Министерство образования Российской Федерации

Пензенский Государственный Университет

Медицинский Институт

Кафедра Терапии

Зав. кафедрой д. м. н.

Реферат

на тему:

"Система осморегуляции и интегральная оценка функционального состояния"

Выполнила: студентка V курса

Проверил: к. м. н., доцент

Пенза 2008

План

1. Система осморегуляции

2. Интегральная оценка функционального состояния

Литература

## 1. Система осморегуляции

Осмосомназывается процесс, при котором происходит спонтанное движение молекул растворителя из раствора с низкой концентрацией в раствор с высокой концентрацией через мембрану, проницаемую только для растворителя. Причем процесс этот продолжается до тех пор, пока не произойдет уравновешивание концентраций по обе стороны мембраны. Давление, с которым растворитель проникает ("засасывается") через мембрану,называется осмотическим.

Таким образом, раствор, находящийся во флаконе, осмотическим давлением не обладает. Оно возникает только в том случае, если имеется полупроницаемая мембрана и осмотический градиент по обе стороны ее. Поскольку по мере перемещения растворителя осмотический градиент уменьшается, осмотическое давление есть величина непостоянная.

Как и любое другое давление, осмотическое давление измеряется в атмосферах, миллиметрах ртутного либо сантиметрах водного столба. Например, на уровне капиллярной сети давление плазмы крови в норме составляет в среднем 6,62 атм (от 6,47 до 6,72 атм).

Осмос не следует путать с диффузией - пассивным перемещением молекул или ионов растворенного вещества через проницаемую для них мембрану из раствора с большей концентрацией в раствор с низкой концентрацией.

Коллоидно-осмотическое давление *-* часть осмотического давления плазмы, которая создается частицами с большим молекулярным весом (более 30000 Д), преимущественно белками, с трудом проникающими через стенку капилляров, которая играет в организме роль полупроницаемой мембраны. Поэтому коллоидно-осмотическое давление плазмы еще называют онкотическим.

Осмотическое и коллоидно-осмотическое давление часто путают с концентрационными показателями осмотического состояния - осмолярностью и осмоляльностью, которые отражают соотношение растворителя (т.е. плазмы или воды) и растворенных веществ (т.е. электролитов, белков, жиров, углеводов, микроэлементов, гормонов, энзимов и витаминов). Осмолярность представляет собой суммарную концентрацию осмотически активных частиц в единице объема растворителя, например, в 1 л (мосм/л), а осмоляльность - в единице массы растворителя, например, в 1 кг воды (мосм/кг Н2О). Известно, что в биологических жидкостях (плазма, моча и др.) кроме воды обязательно имеются мелкодисперстные вещества. Причем, чем большую часть в литре плазмы занимают белки, липиды и им подобные вещества, тем меньше места останется для свободной воды. Поэтому, чтобы избежать влияния величины осадка (гиперлипидемия, гиперпротеинемия и т.п.) на показатель концентрации осмотически активных веществ, рекомендуется измерять не осмолярность, а осмоляльность. Поскольку среднее содержание воды в плазме крови обычно составляет примерно 92%, осмоляльность ее будет равна осмолярности, умноженной на 0,92.

Величина осмоляльности зависит только от количества частиц, растворенных в единице объема растворителя, а не от их природы, размера, массы и валентности. За единицу осмоляльности принята осмоляльность раствора, содержащего 1 моль растворенного вещества. Сделано это потому, что в 1 моле всегда находится одно и то же число молекул (число Авогадро - 6,02\* 1023). Другими словами, одномоляльный раствор содержит 6,02\*1023 частиц на каждый кг воды. Установлено, что внесение в раствор вещества в таком количестве снижает точку замерзания этого раствора на 1,86о С. На данном явлении и основан принцип осмометрии. Электронное устройство, позволяющее измерять с высокой точностью температуру замерзания биологических жидкостей, называется криоскопом или осмометром. В связи с тем, что осмоляльность биологических жидкостей не очень велика, для удобства принято пользоваться тысячной долей моля (ммоль). Для того же, чтобы акцентировать внимание на том, что речь идет об осмотически активных частицах, к слову "ммоль" добавляют частицу "ос" (мосмоль/кг Н2О). Следовательно, понятие "осмоляльность" тождественно понятию "моляльность", а 1 мосмоль, также как и 1 ммоль, соответствует содержанию 6,02\*1019 частиц в каждом кг растворителя. В системе СИ "мосмоль" как самостоятельная единица, отсутствует, поэтому иногда в научных трудах для отражения осмоляльности используют выражение ммоль/кг Н2О.

