

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

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

Автор:
Е.В. Кухорева старший преподаватель

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

Тема 1.5: Острый и хронический гломерулонефрит

Время: 6 часов

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

УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ, МОТИВАЦИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Учебная цель:

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

Воспитательная цель:

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

Задачи:

В результате проведения учебного занятия студент должен **знать**:

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

уметь:

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

владеть:

- навыками оказания неотложной медицинской помощи при заболеваниях внутренних органов;
- навыками интерпретации электрокардиограммы, основами интерпретации прочих инструментальных методов диагностики внутренних органов;
- навыками коммуникации с пациентами и медицинским персоналом, в

соответствие с нормами этики и деонтологии, а так же осуществлять свою учебную и рабочую деятельность в соответствии с этими нормами;

– навыками предупреждения распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Мотивация для усвоения темы:

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

МАТЕРИАЛЬНОЕ ОСНАЩЕНИЕ

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

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН

1. «Медицинская и биологическая физика»:
 - медицинские приборы и аппаратура, используемые в терапии.
2. «Медицинская химия»:
 - растворы лекарственных средств.
3. «Биоорганическая химия»:
 - изотонические растворы.
4. «Биологическая химия»:
 - биохимические процессы в органах и тканях.
5. «Латинский язык»:
 - латинские словообразовательные элементы и терминология.
6. «Анатомия человека»:
 - строение тела человека, составляющих его систем, органов, тканей;
 - половые и возрастные особенности организма человека.
7. «Гистология, цитология, эмбриология»:
 - методы гистологических и цитологических исследований;
 - кровь и лимфа;
 - рыхлая соединительная ткань;
 - эпителиальные ткани;
 - органы кроветворения и иммунной защиты (центральные и периферические), их строение;
 - иммуногенез.
8. «Первая помощь»:
 - навыки оказания первой помощи при неотложных состояниях.
9. «Нормальная физиология»:
 - основные физиологические функции органов и систем организма человека.
10. «Профессиональная коммуникация в медицине»:
 - нормы медицинской этики и деонтологии.

11. «Микробиология, вирусология, иммунология»:
 - бактериальные и иммунологические методы диагностики инфекций.Микробиологические основы химиотерапии и антисептики.
12. «Общая гигиена»:
 - основные мероприятия по обеспечению микроклимата, гигиенического ухода и питания пациентов.
13. «Пропедевтика внутренних болезней»:
 - причины возникновения и механизмы развития основных патологических процессов в организме;
 - методы общеклинического обследования пациента;
 - основные лабораторно-инструментальные методы обследования пациента;
 - этиология и патогенез основных синдромов и заболеваний внутренних органов;
 - основные клинические симптомы заболеваний внутренних органов, протекающих в типичной форме, методика их выявления и оценки;
 - симптоматология и основные принципы оказания медицинской помощи при неотложных состояниях (стенокардия, отек легких, анафилактический шок, приступ бронхиальной астмы и др.).
14. «Патологическая физиология»:
 - общее учение о болезни;
 - понятия и категории патологии;
 - классификация и номенклатура болезней;
 - роль причин и условий в развитии болезни;
 - общий патогенез;
 - общие закономерности и механизмы развития болезни;
 - процессы выздоровления и умирания;
 - типовые патологические процессы;
 - общие закономерности возникновения и механизмы развития;
 - этиология, патогенез, важнейшие проявления, механизмы компенсации структурно-функциональных нарушений, исходы типовых расстройств органов и систем, принципы диагностики, терапии и профилактики.
15. «Фармакология»:
 - общие принципы фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств;
 - факторы, определяющие терапевтическую эффективность, побочное действие, аллергенность и токсичность лекарственных средств;
 - управление эффектами лекарственных средств на основе фармакокинетических и фармакодинамических принципов;
 - индивидуальная стратегия фармакотерапии;
 - основные средства лекарственной терапии различных патологических процессов и наиболее распространенных болезней;
 - фармакологические средства защиты организма человека от различных видов биологической агрессии и паразитирования;
 - основные виды и способы диагностики с применением современных фармакологических средств;
 - общие принципы лечения неотложных состояний и отравлений.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

1. Острый и хронический гломерулонефрит: определение, классификация, этиология, патогенез, клиническая картина: основные клинические синдромы, клинические формы, варианты течения, осложнения острого нефрита, диагностика: лабораторно-инструментальные показатели функции почек, течение, исходы, прогноз острого нефрита, медико-социальная экспертиза, лечение.

ХОД ЗАНЯТИЯ

Теоретическая часть

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Гломерулонефрит - остро или подостро текущее, или хроническое с обострениями воспалительное, преимущественно иммунологически обусловленное заболевание почек с двусторонним диффузным, фокально-сегментным или минимальным гломерулитом, пролиферативным или непролиферативным (возникшим гематогенно) и наличием тубулоинтерстициальных поражений различной степени, существующее в форме нефротического, гематурического или смешанного варианта патологии, характеризующееся мочевым синдромом, почечными или внепочечными дисфункциями, риском уменьшения массы функционирующей почечной паренхимы, диффузного нефросклероза и почечной недостаточности [1].

Классификация

1. По течению:
 - острый (потенциально с исходом в выздоровление);
 - подострый (с бурным, часто злокачественным течением и развитием ОПН);
 - хронический (с прогрессирующим течением и исходом в ХПН) [1].
2. По нозологическому принципу:
 - первичный (идиопатический) гломерулонефрит (ГН) - 85%, этиология неизвестна;
 - вторичный - 15% (при системных заболеваниях, заболеваниях печени, лекарственный и др.).
3. Морфологическая (Серов В.В. и соавт., 1978, 1983) включает восемь форм ХГН
 - Диффузный пролиферативный гломерулонефрит (гломерулонефрит острый)
 - Гломерулонефрит с полулуниями (гломерулонефрит быстро прогрессирующий)
 - Болезнь минимальных изменений (липоидный нефроз)
 - Мезангиопролиферативный гломерулонефрит
 - Мембранозный гломерулонефрит

- Мембрано-пролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз
- Фибропластический гломерулонефрит

Морфологически имеет смысл разделять формы гломерулонефрита на пролиферативные (проявляющиеся нефритическим синдромом) и непролиферативные (проявляющиеся нефротическим синдромом).

