубочков. В результате вторичного поражения снижается способность эпителия канальцев реабсорбировать белок.

2. Гипоальбуминемия развивается несмотря на компенсаторно повышенный синтез альбуминов печенью, компенсаторное снижение катаболизма альбуминов, так как потери альбуминов с мочой преобладают над их синтезом.

3. Гиперлипидемия (повышение холестерина, триацилглицеролов в плазме, ЛПНП и ЛПОНП) развивается вследствие:

- стимуляции синтеза в печени ЛПОНП,
- повышения синтеза мевалоновой кислоты (предшественника синтеза холестерина),
- снижения активности липопротеидлипазы в тканях из-за повышения в плазме свободных жирных кислот
- снижения активности ЛХАТ, так как снижается количество альбуминов и повышается содержание лизолецитина (ингибитор ЛХАТ)

Гиперхолестеринемия и гиперлипидемия повышают риск развития у таких пациентов сердечно-сосудистых нарушений.

4. Отеки.

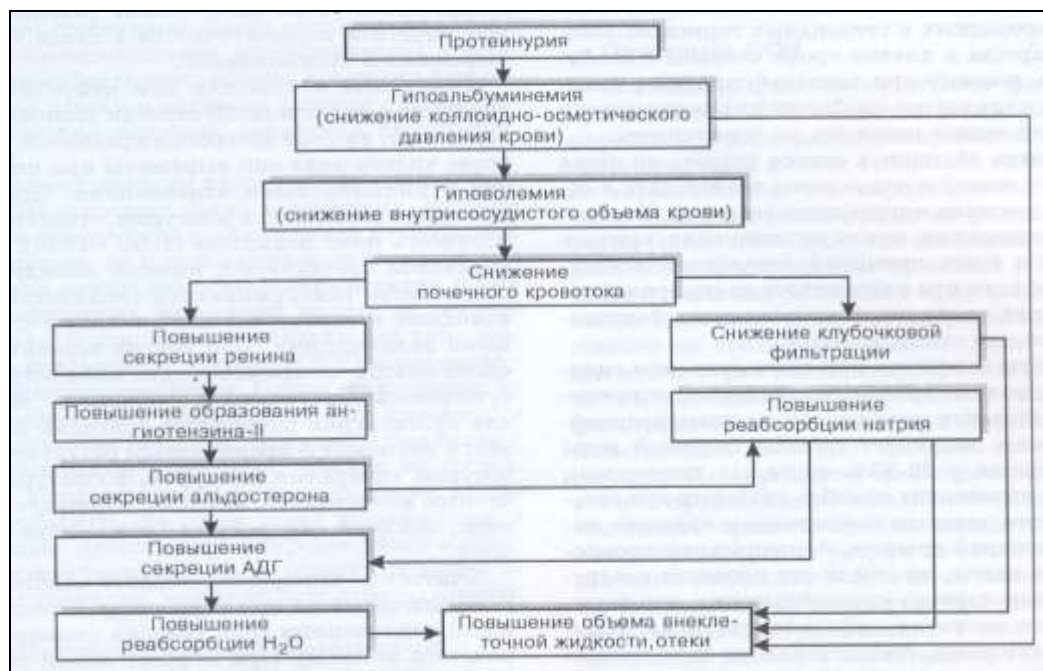


Рис.5 — Механизм развития отека при нефротическом синдроме

Нефритический синдром — симптомокомплекс, характеризующийся диффузным поражением почечной ткани воспалительного и/или иммунопатологического генеза, с вовлечением в патологический процесс всех отделов нефронов, интерстициальной ткани и сосудов, характеризуется:

- чаще макрогематурией, протеинурией, асептической лейкоцитурией (мочевой синдром)
- цилиндрурией
- снижением диуреза вплоть до анурии; удельный вес мочи в норме
- отеками
- артериальной гипертензией

ПИЕЛОНЕФРИТЫ (греч. “*пиелос*”— лоханка, “*нефрос*”— почка) — группа синдромов (болезней), вызываемых микробами и характеризующихся развитием воспалительного процесса в преимущественно почечных лоханках и интерстиции почки.

