**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Эндокринологии**

РЕФЕРАТ

на тему:

«**Микседематозная кома**»

**Пенза 2008**

# **План**

Введение

1. Причины гипотиреоза
2. Микседематозная кома
3. Лечение

Литература

**Введение**

В своей наиболее тяжелой форме микседематозная кома (МК) является жизнеугрожаюшим проявлением гипотиреоидизма. Чаще всего она возникает в зимние месяцы у пожилых женщин с длительно существующим, недиагностированным или нелеченым гипотиреозом. Она может быть спровоцирована инфекцией или каким-либо иным стрессом; ее диагноз должен быть заподозрен на основании клинических проявлений. Лечение должно быть незамедлительным и требует введения тиреоидных гормонов в больших дозах. Несмотря на оптимальное лечение, смертность превышает 50%*.*

**1. Причины гипотиреоза**

Гипотиреоз – это хроническое системное заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением всех функций организма из-за недостаточности гормонов щитовидной железы. Частота гипотиреоза составляет примерно 1%у женщин и 0,1% – у мужчин. У женщин старше 60 лет его частота достигает 6–7%.Гормоны щитовидной железы секретируются в ответ на стимуляцию тиреотропным гормоном (ТТГ), выделяемым передней долей гипофиза. Высвобождению ТТГ способствует гормон, высвобождающий тиреотропин (тиреотропин-рилизинг-гормон – ТРГ), выделяемый гипоталамусом. Таким образом, недостаточность щитовидной железы может быть первичной, связанной с недостаточностью самой железы или вторичной, обусловленной заболеванием или деструкцией гипоталамуса или гипофиза.

**Первичный гипотиреоз**

Первичная недостаточность щитовидной железы является едва ли не самой частой причиной гипотиреоза; на нее приходится 95% случаев заболевания. Наиболее частая причина гипотиреоза у взрослых – последствия лечения болезни Грейвса радиоактивным йодом, или субтотальная тиреоидэктомия. Частота послеоперационного гипотиреоза составляет приблизительно 15%; это состояние становится очевидным через 12–15 месяцев после хирургического вмешательства. Частота гипотиреоза вследствие деструкции ткани щитовидной железы радиоактивным йодом со временем возрастает и через 10 лет составляет 40–70%. Гипотиреоз после эффективного лечения (хирургического или радиоактивным йодом) развивается в течение нескольких лет или даже десятилетий; такие больные требуют пожизненного наблюдения. В случае развития гипотиреоза такие больные должны получать заместительную терапию тиреоидными гормонами на протяжении всей жизни.

Следующей по частоте причиной гипотиреоза являются аутоиммунные расстройства щитовидной железы. К ним относятся первичный гипотиреоз и тиреоидит Хашимото. Первичный гипотиреоз считается конечным результатом аутоиммунной деструкции щитовидной железы; при этом недостаточность щитовидной железы обусловлена железистой атрофией. Тиреоидит Хашимото является наиболее частой причиной «зобного гипотиреоза» в регионах с адекватным поступлением йода в организм; при этом гипотиреоз связан с дефектным синтезом гормонов. При этих двух состояниях имеет место феномен наложения клинических и иммунологических данных. Другие причины первичной недостаточности щитовидной железы редки и включают дефицит йода, применение антитиреоидных препаратов (таких, как литий и фенилбутазон), спонтанный гипотиреоз вследствие болезни Грейвса, а также врожденную патологию.

**Вторичный гипотиреоз**

На вторичную недостаточность щитовидной железы приходится 5% случаев гипотиреоза. Вторичный гипотиреоз может быть результатом опухоли гипофиза, послеродового кровоизлияния или инфильтрационного процесса (например, при саркоидозе). Ряд клинических и анамнестических данных позволяет дифференцировать первичную недостаточность щитовидной железы и гипофизарную недостаточность. Дифференциальный диагноз, основанный только на клинических данных, достаточно труден и требует проведения лабораторных исследований. Как правило, уровень ТТГ при первичной недостаточности щитовидной железы бывает высоким, а при вторичном гипотиреоидизме – низким или нормальным. Поражение гипоталамуса может обусловить недостаточную секрецию ТРГ, что способно привести к недостаточности щитовидной железы. Подобное состояние было названо *третичным гипотиреоидизмом.* Описано несколько больных с гипотиреозом и предполагаемым поражением гипоталамуса, которые отвечали на введение ТРГ увеличением ТТГ выше исходного уровня.