Осмоляльность плазмы и ликвора в норме составляет 285+10, слюны - 100-200, желудочного сока - 160-340, желчи - 280-300, мочи - 600-1500 мосмоль/кг Н2О.

Вклад различных веществ в осмоляльность неодинаков. Например, в плазме 98% ее обеспечивается электролитами, в том числе почти 50% - натрием. Из других имеющихся в крови физиологических частиц наибольшей осмотической активностью (кроме электролитов) обладают глюкоза и мочевина. Именно от них и от натрия главным образом и зависит величина осмоляльности плазмы, так как концентрация в крови ионов К+, РО42+, SО42+, Са2+, Мg2+, креатинина, мочевой кислоты и других веществ мала. Высокомолекулярные белки и липиды также имеют низкую моляльную концентрацию, поэтому на их долю приходится всего 1% (1,5-2,5 мосмоль/кг Н2О) осмоляльности.

С учетом роли различных веществ в осмоляльности плазмы предложено большое количество формул для ее расчета. Наибольшее распространение из них получили формулы Дорварта и Мансбергера:

*1,86\*натрий + глюкоза + азот мочевины + 9*

*1,86\*натрий + глюкоза + мочевина + 5,*

где концентрация веществ представлена в ммоль/л.

В плазме хлорид натрия диссоциирован не полностью, а на 93%, поэтому осмотический коэффициент натрия с анионами меньше их концентрации. В связи с этим, если принять число анионов равным числу катионов, то концентрацию натрия надо умножать не на 2, а на 1,86. Цифры 9 и 5 - эмпирически найденный коэффициент, отражающий осмотическую концентрацию других осмотически активных частиц в норме. Вычитая значение осмоляльности, рассчитанной с помощью одной из этих формул, из результата, полученного при измерении прибором, можно определить так называемую дискриминанту осмоляльности. Она будет тем больше, чем существеннее роль так называемых "остаточных анионов" (молочной, пировиноградной, уксусной и других органических кислот, кетонов, этилового спирта, различных аминокислот, полипептидных продуктов протеолиза и пр.).

В процессе анаболизма между собой соединяется большое количество мелких частиц, что приводит к уменьшению осмоляльности. Обратный процесс (катаболизм), сопровождающийся распадом больших молекул на мелкие частицы, вызывает повышение осмоляльности. Следует, однако, учесть, что не все крупномолекулярные вещества при распаде образуют осмотически активные частицы. Например, катаболизм жиров и глицерина, за исключением СО2, осмотически активных веществ не образует. Наоборот, при этом появляется "метаболическая вода", которая снижает осмоляльность.

В результате обменно-диффузионных процессов, постоянно идущих между сосудистым и интерстициальным пространствами, имеющиеся в крови натрий, глюкоза и мочевина равномерно распределяются по обе стороны капиллярной стенки. Вследствие этого они не играют существенной роли в создании осмотического давления плазмы, и поэтому по осмоляльности нельзя судить об осмосе и осмотическом давлении, возникающих на уровне стенки капилляров. В то же время натрий, являясь основным внеклеточным катионом, при обычных условиях обладает относительно низкой способностью проникать через клеточную мембрану. Миграция глюкозы и мочевины в клетку также затруднена, хотя и в меньшей степени, чем натрия. Все это дает основание по осмоляльности плазмы судить об осмоляльности интерстициальной жидкости и, соответственно, о степени осмотического воздействия, испытываемого клетками. Другими словами, чем больше осмоляльность плазмы, тем (при сохранении нормального функционирования калий-натриевого насоса) больше должна быть осмотическая нагрузка на клеточную мембрану. Однако лишь сопоставление осмотической концентрации по разные стороны гематоэнцефалического барьера (интерстициальная жидкость - ликвор) позволяет оценить направленность осмоса.