Этиология пиелонефритов

Причина: вирусы и микробы (чаще — кишечная палочка, клебсиеллы, энтерококки, протей)

Табл.2 — Причины пиелонефритов

Экзогенные	Эндогенные
Микробы попадают в почку через уретру	Микробы проникают в почки из очагов инфекции в организме
Например, у женщин при наличии периуретральных колоний бактерий во влагалище, после инструментальных вмешательств или цистоскопии	Например, в миндалинах, кариозных зубах, костях при остеомиелите

Факторы риска (условия, способствующие возникновению пиелонефрита)

- обтурация и/или компрессия мочевыводящих путей и самих почек: камнем, тромбом, опухолями органов брюшной полости
- медленный отток мочи от почек по мочевыводящим путям вследствие гипотонии мышечной стенки мочевыводящих путей; стриктуре мочеточников опухолью или рубцом; при беременности

Два первых фактора обуславливают сдавление почек → снижение кровотока → ишемию → уменьшение притока Ig и снижение миграции лейкоцитов в ткань почки → это снижает эффективность реакций иммунобиологического надзора и способствует инфицированию почек.

- пузырно- мочеточниковый рефлюкс способствует инфицированию слизистой оболочки лоханок и чашечек, а также интерстициальной ткани почки в результате восходящего распространения микробов из мочевого пузыря.
- иммунодефициты способствуют внедрению и размножению микроорганизмов

Пути проникновения инфекции в почки

«Нисходящие» — гематогенный и лимфогенный. Вначале микробы попадают в микрососуды почки, клубочки, каналцы и далее «нисходят» в чашечки и лоханки.

«Восходящий» путь — урогенный. Микробы «восходят» к почке по мочеотводящим путям.

Патогенез пиелонефритов

Микроорганизмы, попавшие в почку, вызывают воспаление слизистых оболочек чашечек, лоханок и/или в интерстиции. Генерализация инфекции сопровождается проникновением микробов в каналцы и клубочки — развивается гломерулонефрит. В результате инфицирования нередко формируются участки некроза слизистой оболочки и абсцессы почек. Эпителий каналцев может подвергнуться деструкции. Отторжение погибших клеток эпителия вызывает обтурацию просвета каналцев клеточным детритом.

Указанные изменения сопровождаются нарушением процессов фильтрации, реабсорбции и секреции. Острое течение процесса чревато развитием острой почечной недостаточности, хроническое — хронической почечной недостаточности, нефросклероза, артериальной гипертензии.

ПОЧЕЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (*nephrolithiasis*) — хроническое заболевание, характеризующееся образованием плотных конкрементов (камней) в ткани почек, чашечках и лоханках.

Нефролитиаз относится к наиболее частым проявлениям мочекаменной болезни (уролитиаза), под которой подразумевается образование мочевых камней не только в почках и лоханках, но и в других отделах мочевых путей.

Состав мочевых камней: соли кальция (оксалаты, сульфаты, карбонаты, фосфаты, ураты); мочевая кислота и цистин. Кроме кристаллических соединений, в состав мочевых камней входят органические примеси — белки, гликозаминогликаны, слущенный эпителий, тканевой детрит.

Механизм образования мочевых камней (патогенез) окончательно невыяснен.

Существуют две теории — **кристаллизационная** и **теория «матрицы»**. Согласно первой образование камня является результатом выпадения кристаллов тех или иных веществ (соли, мочевая кислота, цистин) из насыщенного раствора, чему способствуют соответствующее рН и недостаток ингибиторов кристаллизации. Процесс кристаллизации сопровождается образованием плотных конгломератов, способных включать в свой состав различные органические вещества и структуры. Теория «матрицы» ставит процесс камнеобразования в зависимость от появления центров кристаллизации, роль которых могут играть белки (например, белок Тамма-Хорсфалля, фибрин), сгустки крови, клеточный детрит и др.

Кристаллизации растворенных в моче солей и мочевой кислоты способствуют:

- высокая концентрация в моче вследствие повышенной экскреции или выведения в малом объеме жидкости;
- пониженное содержание в моче ингибиторов камнеобразования (солубилизаторов и комплексообразователей) — цитратов, солей магния
- резкие сдвиги рН мочи в кислую и щелочную сторону (при рН 5,0 происходит осаждение солей мочевой кислоты; щавелевая кислота кристаллизуется и выпадает в осадок в виде оксалата кальция при рН 5,5-5,7; в щелочной моче происходит осаждение фосфатов)
- присутствие в моче веществ, способствующих процессу кристаллизации, таких, как белки, мукопротеины, гликозаминогликаны, клеточный детрит, а также наличие поврежденных тканей при травме, пиелонефрите
- нарушение оттока мочи и ее инфицирование.

Факторы, способствующие появлению условий для кристаллизации

Внешним факторам относятся:

- особенности питания (присутствие в пище большого количества щавелевой и мочевой кислот, нуклеопротеидов, дефицит витаминов А и В₆, гипервитаминоз D); длительный прием витамина С и теофиллина повышает образование оксалата;
- прием щелочных минеральных вод;
- употребление жесткой воды;
- жаркий климат, обуславливающий потерю жидкости с потом, следствием чего является повышение концентрации мочи.