- Проллиферативные: диффузный пролиферативный, экстракапиллярный с полулуниями, мезангиопролиферативный.
- Непролиферативные: болезнь минимальных изменений, фокально - сегментарный гломерулосклероз, мембранозный.
- Мембрано-пролиферативный относится к смешанному варианту и может проявляться как нефротическим, нефритическим синдромом, так и их сочетанием.
- Фибропластический гломерулонефрит является конечной стадией всех гломерулонефритов, означает развитие нефросклероза.

ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Острый гломерулонефрит (ОГН) - острое иммуновоспалительное заболевание почек с первоначальным преимущественным поражением клубочков и вовлечением в патологический процесс всех почечных структур, клинически проявляющееся почечными и (или) внепочечными симптомами. Заболевание характерно преимущественно для детей и молодых людей [1].

Этиология

В отношении острого гломерулонефрита установлен возбудитель - стрептококки группы А штаммов 1,3,4,12 и 49. Наиболее велика роль штамма 12. Кроме того, в качестве этиологических факторов рассматриваются стафилококки, энтерококк, диплококки, бледная трепонема, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, гепатита В, Эпштейн-Бар, шистосома, малярийный плазмодий, токсоплазмы, лекарственные препараты, вакцины, яды [1].

Патогенез

Наиболее изучен патогенез острого постстрептококкового гломерулонефрита, на модели которого можно представить некоторые общие вопросы развития гломерулонефритов в целом.

При развитии стрептококковой инфекции и попадании экзогенного антигена в организм, антителообразующие клетки в увеличенном количестве начинают продуцировать антитела для связывания с антигеном и формирования иммунного комплекса. Часть этих комплексов реутилизируется непосредственно клетками гранулоцитарного ряда в периферическом русле, оставшаяся часть попадает в ткань клубочка и откладывается там. Далее наблюдается активация системы комплемента, что в свою очередь привлекает в зону клубочка нейтрофилы. Нейтрофилы при фагоцитозе иммунных комплексов в зоне базальной мембраны выбрасывают лизосомальные ферменты, тем самым, повреждая эти участки мембраны. Помимо нейтрофилов в гломерулярную зону приходит большое количество моноцитов. Моноциты появляются в ткани раньше других клеток, образуют моноцитарный

инфильтрат, который участвует в продукции ИЛ-1бета, последний запускает пролиферацию мезангиальных клеток, вследствие чего развивается состояние патологической пролиферации гломерулярных клеток. В дальнейшем большое внимание уделяется механизму апоптоза. На высоте пролиферации гломерулярных клеток, а также нейтрофилов, моноцитов и пришедших Т-лимфоцитов активный апоптоз быстро восстанавливает и очищает структуру клубочка (рисунок 1) [1].

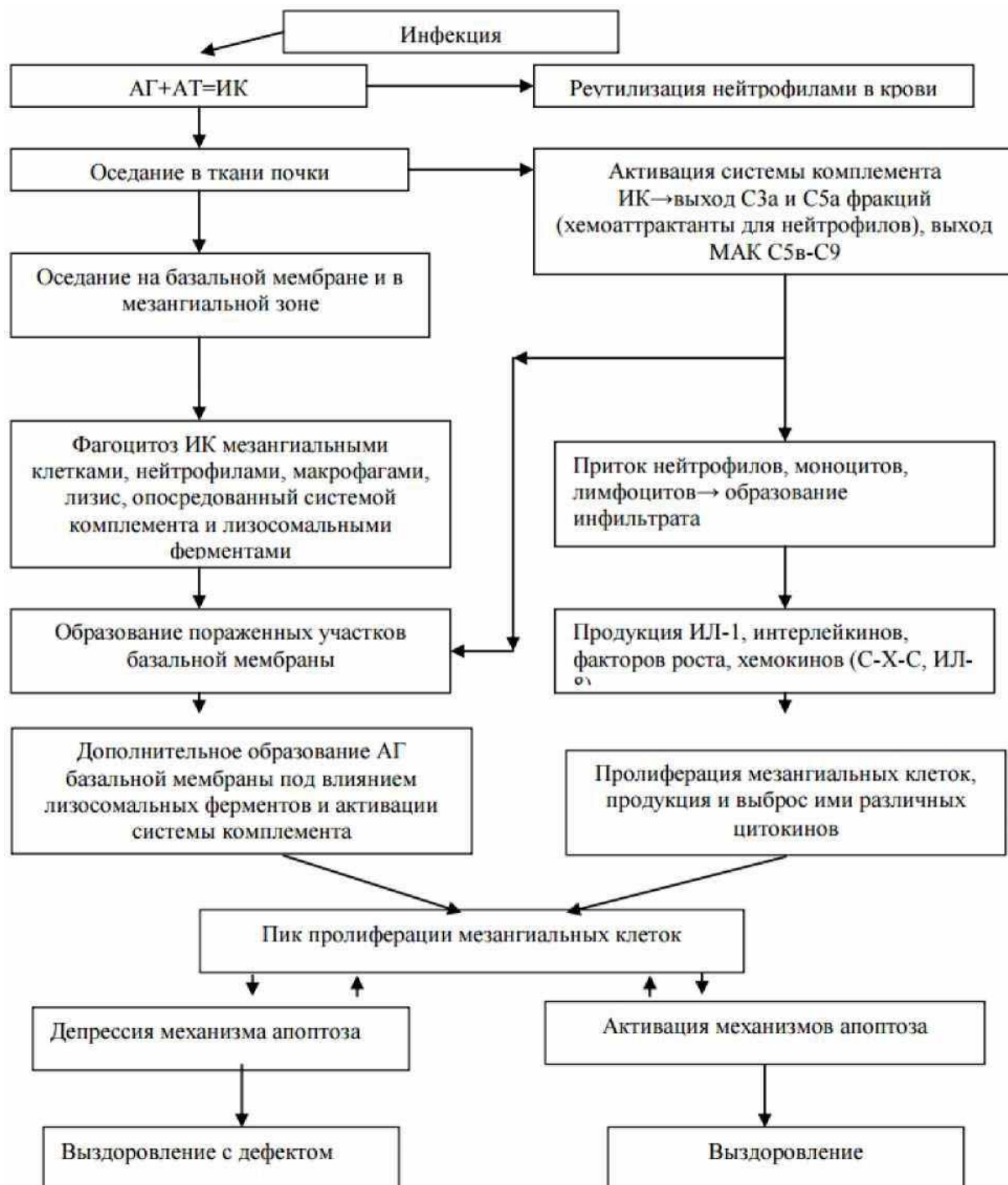


Рисунок 1 — Иммунные механизмы развития острого пролиферативного гломерулонефрита (по Рябову С.И., 2000 г) 1. (Примечание: АГ - антиген, АТ - антитело, ИК - иммунный комплекс) [1].