**Клинические проявления**

Все больные, у которых развивается микседема, имеют гипотиреоз, но не у всех больных с гипотиреозом есть микседема. Гипотиреоз является феноменом, имеющим разные степени выраженности с различными признаками и симптомами. При умеренно выраженном или тяжелом гипотиреозе может развиться восковидный, сухой и плотный отек кожи и подкожной клетчатки, который при надавливании не оставляет ямок. Это придает лицу одутловатый вид, конечности же представляются увеличенными в объеме. Термин «микседема» отражает эту особую клиническую картину гипотиреоза.

При нерезко выраженном гипотиреозе симптомы и признаки могут быть стертыми, что затрудняет его диагностику. Больные с далеко зашедшим гипотиреозом имеют характерные признаки. В типичных случаях отмечаются слабость, быстрая утомляемость, плохая переносимость холода, запоры и прибавка в весе без повышения аппетита. Дополнительными симптомами являются мышечные подергивания, ослабление слуха, психические расстройства и нарушения менструального цикла. Кожные изменения, наблюдаемые при осмотре, включают сухость, желтоватый оттенок и усиленное шелушение, а также отечность век, истончение бровей и скудность волосяного покрова на теле. Голос больного может быть приглушенным и грубым, а язык утолщенным. Характерными неврологическими проявлениями являются парестезия, атаксия и запаздывание глубоких сухожильных рефлексов. Описано возникновение паралича Белла вследствие гипотиреоза. В далеко зашедших случаях могут иметь место бред, галлюцинации и явный психоз (микседематозное помешательство). Могут отмечаться вздутие живота и фекальная непроходимость. Кардиальные признаки включают брадикардию, увеличение размеров сердца и низкий вольтаж на ЭКГ. Правилом скорее является умеренная гипертензия, нежели гипотензия. Сочетание гипертензии с гиперхолестеринемией способствует возникновению коронарной недостаточности и стенокардии. На шее может присутствовать послеоперационный рубец, но пальпируемый зоб встречается нечасто.

Диагноз гипотиреоза у больного с вышеперечисленными симптомами может быть поставлен уже на основании клинического осмотра. Аномально низкий уровень гормонов щитовидной железы подтверждает диагноз. Определяется и сывороточный уровень ТТГ; повышенный уровень практически является диагностическим признаком первичного гипотиреоза. В отсутствие лечения прогрессирование и усиление этих признаков и симптомов заканчивается смертью больного. От возникновения заболевания до наступления смерти проходит 10–15 лет. Адекватной терапией является введение L-тирокисна в средней поддерживающей дозе 0,1–0,3 мг 1 раз в день. Дозировка должна быть индивидуализированной и может быть более высокой или низкой. Приемлемы и другие тиреоидные препараты, используемые для замещения тиреоидных гормонов.

**2. Микседематозная кома**

Микседематозная кома является редким осложнением гипотиреоза; она наблюдается у 0,1% больных, госпитализированных по поводу недостаточности щитовидной железы. Ее частота больше у женщин, чем у мужчин (соотношение 3,5:1). По данным одного обзора, среди 77 больных гипотиреозом было 60 женщин. Микседема редко встречается у лиц моложе 50 лет; возраст примерно половины больных – 60–70 лет. Больной с диагностированным ранее гипотиреозом может дебютировать микседематозной комой. Чаще заболевание прогрессирует незаметно, а кома развивается под воздействием того или иного стресса.