Поддержание осмоляльности на нормальном уровне осуществляет система осморегуляции с весьма сложными центральными и периферическими механизмами. Эта система включает афферентное звено в виде осморецепторов - чувствительных образований, обращенных во внутреннюю среду и реагирующих на изменение концентрации в ней растворенных частиц. Импульсы от осморецепторов передаются в гипоталамический центр осморегуляции (супраоптическое ядро гипоталамуса), а оттуда - к исполнительным органам (почки, потовые железы, желудочно-кишечный тракт).

Процесс осморегуляции состоит из двух этапов. Сначала происходит ряд изменений, направленных на восстановление осмоляльности внеклеточной жидкости: буферирование катионов и анионов белками крови и эритроцитами, миграция воды и ионов между плазмой и эритроцитами, ускорение обменно-диффузионных процессов между кровью и тканями. Однако они не ликвидируют полностью осмотический сдвиг, а перемещают его из сосудистого пространства в интерстициальное. Гиперосмия, возникающая в интерстиции, вызывает развитие приспособительных реакций, способных защитить клетки от небольшого осмотического воздействия. Это проявляется не только в демпфировании соединительной тканью самих клеточных структур, но и в способности организма уменьшить величину осмотического сдвига за счет мобилизации жидкости из других, менее важных областей, например, желудочно-кишечного тракта. И только тогда, когда интенсивность осмотического воздействия превышает возможности защиты, возникает угроза потери воды клетками и происходит включение осморегулирующего рефлекса (изменение реабсорбции воды и натрийуреза). Он играет ведущую роль в окончательном восстановлении осмотического равновесия и при развитии гипоосмии.

Следует акцентировать внимание на следующих механизмах поддержания осмобаланса. Первый заключается в изменении работы почек. Известно, что ими экскретируются не только натрий, но и вода, а также продукты распада белков и аминокислот (один из основных источников образования осмотически активных частиц). Первичная моча, образованная путем ультрафильтрации крови гломерулами нефрона, приблизительно изоосмотична плазме. Во время прохождения через нефрон состав первичной мочи меняется. При этом, в зависимости от ситуации, почки сохраняют либо удаляют воду и осмотически активные вещества. Считают, что выделение с мочой осмотически активных веществ достаточно точно отражает степень угнетения почечных функций. Если у человека массой 70 кг, получающего с пищей 2000 ккал, суточная осмотическая "продукция" (совокупное выделение почками осмотически активных веществ) составляет 800 мосмоль, то сразу после оперативного вмешательства величина ее значительно уменьшается. Отношение осмоляльности мочи к плазме (осмотический концентрационный индекс) признан многими авторами одним из наиболее надежных показателей нарушения функции почек. Снижение его ниже 1,0, особенно в сочетании с олигурией, некорригируемой гиперосмоляльностью, соответственно гипернатриемией и гиперазотемией свидетельствует о развитии почечной недостаточности и является прогностически неблагоприятным признаком.

Второй механизм заключается в изменении работы потовых желез. Образующийся в их проксимальных отделах первичный пот обычно гипотоничен по отношению к плазме. Усиление секреции пота приводит к увеличению потери свободной воды и сопровождается нарастанием осмоляльности.

Третий механизм состоит в изменении работы гормональной системы. Установлено, что гормоны оказывают свое действие посредством влияния на процессы анаболизма и катаболизма, сопровождающиеся активацией или уменьшением синтеза свободной воды и осмотически активных веществ. Естесственно, что такое влияние сказывается не сразу, а через какое-то время. Список гормонов, оказывающих то или иное влияние на осмоляльность, представлен в табл.1.

Таблица 1. Гормональный контроль осмоляльности

|  |  |
| --- | --- |
| Гормоны,ПОВЫШАЮЩИЕ осмоляльность | Гормоны,СНИЖАЮЩИЕ осмоляльность | | |
| *продуцирующие либо задерживающие осмотически активные вещества:*АКТГкортизональдостеронглюкагон | *продуцирующие либо задерживающие свободную воду:*АДГ (вазопрессин)гормон ростакатехоламиныинсулин  |
| *редуцирующие либо элиминирующие* *свободную воду:*АКТГкортизонпаращитовидный гормонбрадикинин, ангиотензин | *редуцирующие либо элиминирующие осмотически* *активные вещества:*гормон роста, окситоцининсулин (спиролактон) |эстрогены, андрогены |