Патоморфологическая картина

Основным критерием диагностики гломерулонефритов является морфологическая картина, так она индивидуальна для каждого типа ГН.

Острый гломерулонефрит - морфология характеризуется поражением 80-100% клубочков с резкой пролиферацией мезангиальных клеток. В начальной (острой) стадии клубочки обычно увеличены в размерах, отмечается увеличение клеточности. Выявляется усиленная пролиферация эндотелиальных клеток капилляров, а также мезангиальных клеток. Мезангий инфильтрирован нейтрофилами и моноцитами. В

острейшей стадии может определяться геморрагический экссудат. После экссудативной фазы развивается экссудативно - пролиферативная, а затем и пролиферативная. Просвет капилляров при этом сужается. Прролиферативные и экссудативные проявления обычно начинают разрешаться через 1-2 мес. от начала заболевания, хотя полное морфологическое восстановление затягивается на несколько месяцев. При электронномикроскопическом исследовании наиболее типичным является выявление «горбов» на эпителиальной стороне базальной мембраны капилляров клубочка. Они соответствуют отложению иммунных комплексов, обычно эти изменения выявляются в течение первых 6 нед. заболевания. В целом, морфологическая картина при остром процессе оценивается как эндокапиллярный диффузный пролиферативный гломерулонефрит, при котором прослеживается несколько стадий

– экссудативная, экссудативно-пролиферативная, полиферативная и, наконец, стадия остаточных явлений, которые могут сохраняться несколько лет [1].

Быстропрогрессирующий гломерулонефрит - это экстракапиллярный диффузный гломерулонефрит, при этом полулуния выявляются не менее чем в 50-60% клубочков. Полулуния располагаются вне клубочка, занимая часть пространства боуеновой капсулы. По клеточному составу полулуния состоят из пролиферирующих клеток капсулы, моноцитов и лимфоцитов. Полулуния сдавливают капиллярные петли и начальную часть проксимального отдела петли Генле. По мере прогрессирования заболевания доля фибрина в полулуниях возрастает, что, в конечном счете, приводит к запустеванию клубочка, в результате появляются некрозы петель и дефекты в стенках капилляра. В конечной стадии это приводит к появлению пролиферации мезангиальных клеток и инфильтратов, расположенных перигломерулярно и в интерстиции.

Диагностика

Анамнез

Острый гломерулонефрит развивается через 2-3 (иногда 1—2) недели после перенесенной инфекции (чаще всего стрептококковой).

Основные клинические синдромы выявляемые в ходе сбора **жалоб** и **физикального обследования**:

- *Синдром острого воспаления клубочков*:
 - боли в поясничной области с обеих сторон;
 - повышение температуры тела;
 - олигурия (иногда, вплоть до анурии с развитием переходящего острого повреждения почек);
 - моча красноватая или цвета «мясных помоев», вследствие макрогематурии;
 - + совокупность лабораторных проявлений вызванных воспалением клубочков (смотрите ниже).
- *Сердечно-сосудистый синдром*:
 - одышка, иногда, вплоть до сердечной астмы и отека легких (обусловлена острой перегрузкой левого желудочка в связи с артериальной гипертензией, гипергидратацией и дистрофией миокарда);
 - артериальная гипертензия (иногда мало выражена);

- склонность к брадикардии;
- артериальная гипертензия обусловлена активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон, увеличением объема циркулирующей крови.

- *Отечный синдром:*

– «бледные» отеки преимущественно в области лица, век (появляются утром), в тяжелых случаях возможны анасарка, гидроторакс, гидроперикард, асцит. При отсутствии явных отеков, возможна ежедневная прибавка массы тела, что указывает на задержку жидкости в организме. Отеки обусловлены снижением клубочковой фильтрации, усилением канальцевой реабсорбции натрия и воды, развитием гипоальбуминемии и снижением онкотического давления крови, усилением секреции альдостерона и антидиуретического гормона, повышением капиллярной и тканевой проницаемости вследствие повышения активности гиалуронидазы, приводящей к деполимеризации гиалуроновой кислотой основного вещества соединительной ткани.

- *Церебральный синдром:*

– головная боль;

– тошнота, рвота;

– туман перед глазами, снижение зрения;

– повышенная мышечная и психическая возбудимость, двигательное беспокойство, бессонница;

– понижение слуха,

– ангиоспастическая энцефалопатия (эклампсия) (крайнее проявление церебрального синдрома) - судороги мышц конечностей, дыхательной мускулатуры и диафрагмы; полная потеря сознания; цианоз лица и шеи; набухание шейных вен; зрачки широкие; дыхание шумное, храпящее; пульс редкий, напряжен, артериальное давление высокое; ригидность мышц; патологические рефлексы.

ОГН может протекать в виде различных клинических форм: развернутая (с проявлением большинства вышеперечисленных жалоб), бисиндромная и моносимптомная (с развитием лишь некоторых симптомов: отечная, гипертоническая, гематурическая и т.п.), латентная (с неярко выраженной клинической симптоматикой и умеренными лабораторными изменениями). Скорость развития симптоматики так же может быть различна, от острой (с бурным началом, выраженными почечными и внепочечными симптомами) до затяжной (постепенное развитие симптоматики, продолжительность заболевания 6-12 мес).

Осложнения:

- Острая почечная недостаточность.
- Острая почечная гипертензивная энцефалопатия (преэклампсия, эклампсия, кровоизлияние в головной мозг).
- Острая сердечная недостаточность (приступы сердечной астмы, отек легких).
- Острые нарушения зрения (преходящая слепота вследствие спазма и отека сетчатки) [2].