**Провоцирующие факторы**

Провоцирующий фактор может быть установлен в большинстве случаев МК. Довольно часто ее возникновению предшествует переохлаждение. В серии Forester у 73 и 77 больных МК развилась в холодное время года. У тех же больных наиболее частыми провоцирующими факторами были легочная инфекция и сердечная недостаточность. Catz и соавт. отметили пневмонию как провоцирующий фактор комы в 9 из 12 случаев. В числе других стрессов, предваряющих возникновение МК, отмечаются кровотечение, нарушение мозгового кровообращения, гипоксия, гиперкапния, гипонатриемия, гипогликемия и травма. Примечательно, что более 50% больных, описанных в литературе, впали в МК после госпитализации. В этой ситуации провоцирующими факторами могли оказаться диагностические и терапевтические процедуры, приобретение нозокомиальной инфекции и введение некоторых препаратов. Больные с гипотиреозом метаболизируют лекарственные препараты медленнее, чем здоровые люди, поэтому возникновение МК было связано у них с применением наркотиков, анестетиков, фенотиазинов, транквилизаторов или седативных препаратов. В одном исследовании отмечено, что пролонгированная (40 часов) дистоническая реакция на хлорпромазин возникла у больного с МК предположительно вследствие замедленного метаболизма лекарственных препаратов. Плачевные результаты могут наблюдаться у больного с далеко зашедшим гипотиреозом и микседематозным помешательством при лечении психоза фенотиазином. Бета-блокаторы могут вызвать МК посредством снижения уровня тиреоидных гормонов при периферическом превращении тироксина в трийодтиронин. Был описан гипотиреоз, вызванный амиодароном и приведший к микседематозной коме. Применение лекарств (даже в обычных дозах) у больных с гипотиреозом должно быть очень осторожным. Наконец, причиной медикаментозной МК может быть недостаточность у больного, зависимого от проведения заместительной терапии тиреоидными гормонами.

**Клинические проявления**

Диагноз микседемы может быть легко поставлен у больного с вышеописанными общими ее проявлениями и физическими признаками, а также с анамнезом предыдущего лечения тиреоидными гормонами, терапии радиоактивным йодом или субтотальной тиреоидэктомии. К сожалению, диагностика не всегда бывает столь простой. У таких больных наблюдается множество самых различных отклонений (как при осмотре, так и при лабораторных исследованиях), которые могут привлечь внимание врача, направив диагностическое мышление по ложному пути. Коматозное состояние может быть связано с гипотермией, дыхательной недостаточностью и наркотическим влиянием СО2, электролитным дисбалансом и гипонатриемией, гипогликемией, застойной сердечной недостаточностью, кровоизлиянием в мозг, передозировкой лекарственных препаратов и другими факторами. Действительно, любой из перечисленных факторов может обусловить развитие или углубление комы у больного с гипотиреозом; если предшествующая тиреоидная недостаточность не диагностируется и не лечится, то усилия врача, направленные на их устранение будут безуспешными. Следует сопоставить деталь клинической картины, учитывая возможное наличие МК.

**Гипотермия**

Гипотермия, не осложненная повышенным потением или ознобом, типична для больных с МК и наблюдается в 80% случаев. Примерно 15% больных имеют температуру тела 29,5°С или ниже; никто из группы больных, описанных Forester и имевших указанную температуру, не выжил. У 1/3 его больных температура тела была нормальной или повышенной, что предполагает наличие интеркуррентной инфекции. И совсем не является случайным совпадением то обстоятельство, что МК у большинства больных возникает зимой, ведь при гипотиреозе нарушается нормальный термогенез.

Этот важный диагностический признак легко пропустить, если не используется специальный термометр (со шкалой ниже 36°С) или он недостаточно сильно встряхивается. По имеющимся данным, только 20%кабинетов неотложной помощи располагают специальными термометрами; 30%ОНП не имеют таких термометров, но могут получить их в других отделениях стационара, а остальные 50% практически не имеют возможности их достать или не знают, где это можно сделать. Гипотермию следует лечить постепенным согреванием тела больного при комнатной температуре. Слишком быстрое согревание с помощью горячей ванны, электроодеяла и т.п. может вызвать расширение периферических сосудов и циркуляторный коллапс.

**Дыхательная недостаточность**

Гиперкапния и гипоксия часто имеют место у больных с МК и во многих случаях могут быть причиной их смерти. С возникновением дыхательной недостаточности связывают множество факторов. Нарушение механики дыхания вследствие дисфункции дыхательной мускулатуры может привести к гиповентиляции альвеол, гиперкапнии и гипоксии с потерей чувствительности дыхательного центра к названным раздражителям. Zwillich и соавт. показали, что при замещении тиреоидных гормонов гипоксическая вентиляторная стимуляция усиливается, а гиперкапническая стимуляция остается прежней.