Установлено, например, что инсулин играет важную роль не только в углеводном, но и в белковом, и в жировом обмене. Стимулируя процессы синтеза (анаболизма), он способствует снижению осмоляльности. Для стероидных гормонов характерен противоположный эффект. В частности, кортизон, вызывая усиление распада белков и, соответственно, увеличение числа осмотических частиц, повышает осмоляльность. Катехоламины усиливают окисление жиров и гликогена, что приводит к образованию свободной воды и углекислоты. СО2 выделяется легкими, а образовавшаяся вода снижает осмоляльность. Выделение АДГ приводит к реабсорбции в канальцах почек воды, а альдостерона - натрия. Гиперпаратироидизм ведет к увеличению диуреза и жажде. Тем не менее, следует констатировать, что роль гормональной системы в поддержании изоосмии до конца не изучена.

Таким образом, осмотическое равновесие в организме обеспечивается сложным комплексом реакций, в которых активное участие принимает как центральная нервная система, так и система гормональной регуляции. Вследствие этого осмоляльность является одной из наиболее жестких констант организма.

Определяя изменение концентрации осмотически активных веществ во внеклеточной жидкости в ответ на введение осмотически активного вещества, можно в какой-то мере судить о степени напряжения всей осморегулирующей системы. При достаточных ее резервах сдвиг обычно незначительный и кратковременный. Мощность регуляторных механизмов, однако, не беспредельна. Недостаточные компенсаторные возможности системы осморегуляции приводят к проявлению нарушений осмотического баланса.

У раненых и больных, находящихся в критическом состоянии, могут наблюдаться оба сдвига осмоляльности: гипоосмоляльный, когда имеется избыток воды по отношению к осмотически активным веществам, и гиперосмоляльный, когда возрастает концентрация осмотически активных веществ во внеклеточной жидкости.

Гипоосмоляльные состояния (осмоляльность ниже 275 мосмоль/кг Н20) обусловлены в основном гипонатриемией, абсолютной или относительной. Они возникают при превалировании потери солей над потерей воды или при избыточной водной нагрузке. При этом осмоляльность плазмы снижается параллельно концентрации натрия (в ммоль/л), и поэтому отношение между ними не изменяется (в норме это отношение колеблется от 0,43 до 0,50).

Гиперосмоляльные расстройства (осмоляльность превышает 300 мосмоль/кг Н20) могут возникать прежде всего в результате преимущественной потери воды. При этом осмоляльность плазмы повышается параллельно концентрации натрия. Отношение же натрия к осмоляльности сохраняется на прежнем уровне, что имеет большое диагностическое значение. Сдвиг в осмотическом равновесии в сторону гиперосмии может быть обусловлен и накоплением эндогенных осмотически активных веществ вследствие гипергликемии, нарушения перфузии тканей и метаболизма, распада тканей (травматический и геморрагический шок, инфаркт миокарда, тяжелая гипоксия, гепаторенальный синдром и пр.), а также введения их извне (переливание растворов осмодиуретиков, концентрированной глюкозы, аминокислот и т.п.). В таких случаях нарастание осмоляльности перестает соответствовать уровню натрия, отношение между ними уменьшается и может приближаться к 0,4.

Растворы, применяемые в практике анестезиологии и реаниматологии, как правило изо - или гиперосмоляльны (табл. 2). Это обстоятельство обязательно необходимо учитывать при коррекции нарушений осмотического равновесия. Следует также правильно выбирать скорость их введения, поскольку от этого зависит выраженность возникающего осмотического градиента. Чем медленнее переливается гиперосмоляльный раствор, тем меньшую осмотическую нагрузку испытывают капиллярная стенка и клеточная мембрана. Чем быстрее производится его инфузия, тем больше сдвиг в осмотическом равновесии.

Известно, что отчетливая дегидратация мозга наблюдается при подъеме осмоляльности плазмы крови выше нормы на 45 мосмоль/кг воды, а опытные невропатологи обнаруживают те или иные неврологические расстройства при повышении осмотической концентрации в интерстициальной жидкости свыше 300 мосмоль/кг Н2О. Увеличение осмоляльности крови до 350 мосмоль/кг Н2О и выше обычно сопровождается развитием гиперосмоляльной комы. Естественно, что переливание на таком фоне растворов с высокой осмотической активностью может привести к неблагоприятным последствиям.