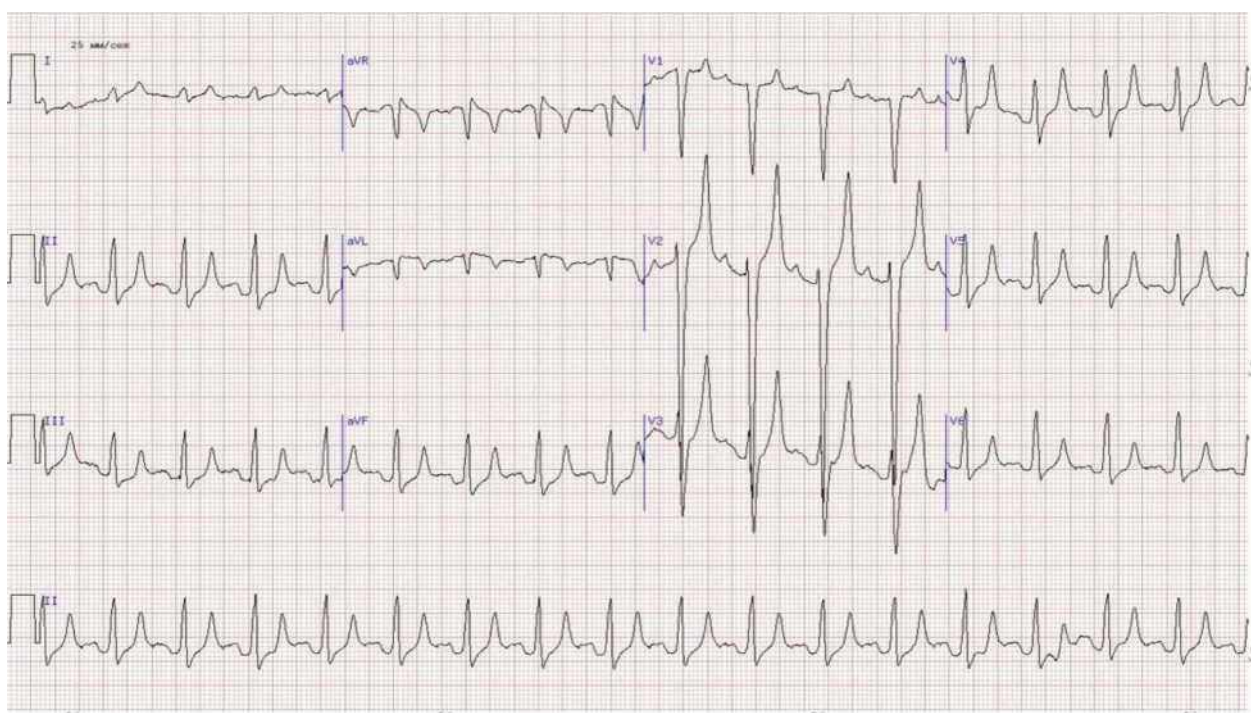
Лабораторная и инструментальная диагностика

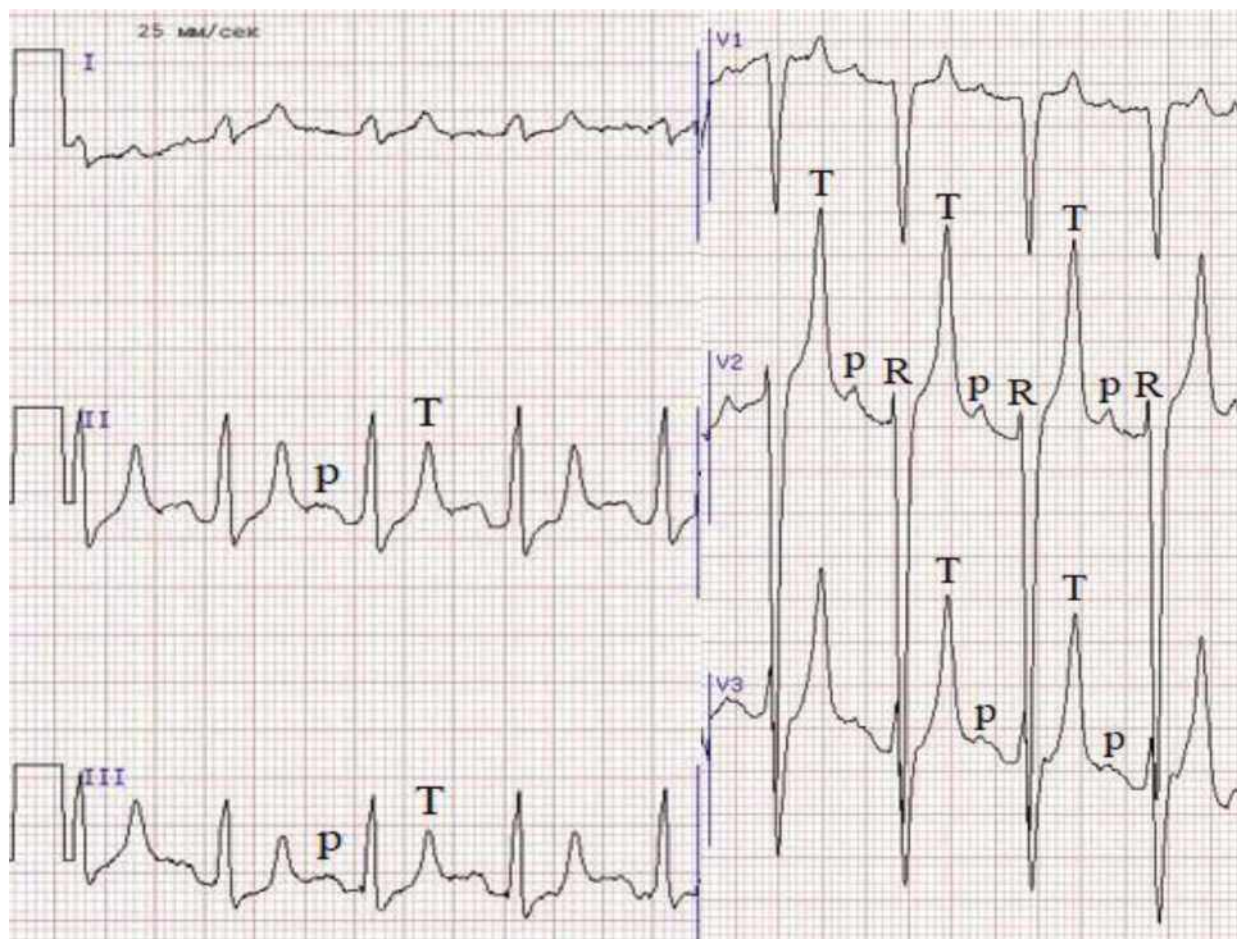
1. Общий анализ мочи: протеинурия, микрогематурия (реже