Внутренние факторы

- внепочечные: возраст, патологическая наследственность, приобретенные заболевания
- почечным: заболевания почек и мочевыводящих путей, почечный канальцевый ацидоз, ощелачивание мочи при ее инфицировании, пиелонефрит

Осложнениями нефро(уро-)литиаза: гидронефроз вследствие окклюзии мочеточника, почечная недостаточность, артериальная гипертензия.

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая почечная недостаточность (ОПН) — клинический синдром, развивающийся вследствие *резкого снижения скорости клубочковой фильтрации* и выражающийся в неспособности почки выводить токсичные и конечные продукты обмена.

Причины острой почечной недостаточности

Преренальная: острая системная гипотония (шок, коллапс), кровопотеря, обезвоживание, уменьшением эффективного объема кровотока при обширных отеках и водянках (цирроз печени, сердечная недостаточность)

Пренальная:

– *ишемический острый канальцевый некроз* (резкое снижение системного артериального давления в сочетании с ДВС-синдромом и сладжем, при тех же состояниях, которые играют роль в развитии преренальной ОПН, но более резко выраженных и длительно действующих; нередко такое состояние может развиваться после обширных хирургических операций, особенно осложненных сепсисом)

– *нефротоксический острый канальцевый некроз* развивается при прямом повреждающем действии на эпителий канальцев промышленных ядов, радиоконтрастных средств, лекарственных препаратов (аминогликозидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, цисплатин, сульфаниламиды), грибных и змеиных ядов, бактериальных токсинов).

– *блокада почечных канальцев миоглобином* при рабдомиолизе (краш-синдром, чрезмерные физические нагрузки, приступы судорог), *гемоглобином* (при резко выраженном гемолизе), легкими цепями иммуноглобулинов (при миеломе), *уратами* (при чрезмерно выраженном распаде нуклеопротеидов в связи с противоопухолевой терапией).

– *воспалительные процессы в почечной паренхиме* (острый гломерулонефрит и пиелонефрит, интерстициальный нефрит, васкулит).

Постренальная: нарушение проходимости обоих мочеточников (закупорка камнями, кровяными сгустками), рак мочевого пузыря, простаты.

Патогенез острой почечной недостаточности

Основными патогенетическими факторами при развитии ОПН являются резкое снижение клубочковой фильтрации и повреждение канальцевого эпителия в связи с ишемией или действием нефротоксинов, что сопровождается нарушением процессов реабсорбции, секреции и экскреции.

Снижение фильтрации может быть обусловлено:

– спазмом почечных артериол в связи с падением системного артериального давления (централизация кровообращения)

– шунтированием крови на уровне кортикомедуллярной зоны (вследствие пониженной реабсорбции натрия из-за повреждения эпителия канальцев → повышается концентрация его в канальцевой жидкости → это стимулирует продукцию ренина и ангиотензина-II, который вызывает констрикцию афферентных артериол почечных клубочков)

– нарушением их проходимости из-за сладжа эритроцитов или образования микротромбов (ДВС-синдром)

– замедлением кровотока и снижением фильтрационного давления при обезвоживании

– нарушение равновесия между NO, расширяющим сосуды, и эндотелином, вызывающим их спазм.

Механизм действия нефротоксинов: прямое повреждающее действие на эпителий канальцев → нарушение ферментативно-обменных реакций, окислительных процессов, структуры и функции клеточных мембран → содержание кальция в цитоплазме возрастает

→ это сопровождается повреждением митохондрий, усилением перекисного окисления липидов и активацией фосфолипаз, в том числе фосфолипазы A₂ → под действием фосфолипазы A₂ высвобождается арахидоновая кислота → при расщеплении арахидоновой кислоты образуются тромбоксаны и лейкотриены, являющиеся хемоттактантами для нейтрофилов, повреждающих клетки своими лизосомальными ферментами и активными радикалами кислорода.

Стадии острой почечной недостаточностью

1. Начальная, шоковая — преобладают признаки основного заболевания, олигурия, снижено АД, тахикардия, бледность кожи, гиперозотемии нет.

2. Оligo-анурическая — олигурия, нередко анурия, моча низкой относительной плотности, протеинурия, гематурия, метаболический ацидоз, гипергидратация, гиперкалиемия, гипокальциемия, анемия, гипертензия, гиперозотемия. Клинические признаки уремии.

3. Полиурическая — полиурия, моча с низкой относительной плотностью, может развиваться дегидратация, гипокалиемия. гиперозотемия снижается.