Таблица 2. Осмоляльность некоторых инфузионных и трансфузионных сред (мосмоль/кг Н20)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Раствор (среда)  | Осмоляльность | Раствор (среда)  | Осмоляльность |
| Плазма | 290 | Глюкоза 5%  | 278 |
| Полиглюкин | 310 | Глюкоза 10%  | 523 |
| Реополиглюкин | 340 | Глюкоза 20%  | 1250 |
| Желатиноль | 435 | Лактасол  | 295 |
| Гемодез | 290 | NaCI 0,9% | 308 |
| Волекам | 308 | Раствор Рингера | 270 |
| Стабизол | 308 | Полиамин  | 1250 |
| Гемохез 6% | 310 | Аминон  | 830 |
| Рефортан плюс | 310 | Альвезин  | 1300 |
| Протеин | 950 | Интралипид 10%  | 280 |
| Альбумин 10% | 380 | Интралипид 20%  | 330 |

## 2. Интегральная оценка функционального состояния

Разнонаправленные сдвиги функциональных показателей организма в критическом состоянии выдвигают задачу объективной и комплексной оценки тяжести пациента, ориентированной на исход. Эта задача может быть решена путем применения различных прогностических схем, которые бывают специализированными и неспециализированными. Разработанные на основе математических моделей, эти схемы позволяют решать множество проблем, среди которых:

объективная оценка тяжести состояния (заболевания), ориентированная на исход;

возможность определения состояния в динамике, что позволяет оценивать эффективность проводимой терапии;

рациональное использование медицинских сил и средств в условиях массового поступления больных и поражённых;

оперативное, точное и простое определение очерёдности оказания помощи и её объёма, в том числе, выбор и последовательность операций, с обеспечением возможности проведения сортировки не только врачами, но и средними медицинскими работниками;

определение количественного и качественного состава инфузионно-трансфузионной терапии;

своевременное принятие мер по профилактике осложнений;

документирование течения патологического процесса при ранениях и травмах;

объективная оценка результатов лечения, включая определение эффективности работы стационара, отделения, каждого врача;

обучение медицинского персонала.

Требования, предъявляемые к методикам оценки, следующие: простота, лёгкость в использовании; общедоступность данных, использующихся в качестве анализируемых показателей; достоверность.

Разработка прогностических систем началась в медицине преимущественно в рамках изучения механической травмы. Исследователи шли тремя путями. Одни считали, что тяжесть травмы лучше всего оценивать по морфологическим критериям, другие - на основе функционального состояния организма, третьи применили комплексный подход и использовали как анатомическую характеристику повреждения, так и реакцию основных систем организма на травму. Процесс математического прогнозирования шел по пути создания сначала простых описательных схем, а затем - сложных алгоритмов, требующих применения современной вычислительной техники.

Одна из первых серьезных попыток систематизации травм по тяжести была предпринята в США в 1971 г. посредством создания "Сокращенной шкалы повреждений" (Abbreviated Injury Scale - (AIS). В 1974 г. на основе AIS (в результате квадратичного преобразования кодов) была разработана "Сокращенная шкала повреждений" (Injury Severity Score - ISS), предусматривающая перечисление возможных травм человеческого тела, условно разделенного на 5 областей: голова и шея, грудь, живот конечности, общие повреждения (ушибы, ссадины, ожоги и т.д.). Повреждения в этих зонах с помощью экспертов градуировались по возрастающей тяжести цифрами-кодами от 1 до 5. Код травмы хотя и свидетельствовал о ее тяжести, но в силу своей субъективности отнюдь не характеризовал последнюю количественно, поскольку был назначен в произвольном масштабе. Кроме того, чрезмерное увлечение детализацией различных видов травм привело к созданию весьма обширных списков повреждений в рамках ISS, которые в настоящее время занимают несколько десятков страниц печатного текста. Несмотря на недостатки и чисто "анатомический" подход к оценке тяжести повреждения, в большинстве западных стран использование шкалы ISS при травматических повреждениях считается обязательным, особенно когда речь идет о страховых выплатах и результатах лечения.