- макрогематурия), появление в моче цилиндров (гиалиновые, зернистые, эритроцитарные), эпителиальных клеток. Относительная плотность не снижена.
2. Общий анализ крови: лейкоцитоз, увеличение СОЭ, анемия.
 3. Ежедневное измерение суточного диуреза и количества выпитой жидкости.
 4. Исследование мочи по Зимницкому: сохранение концентрационной способности почек.
 5. Исследование мочи по Нечипоренко (определение количества эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров в 1 мл мочи): гематурия (микро- и макрогематурия, лейкоцитурия (лимфоцитурия), цилиндры.
 6. Биохимический анализ крови: гипопротейнемия, гипоальбуминемия, диспротеинемия с повышением содержания в крови α_2 и γ -глобулинов, гиперлипидемия, повышение содержания мочевины, креатинина, калия.
 7. Коагулограмма: гиперкоагуляция (укорочение тромбопластинового времени, повышение протромбинового индекса, снижение антитромбина III, угнетение фибринолитической активности крови), а по мере нарастания тяжести острого гломерулонефрита постепенно повышается антикоагулянтная активность, появляются продукты деградации фибрина и фибриногена в крови и моче (маркеры ДВС-синдрома).
 8. Проба Реберга-Тареева: определение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции по эндогенному креатинину - снижение клубочковой фильтрации.
 9. Определение суточной протеинурии: количественный метод, учитывающий суточный диурез, позволяет более точно оценивать динамику протеинурии, в том числе под влиянием лечения.
 10. Иммунологический анализ крови выявляет повышение содержания IgG, IgM, редко IgA (нормализация этих показателей происходит в течение первых 2 месяцев от начала болезни), циркулирующие иммунные комплексы, преходящую криоглобулинемию, комплексы фибриногена с высокой молекулярной массой, высокие титры антител к антигенам стрептококка (антистрептолизин О, антистрептококковая гиалуронидаза), снижение C3, C5-фракций комплемента.
 11. Пункционная биопсия почек (световая и иммунофлюоресцентная микроскопия биоптата).
 12. Исследование глазного дна, при повышении артериального давления — сужение артериол, феномен перекреста, иногда отек соска зрительного нерва, точечные кровоизлияния.
 13. Мазок из глотки, для определения β -гемолитических стрептококков группы А.
 14. УЗИ почек: размеры почек при УЗИ не изменены или слегка увеличены (в норме длина 75-120 мм, ширина 45-65 мм, толщина 35-50 мм), выявляют отечность ткани почек. Чашечно-лоханочная система не изменена.
 15. Мониторирование артериального давления, с целью выявления артериальной гипертензии.
 16. Радиоизотопная ренография.
 17. ЭКГ: диффузные изменения миокарда (снижение амплитуды зубца Т в

нескольких отведениях), при развитии гиперкалиемии выявляют следующие ЭКГ признаки (рисунок 2):

- высокий симметричный («пикообразный») зубец Т;
- уширение зубцов Р с уменьшением их амплитуды, вплоть до полного исчезновения;
- укорочение интервала QT, (либо его расширение, при уширении комплекса QRS и обусловлено именно этим уширением);
- уменьшение амплитуды зубцов R с сопутствующим увеличением глубины зубцов S;
- депрессия сегментов ST;
- удлинение интервалов PQ;
- при увеличении степени гиперкалиемии выявляется прогрессирующее уширение комплексов QRS и зубцов Т с постепенным исчезновением сегмента ST. В таких случаях зубец Т начинается непосредственно от зубца S;
- желудочковые экстрасистолы или выскакивающие сокращения из желудочков;
- желудочковая тахикардия, мерцание или трепетание желудочков или асистолия сердца в финальной стадии. [3].





А

Б

Рисунок 2 — ЭКГ пациента с гиперкалиемией и гипертонией (высокие зубцы Т, удлинение PQ, уширение QRS, гипертрофия левого желудочка).

А- отведения I, II, III. Б - отведения V1-V3.

Исходы ОГН (через 12 мес. от начала заболевания):

- Выздоровление.
- Выздоровление с «дефектом» — «малый мочево́й синдром» с преобладанием протеинурии или микрогематурии.
- Переход в соответствующую форму хронического гломерулонефрита.
- Смертельный исход.

Лечение

- Г оспитализация.
- Постельный режим при выраженных отеках, артериальной гипертензии, значительных изменениях анализов мочи. Рекомендуется минимум на 2 недели. Необходимость постельного режима оправдана улучшением кровоснабжения почек в горизонтальном положении тела. Кроме того, воздействие неблагоприятных факторов (физические нагрузки, переохлаждение, инфекционные заболевания) могут способствовать хронизации гломерулонефрита.

– Диета. Ограничение поваренной соли, потребления воды (суточный диурез +400 мл), поступления белков.

– Антибактериальная терапия защищенными пенициллинами, 7-10 дней, при наличии стрептококковой инфекции.

– Подавление аутоиммунных реакций: глюкокортикоиды 1-1,5 мес с постепенным снижением дозы; цитостатические средства: при неэффективности глюкокортикоидов или при наличии противопоказаний к их назначению.

– Гепарин и антиагреганты: рекомендовано при нефротическом синдроме.

– Диуретики, при выраженных отеках (фуросемид)

– Антигипертензивная терапия: иАПФ, блокаторы кальциевых каналов, в-адреноблокаторы.

– Заместительная терапия (гемодиализ), при выраженном снижении функции почек и развитии осложнений.

– Санаторно-курортное лечение, показано не ранее, чем через 6 мес от начала заболевания. Направляют пациентов на климатические курорты пустынь и приморские курорты (повышение потоотделения). Не показано в острый период, при выраженных внепочечных проявлениях (отеки, артериальная гипертензия), макрогематурии.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

Хронический гломерулонефрит (ХГН) - хроническое иммунновоспалительное заболевание с преимущественным поражением клубочков, приводящее к развитию нефросклероза и необратимой почечной недостаточности.

Этиология

– Следствие перенесенного острого гломерулонефрита.

– Бактерии: стрептококк, стафилококк, туберкулёз, сифилис.

– Вирусы: гепатиты В и С, цитомегаловирус, ВИЧ, герпес, вирус Эпштейна-Барр, гриппа, коксаки.

– Паразиты: малярийный плазмодий, токсоплазма, шистосома.

– Токсические вещества: органические растворители, алкоголь, наркотики, ртуть, лекарства (D-пеницилламин, препараты золота, НПВС).

– Органические яды при укусе ядовитых насекомых, пауков, змей.

– Реакции на введение чужеродного белка (вакцины, сыворотки).

– Аллергические реакции на пыльцевые, пищевые аллергены.

– Системные заболевания соединительной ткани, различные аутоиммунные заболевания.

– Лимфопролиферативные заболевания.