4. Восстановительная

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — характеризуется *необратимой прогрессирующей гибелью и снижением количества функционирующих нефронов* с замещением их соединительной тканью, что приводит к образованию сморщенной почки. Постепенность развития ХПН объясняется не только медленной гибелью нефронов, но и компенсаторно усиленной функцией нефронов, оставшихся неповрежденными.

Причины хронической почечной недостаточностью: хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, диабетическая нефропатия, амилоидоз, поликистоз, системная красная волчанка, длительная обструкция мочевых путей, сосудистая патология — атеросклероз почечных сосудов, артериальная гипертензия.

Патогенез хронической почечной недостаточностью: необратимые структурные изменения паренхимы почки ведут к уменьшению количества функционирующих нефронов, их атрофии и нарушению нормальной архитектоники почки, замещению клубочков соединительной тканью, уменьшению размеров почки, снижению клубочковой фильтрации и секреторной функции канальцев. В этой ситуации остающиеся нефроны продолжают функционировать на более высоком, чем в норме, уровне, чтобы компенсировать потерю части нефронов (*гипотеза интактного нефрона*). Интактные нефроны поддерживают гомеостаз жидкости и растворенных веществ до тех пор, пока сохраняется стабильное число оставшихся функционирующих нефронов. После этого момента у пациента развивается уремия, и в течение недели или месяца может наступить смерть, если не будут произведены диализ или пересадка почки.

Интактные нефроны приспособляются к утрате поврежденных нефронов путем увеличения размера, повышения скорости клубочковой фильтрации каждым отдельным оставшимся нефроном и усиления выведения растворенных веществ. Такое повышение скорости фильтрации (т.е. гиперфильтрация) происходит за счет расширения афферентных артериол клубочка или повышения тонуса эфферентных артериол. Вероятно, такое повышение скорости фильтрации в оставшихся нефронах является краткосрочной адаптивной реакцией, однако если оно действует длительно может привести к дизадаптации и прогрессированию хронической почечной недостаточности, даже если вызвавшая ее причина устранена (*гипотеза гиперфильтрации*). Существуют и другие гипотезы причин прогрессирования почечной недостаточности. Например, изменение свертывания крови, депозитами липидов, захват макромолекул мезанглием.

Стадии хронической почечной недостаточности

В зависимости от степени нарушения функций почек и расстройств гомеостаза выделяют 3 стадии, каждая подразделяется на фазы А и Б.

Стадия I – латентная

Фаза IA — нормальные показатели креатинина в плазме крови и объема клубочковой фильтрации, снижение функционального резерва почек при проведении нагрузочных проб на концентрацию и разведение

Фаза IB — уровень креатинина в сыворотке соответствует верхней границе нормы, размер клубочковой фильтрации -50 % от должного, снижение концентрационной способности почек

Стадия II —гиперазотемическая

– концентрация в сыворотке крови креатинина и мочевины нарастает (креатинин – 0,13 ммоль/л и мочевина – 11 ммоль/л)

– клубочковая фильтрация:

фаза IIA — понижена до 40-20% от должной

фаза IIB — понижена до 19-10% от должной

Стадия III – уремическая

– снижение объема клубочковой фильтрации до 5-10% от должного

– высокая степень гиперазотемии

– клинические признаки уремии

Уремия (мочекровие, от греч. *uron* – моча и *haima* – кровь) — клинический синдром прогрессирующей почечной недостаточности, характеризующийся разнообразными нарушениями метаболизма и функций многих органов, может развиваться на 2 и 3 стадиях ОПН и на терминальной стадии ХПН.

Патогенез уремии

Метаболические сдвиги: гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипермагниемия, гипо- или гипернатриемия, гипокальциемия, гипергидратация, ацидоз.

Гиперкалиемия вызывает снижение потенциала покоя, приближает его к потенциалу действия, что сопровождается вначале повышением возбудимости нервных и мышечных клеток (это может быть причиной мышечных подергиваний, судорог), а затем, когда потенциалы покоя и действия сравниваются, возбудимость утрачивается, и могут произойти паралич мышц, остановка сердца. В развитии неврологических расстройств, кроме того, играют роль гипермагниемия, гипернатриемия, гипокальциемия, ацидоз. Гиперфосфатемия, гипермагниемия и гипокальциемия способствуют развитию остеопороза, фиброзной остеодистрофии и остеомаляции.

Гипернатриемия в сочетании с гипергидратацией является основной причиной развития артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и отеков, в том числе отека мозга и легких.