Тем не менее, неудовлетворенность клиницистов однобокостью подхода к оценке тяжести травмы обусловила большое количество разработок в этом направлении. В частности, результатом коллективного творчества участников одной из конференций по ISS в 1980 г. явилось создание шкалы Trauma Score (TS). Ее можно считать одним из примеров не "анатомического", а многофакторного и функционального подхода к оценке тяжести пострадавшего с травматическим шоком. Она позволяет учитывать одновременно несколько показателей, отражающих состояние функциональных систем (частота и характер дыхания, уровень систолического артериального давления, скорость наполнения капилляров, а также уровень сознания по шкале ком Глазго). Суммируя баллы, соответствующие оценке каждого из признаков, можно получить код, позволяющий количественно оценить тяжесть состояния пострадавшего. Возможность определения всех показателей без применения сложных инструментальных методик сделало ее доступной для любого этапа оказания помощи.

В 1982 г. S. P. Gormican разработал шкалу GRAMS, предназначенную для использования на догоспитальном этапе. Она получила название по пяти заглавным буквам функциональных показателей: Circulation (кровообращение), Respiration (дыхание), Abdomen (живот), Motor (движение), Speech (речь), каждому из которых присваивался соответствующий балл. На основании суммы баллов осуществлялась сортировка пострадавших с направлением их в ближайший многопрофильный госпиталь или в травматологические центры I, II или III уровней. Данная шкала, исходя из поставленной авторами цели, имела только сортировочное значение и была призвана решать относительно ограниченную задачу выбора места лечения пострадавшего.

В нашей стране при проведении оценки тяжести травмы наиболее популярны два подхода. В основе первого, автором которого явился профессор Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им.И. И. Джанелидзе Ю.Н. Цибин, лежит многофакторное уравнение, аргументами которого являются балл шокогенности травмы (способности повреждения вызывать развитие шока, рассчитывается по специальной таблице), уровень систолического АД в мм рт. ст., частота сердечных сокращений в минуту, возраст в годах. Решение этого уравнения в отношении конкретного пострадавшего позволяет получить величину "Т" в часах, знак которой свидетельствует о возможном положительном (+Т) или отрицательном (-Т) исходе шока в ближайшие 24 ч после травмы. При этом абсолютная величина "Т" при ее положительном значении соответствует предполагаемой длительности шока, а при отрицательном - вероятной продолжительности жизни. При абсолютных значениях "Т" более 24 ч прогноз считается неопределенным. Эта методика широко используется в лечебно-профилактических учреждениях МЗ РФ.

Второй подход, предложенный сотрудниками клиники Военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии (Е.К. Гуманенко) и рекомендованный к применению в госпиталях МО РФ, предусматривает поэтапную оценку по таблицам тяжести повреждения, тяжести состояния и в совокупности тяжести травмы как при поступлении раненого или пострадавшего (шкала ВПХ-П), так и в процессе его лечения (шкала ВПХ-СГ).

Среди неспециализированных систем, позволяющих произвести интегральную оценку тяжести функционального состояния, наибольшее распространение в мировой практике получили системы АРАСНЕ (Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation - оценка возраста, острых и хронических функциональных изменений) и SAPS (Simplified Acute Physiology Score - упрощенная шкала острых функциональных изменений).

Для определения тяжести больного по системе АРАСНЕ-III сначала с помощью ряда промежуточных таблиц (см. приложение) производят расчет баллов, отражающих те или иные функциональные параметры. Затем по итоговой таблице определяют вероятность летального исхода и вероятную продолжительность пребывания больного в отделении интенсивной терапии. Данная методика применима как для оперированных, так и неоперированных больных.

Для определения состояния больного и степени риска операции наибольшее распространение нашла как наиболее простая и доступная для практики балльная оценка, принятая Американским обществом анестезиологов.

## Литература

1. "Неотложная медицинская помощь", под ред. Дж.Э. Тинтиналли, Рл. Кроума, Э. Руиза, Перевод с английского д-ра мед. наук В.И. Кандрора, д. м. н. М.В. Неверовой, д-ра мед. наук А.В. Сучкова, к. м. н. А.В. Низового, Ю.Л. Амченкова; под ред.Д. м. н.В.Т. Ивашкина, д.м.н. П.Г. Брюсова; Москва "Медицина" 2001.
2. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь: Учебное пособие / Под ред. В.Д. Малышева. - М.: Медицина. - 2000. - 464 с.: ил. - Учеб. лит. для слушателей системы последипломного образования. - ISBN 5-225-04560-Х