Патогенез

В настоящее время в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита придают значение трем основным механизмам: иммунным, гемодинамическим и метаболическим. Однако в развитии гломерулонефрита наибольшее значение имеет первый из этих факторов. Механизм развития гломерулярной патологии, прежде всего, должен рассматриваться как следствие генетической неполноценности Т-клеточного звена иммунитета, что в конечном итоге приводит к нарушению процессов репарации отдельных частей нефрона с дальнейшим изменением их антигенной структуры и образованием иммунных комплексов. Последние локализуются на пораженных участках базальной мембраны

с последующим их фагоцитозом подоцитами, нейтрофилами, мезангиальными клетками и макрофагами. При разрушении некоторых из этих клеток выделяются лизосомальные ферменты, в результате чего базальная мембрана повреждается еще больше. К этому предрасполагает низкое содержание Т-лимфоцитов, что делает процесс необратимым (рисунок 3) [1].

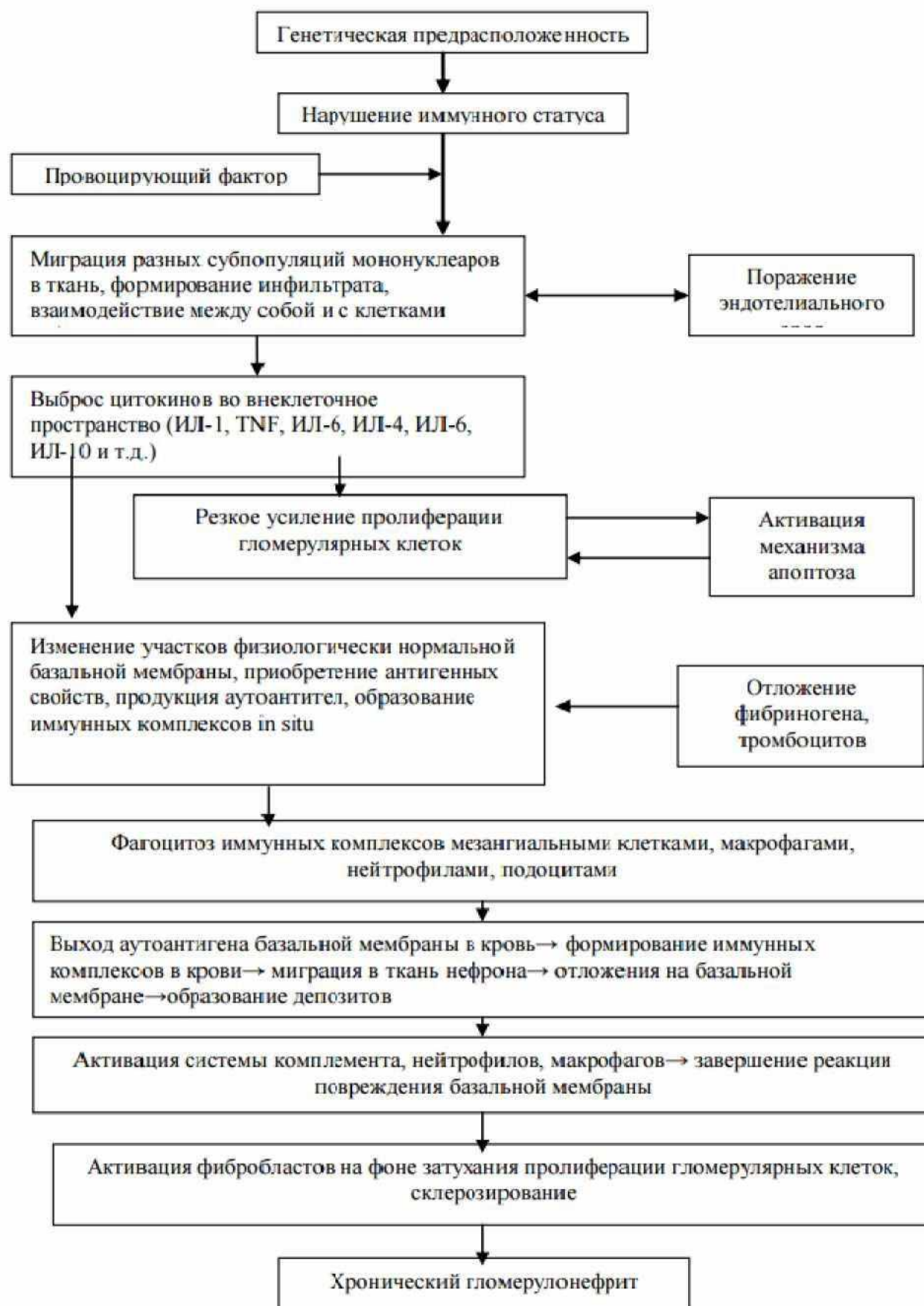


Рисунок 3 — Иммунные механизмы развития хронического гломерулонефрита (по Рябову С.И. 2000) [1].

Патоморфологическая картина

Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит - при световой микроскопии выделяют диффузный и очаговый мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. В первом случае выявляется диффузная пролиферация

мезангиальных клеток и увеличение мезангиального матрикса. Базальная мембрана остается тонкой. Одновременно почти у половины больных выявляется глобальный и сегментарный склероз почти трети клубочков, что приводит к нефронному запустеванию. Одновременно выявляется пролиферация клеток капсулы Боумена. Почти у всех больных отмечается сращение петель клубочка с капсулой и ее утолщение.

Очаговый мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит-характеризуется очаговой и сегментарной пролиферацией мезангиальных клеток.

Мембранозно - пролиферативный гломерулонефрит. Для больных этой группы характерны поражения клубочков с изменением мезангиального матрикса, отложением фибрина, комплемента и иммуноглобулинов в мезангии, и вторичное изменение базальной мембраны. При световой микроскопии диффузная пролиферация мезангиальных клеток сопровождается увеличением мезангиального матрикса. У большинства больных выявляется раздвоение и утолщение капиллярных петель клубочков, обнаруживается понефронное запустевание, а также интерстициальный склероз. У части больных выявляется значительное увеличение мезангиального матрикса в центре долек, что приводит к увеличению объема мезангиальной области. Капиллярные петли клубочков, располагаясь по периферии этих разрастаний, оказываются сдавленными.

Мембранозный гломерулонефрит. Для этой формы гломерулонефрита основным признаком является изменение базальной мембраны, а также наличие субэпителиальных депозитов, соответствующих отложению иммуноглобулинов. При световой микроскопии основным характерным проявлением является изменение базальной мембраны, практически во всех клубочках.