В развитии сердечной недостаточности играют роль и другие электролитные расстройства, гиперпаратиреоз и анемия. Метаболический ацидоз, к которому может присоединиться газовый ацидоз при отеке легких, обуславливает появление дыхания Куссмауля, оказывает влияние на активность различных ферментов и сосудистый тонус.

Отравление эндогенными токсинами — первоначально к ним относили продукты азотистого обмена, однако в экспериментах на животных была установлена очень слабая токсичность мочевины. Креатинин также малотоксичен, но повреждающее действие могут оказать продукты его распада, такие, как саркозин, метиламин, N-метилгидантоин. Главный токсический эффект связывают с накоплением в крови фенолов и «средних молекул»

(олигопептиды с молекулярной массой от 300 до 5000 Да). Предполагается, что одни из них являются продуктами внутриклеточной деградации белков, другие образуются из белков пищи под действием кишечной микрофлоры.

При введении животным они вызывают ряд изменений, подобных наблюдаемым при уремии (замедление проведения нервных импульсов, понижение активности ряда ферментов, состояние иммунодепрессии). В настоящее время роль универсального уремического токсина отводится паратгормону. Избыток паратиреоидного гормона возникающий вследствие гипокальциемии и гиперфосфатемии приводит к накоплению Ca^{2+} в клетках → разобщение окислительного фосфорилирования, дефицит АТФ, нарушение энергозависимых процессов. Токсическое действие приписывается также производным пиридина, полиаминам, маннитулу и сорбитолу. Токсическое действие оказывает алюминий, поступающий в организм с водой (в особенности при гемодиализе) и пищей.

Гормональные расстройства обусловлены почечной недостаточностью, в связи с которой происходит задержка в организме гормона роста, глюкагона, инсулина, пролактина и др. Следствием этих гормональных сдвигов являются расстройства углеводного и жирового обмена, развитие аменореи и импотенции. Недостаточное образование в почках эритропоэтина сопровождается развитием анемии, а понижение синтеза в проксимальных канальцах кальцитриола играет главную роль в развитии гипокальциемии со всеми вытекающими из этого последствиями. В механизме развития **комы**, которой завершается уремический синдром, наряду с нарушениями обмена электролитов, гипергидратацией и ацидозом играют роль гипоксия, возникающая в связи с анемией, сердечной недостаточностью и нарушением газообмена в легких, а также интоксикация центральной нервной системы эндогенными токсинами. Нередко причиной летального исхода является присоединение инфекции, например, пневмонии. Этому способствует снижение активности иммунной системы. Возможна смерть от остановки сердца под действием гиперкалиемии и гипермагниемии. Развитие различных проявлений уремии значительно замедляется при длительном лечении гемодиализом, который позволяет снизить азотемию, нарушения электролитного баланса и очистить кровь от эндогенных токсинов. Радикальным методом лечения является пересадка донорской почки.

Вопросы для самоконтроля знаний:

1. Каковы преренальные, ренальные и постренальные причины нарушения функции почек?
2. В чем заключается механизм «включения» почки при гипертензиях?
3. Дайте определение понятию «нефротический синдром». Каковы его проявления?
4. Назовите инфекционно-аллергические механизмы развития острого диффузного гломерулонефрита?
5. Каковы механизмы развития острой почечной недостаточности?
6. Укажите основные патологические звенья хронической почечной недостаточности?
7. Охарактеризуйте основные нарушения экскреторной функции почек.

Задания для СУРС

1. Роль иммунной системы в развитии заболеваний почек.
2. Болезнь Берже.
3. Механизмы уремии.
4. Принципы терапии патологии почек.

Литература

ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

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 ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая патофизиология : атлас / С. Зилбернагель, Ф. Ланг ; пер. с англ. под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Практическая медицина, 2015. – 448 с.
2. Литвицкий, П. Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : Практическая медицина, 2016. – 775 с.
3. Угольник, Т. С. Реактивность. Иммунопатология : учеб.-метод. пособие для студентов 3 курса всех фак-ов медицинских вузов / Т. С. Угольник, И. В. Манаенкова. – Гомель : ГомГМУ, 2017. – 61 с.
4. 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.
5. Здравоохранение и медицинская наука Беларуси [Электронный ресурс]. – Минск : НИО РНМБ, 1997. – Режим доступа : <http://www.med.by>. – Дата доступа : 26.05.2017.
6. Консультант студента [Электронный ресурс]. – Гомель : ГГМУ. – Режим доступа : <http://www.studmedlib.ru>. – Дата доступа 26.05.2017
7. Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU [Электронный ресурс] / Научная электронная библиотека. – М., 2005. – Режим доступа: <http://www.elibrary.ru>. – Дата доступа: 26.05.2017.

Составитель:
ассистент

И. В. Манаенкова