Гломерулонефрит с минимальными изменениями. Изменения со стороны клубочков незначительные. Возможные варианты изменений: отсутствие каких-либо изменений со стороны клубочков, хотя может отмечаться повышение содержания белковых и липидных капель; выявляется очаговое запустевание клубочков; минимальное расширение мезангиального матрикса без изменений числа клеток в клубочке; очаговые изменения канальцев, которые могут быть даже атрофированы; минимальная гиперклеточность мезангиума, при этом число мезангиальных клеток не должно превышать 3 на одну мезангиальную область. При электронной микроскопии выявляется «исчезновение» ножковых отростков подоцитов. Ножковые отростки подоцитов выглядят набухшими, в результате происходит закрытие щелевидных пространств.

Фокально-сегментарный гломерулосклероз. Световая микроскопия выявляет отложения гиалиновых масс с развитием склероза юстагломерулярной зоны. При этом изменения могут выявляться не во всех клубочках и сегментарно, так как в процесс вовлекаются не все капилляры клубочков. В результате отмечается сегментарный гиалиноз одной или нескольких долек клубочка. В более поздних стадиях процесса гиалиновые массы заменяются в связи с прогрессированием склеротических изменений. В результате клубочки запустевают. Электронная микроскопия выявляет исчезновение ножковых отростков подоцитов, что связано с их набуханием и сокращением. В результате щелевидные пространства закрываются. Подоциты обычно увеличены в размерах, содержат много органелл [1].

Классификация ХГН

Клиническая (Тареев Е.М., Тареева И.Е., 1958, 1972)

1. По формам

Латентная форма

Гематурическая форма (см. Болезнь Берже)

Гипертоническая форма

Нефротическая форма

Смешанная форма

2. По фазам

- **Обострение** (активная фаза) — нарастание изменений в моче (протеинурии и/или гематурии), появление остроснефритического или нефротического синдрома, снижение функции почек

- **Ремиссия** — улучшение или нормализация экстраренальных проявлений (отёков, артериальной гипертензии), функций почек и изменений в моче. В настоящее время различают *полную* и *неполную ремиссии*. О полной ремиссии можно говорить в случае регрессии нефротического синдрома и снижении суточной протеинурии до 0,3 г, тогда как эритроцитурия уменьшается в 8-10 раз (в разовых порциях мочи) [8].

3. Типы течения:

- редкие обострения (не чаще 1 раза в 8 лет)
- умеренно частые (каждые 4-7 лет),
- частые обострения (1 раз в 1-3 года)
- непрерывное рецидивирование (неполное исчезновение признаков обострения под влиянием терапии на 1-2 года или постоянное их сохранение на протяжении всего известного периода болезни) [1].

Характеристика клинических форм ХГН

Латентная форма:

Наличие мочевого синдрома с

- протеинурией обычно 1-2 г/сут (до 3 г/сут),
- микрогематурией от 5-10 до 30-50 в зр,
- цилиндрурией.

Нефротическая форма:

- протеинурия 3-3,5 г/сут и более,
- гипо- и диспротеинемия,
- гиперлипидемия,
- отеки.

Гипертоническая форма:

- мочевого синдром (как при латентной форме),
- артериальная гипертензия с начала заболевания.

Гематурическая:

- характерна макрогематурия, часто периодическая, например синфарингитная,
- протеинурия обычно 1-2 г/сут (до 3 г/сут),

- цилиндрурия.

Смешанная:

- нефротический синдром,
- артериальная гипертензия (не связанная с медикаментозной терапией).

При сочетании макрогематурии с артериальной гипертензией с прогностической точки зрения лучше ставить гипертоническую форму, так как при ней прогноз серьезнее, чем при гематурической.

Осложнения:

- почечная недостаточность;
- левожелудочковая недостаточность;
- интеркуррентные инфекции;
- нефротический криз (лихорадка, боли в животе, мигрирующая эритема, гиповолемический шок), развивается вследствие ДВС и активации кининовой системы;
- осложнения, вызванные проводимой терапией: цитопении, инфекции, остеопороз, гипергликемии и т.п.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Аналогична ОГН

- Выявление ведущего синдрома: изолированного мочевого, нефротического, артериальной гипертензии
- Определение стадии хронической болезни почек.
- Общий анализ мочи.
- Общий анализ крови.
- Определение суточной потери белка с мочой.
- Профиль АД.
- Исследование фильтрационной функции почек - проведение пробы Реберга-Тареева.
- Биохимический анализ крови: определение концентрации общего белка, калия, мочевины, креатинина, холестерина, общего билирубина, общего белка и белковых фракций, глюкозы, натрия, хлора, мочевой кислоты, определение активности АсАТ, АлАТ, АСЛО.
- УЗИ почек.
- Определение титра антител класса Ig G к гломерулярной базальной мембране в сыворотке крови.
- Иммунологические исследования: определение количества субпопуляций Т- и В-лимфоцитов и компонентов комплемента.
- Определение титра антинуклеарных антител классов Ig M и G.
- Определение титра антител классов Ig M и G или к белкам цитоплазмы (протеиназе-3 и миелопероксидазе) нейтрофилов в сыворотке крови.
- Определение маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, anti-HBs, anti-HBcore) и вирусного гепатита С (anti-HCV).
- Обнаружение антител к ВИЧ.

- Определение титра сывороточных иммуноглобулинов классов Ig M и G обратимо преципитирующих при температуре ниже 37°C (далее криоглобулины).
- Коагулограмма.
- Определение концентрации циклоспорина в сыворотке крови.
- Липидограмма.
- Денситометрия.
- Биопсия почек, для определения морфологической формы ХГН, что необходимо для адекватного выбора тактики лечения.

Лечение

– Режим - ограничение только в период обострения процесса или развития хронической почечной недостаточности.

– Диета. При достаточной функции почек — некоторое ограничение белков (0,75—1 г/кг массы тела), в случае развития артериальной гипертония — ограничение поваренной соли до 3 г/сут. При выраженных отеках прием натрия с пищей должен быть резко ограничен до уровня его максимального выделения. То же касается и количества выпиваемой жидкости. Режим больных необходимо регламентировать лишь в период обострения воспалительного процесса.

– Этиологическое лечение, возможно лишь у немногих больных. Применение антибиотиков при постстрептококковом нефрите и нефрите, связанном с подострым инфекционным эндокардитом. Специфическое лечение сифилитического, малярийного и паратуберкулезного нефритов с освобождением от иммунных комплексов и полным излечением; удаление опухоли при паранеопластическом нефротическом синдроме; прекращение приема соответствующего препарата, вызвавшего лекарственный нефрит; абстиненция при алкогольном нефрите, исключение аллергизирующих факторов при атопическом нефрите.

– Глюкокортикоиды - пероральный прием преднизолона, метилпреднизолона. Побочные эффекты ГКС могут быть острыми (эйфория, депрессия, бессонница, повышенный аппетит, кортикостероидный психоз, задержка жидкости, снижение толерантности к глюкозе) и хроническими (ожирение, миопатия, стрии, атрофия кожи, гирсутизм, катаракта, задержка роста, остеопороз, асептические некрозы и переломы костей, акне и оппортунистические инфекции). Первые исчезают после отмены ГКС-терапии, вторые могут сохраняться в течение длительного времени. Резкая отмена ГКС после их длительного приема ведет к опасному для жизни адреналовому кризу, который связан с подавлением функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при длительном приеме ГКС

– Цитостатики - циклофосфамид, и хлорбутин. Самые серьезные побочные эффекты: супрессия костного мозга, развитие инфекций и недостаточность гонад. Другие осложнения: гепатит, алопеция, геморрагический цистит, желудочно-кишечные расстройства и повышенный риск развития опухолей.

– Плазмаферез - элиминация циркулирующих иммунных комплексов.

– Антикоагулянты (нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины). Гепарин тормозит адгезию и агрегацию тромбоцитов; влияет на реологические свойства крови, способствуя увеличению кровотока в сосудах. Кроме того, гепарин стимулирует синтез сосудистой стенкой эндогенного антикоагулянта.

Оказывает диуретическое и натрийуретическое действие, вследствие подавления продукции альдостерона. Гепарин производит гипотензивный эффект, антипротеинурическое действие и уменьшает проницаемость сосудистой стенки для молекул белка. Побочные эффекты: кровотечения, аллергические реакции.

- Антиагреганты (преимущественно дипиридамол).

- Ингибиторы АПФ (иАПФ) (эналаприл, лизиноприл, рамиприл).

Антипротеинурическое действие ингибиторов АПФ может быть следствием снижения системного АД и расширения эфферентных артериол, а также изменения проницаемости клубочка для макромолекул. Осложнения терапии ингибиторами АПФ в нефрологической практике: повышение уровня не только креатинина сыворотки (в первые 1—2 нед лечения обычно проходящее) и калия сыворотки, гипотония, крапивница, отек Квинке, кашель, лейкопения.

- Лечение симптоматической артериальной гипертензии: антагонисты кальциевых каналов внутрь (нифедипин, амлодипин, верапамил, дилтиазем); Р-блокаторы внутрь (бисопролол, карведилол, метопролол); селективные агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин); α-блокаторы внутрь (доксазозин, празозин).

- Гиполипидемическая терапия: диета, статины (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) помимо липолитического действия, ингибируют перекисное окисление ЛПНП, уменьшают образование их модифицированных форм, что снижает внедрение моноцитов в сосудистую стенку.

- Мочегонные (фуросемид, гидрохлортиазид, индапамид) лечение отеков.

- Санаторно-курортное лечение - показано в период ремиссии и при отсутствии выраженного нарушения функции почек.

- Заместительная терапия: гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почек.

Примеры формулировки диагноза

- Хронический гломерулонефрит, нефротическая форма, фаза обострения, ХБП ст 3а.

- Хронический гломерулонефрит, гипертоническая форма, фаза ремиссии. ХБП 1 ст.

Практическая часть

1. Законспектировать теоретический материал, демонстрируемый преподавателем;

2. Заполнить схемы и таблицы раздаточного материала;

3. Освоить методику решения задач по теме занятия;

4. Курировать пациента, совместно с преподавателем;

5. Расшифровать рентгенограмму по теме занятия;

Контроль усвоения темы

1. Решение ситуационных задач по индивидуальному заданию;

2. Решение индивидуальных тестовых заданий;

3. Расшифровка контрольной ЭКГ.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ СРС

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

- подготовку к лекционным и практическим занятиям;
- подготовку к зачету и экзамену по учебной дисциплине;
- проработку тем (вопросов), вынесенных на самостоятельное изучение;
- изучение тем и проблем, не выносимых на лекции и практические занятия;
- решение ситуационных задач;
- выполнение исследовательских и творческих заданий;
- подготовку тематических докладов, рефератов, презентаций;
- выполнение практических заданий;
- конспектирование учебной литературы;
- оформление информационных и демонстрационных материалов (стенды, плакаты, графики, таблицы, газеты и пр.);
- составление тематической подборки литературных источников, интернет источников.

Основные формы организации СРС

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

Перечень заданий СРС:

- выполнение тестовых заданий (ЭУМК «Внутренние болезни и поликлиническая терапия» Режим доступа: <https://dl.gsmu.by/course/view.php?id=683>);
- - выполнение научно-исследовательской работы;

Контроль СРС осуществляется в виде:

- тестирования;
- итогового занятия, коллоквиума в форме устного собеседования, письменной работы, тестирования;
- обсуждения рефератов;
- проверки рефератов;
- оценки устного ответа на вопрос или решения задачи на практических занятиях;
- контрольной работы.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ УСРС

Рекомендуемыми формами организации УСРС являются:

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

Перечень заданий УСРС:

Темы рефератов / мультимедийных презентаций:

1. Дифференциальная диагностика болезней почек.
2. Биопсия почки, показания, противопоказания, осложнения, техника проведения, интерпретация результатов.

Формы контроля выполнения УСРС:

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

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Гломерулонефриты: учебное пособие / О.В. Тирикова, И.А. Филатова; под ред. Н. М. Козловой ; ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра факультетской терапии. - Иркутск: ИГМУ, 2017. - 44с.

2. Окорочков, Александр Николаевич. Диагностика болезней внутренних органов: [в 10 т.] / А. Н. Окорочков. - Москва: Медицинская литература, 2003-. - 21 см. - (Руководство).

3. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. — 10-е изд., испр. — Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2020. — 560 с.

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

5. Внутренние болезни. В 2 т. Т. 1 [Электронный ресурс] : учебник / под ред. А. И. Мартынова, Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеева. - 4-е изд., перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 784 с. - Режим доступа:
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970472316.html> - Дата доступа: 17.05.2024.

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

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

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

- 26, [3] с.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

24. Чучалин, А. Г. Пульмонология [Электронный ресурс] / под ред. Чучалина А. Г. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 768 с. - Режим доступа:

<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970453230.html>

Дата доступа:

17.05.2024.