Дополнительные факторы, способные усугубить нарушение легочной функции, включают ожирение, застойную сердечную недостаточность, плевральный выпот, асцит, поражение паренхимы легких микседематозным инфильтратом, увеличение объема языка и патологические изменения дыхательных путей, иногда на всем их протяжении. Сообщалось также об обструкции дыхательных путей вследствие микседематозной инфильтрации слизистой оболочки гортани. У больных с дыхательной недостаточностью проводятся рентгенография грудной клетки, определение газов артериальной крови и тщательное наблюдение. Следует избегать применения препаратов, способных усугубить респираторную депрессию. Может потребоваться искусственная вентиляция; рекомендуется начальная трахеостомия ввиду длительности периода восстановления нормальной вентиляторной функции.

**Гипонатриемия**

Другой частой находкой при МК является задержка воды при нарушении электролитного равновесия. По данным Forester, гипонатриемия и гипохлоремия имеют место в 46% случаев. Гипонатриемия является результатом разведения крови, а не следствием хронического дефицита натрия. При гипотиреоидизме отмечаются увеличение экстрацеллюлярного объема жидкости и нарушение способности выделять воду при водной нагрузке. Для объяснения гипонатриемии предложен ряд механизмов – от недостаточности гормонов коры надпочечников до уменьшения поступления воды к дистальным отделам нефронов и нарушения секреции антидиуретического гормона. Вне зависимости от этиологии гипонатриемия является потенциально серьезным осложнением, способным привести к водной интоксикации, отеку мозга и смерти.

Традиционная терапия гипонатриемии сводится к ограничению потребления жидкости, если только степень гипонатриемии не слишком велика. При сывороточном уровне натрия ниже 115 мЭкв/л рекомендуется использование гипертонического солевого раствора. Описан весьма убедительный случай дифференцированного терапевтического подхода с использованием гипертонического солевого раствора, фуросемида и тиреоидных гормонов. По данным одного обзора, охватывающего 24 больных гипотиреозом с гипонатриемией (которые наблюдались с 1953 года), уровень натрия в сыворотке крови составил 120–129 мЭкв/л у 8 больных, 110–119 мЭкв/л – у 10 и менее 110 мЭкв/л у остальных 6 больных. Все эти 6 больных, леченных гипертоническим солевым раствором, выжили, тогда как 13 из 18 больных, не получавших такого лечения, умерли. Вводимый внутривенно фуросемид способствует отрицательному водному балансу, в то время как гипертонический солевой раствор восполняет ее потери с мочой. При введении гипертонического солевого раствора следует соблюдать особую осторожность во избежание дополнительной нагрузки на сердечнососудистую систему.

**Сердечнососудистая система**

При далеко зашедшем гипотиреозе в сердечнососудистой системе происходят как структурные, так и функциональные изменения. Наиболее значительными нарушениями, возникающими при МК, являются гипотензия, увеличение размеров сердца на рентгенограммах грудной клетки и брадикардия. В одной серии наблюдений у 50% определялось артериальное давление ниже 100/60 мм рт. ст. Тиреоидные гормоны и катехоламины обычно действуют синергически, что обеспечивает надлежащую работу левого желудочка при сохранении сосудистого тонуса. Гипотензия может быть результатом ослабления синергического эффекта из-за недостатка тиреоидных гормонов. Дисфункция левого желудочка и гипотензия обычно корректируются при заместительной терапии тиреоидными гормонами. Вазопрессоры малоэффективны при отсутствии тиреоидных гормонов, поэтому их следует использовать (с осторожностью) только в случаях тяжелой гипотензии, резистентной к другим видам терапии. Вследствие синергического действия на микседематозно измененный миокард одновременно введенных тиреоидных гормонов и катехоламинов может возникнуть желудочковая аритмия.

Примерно у 50% больных с микседемой на рентгенограммах грудной клетки обнаруживается кардиомегалия. Увеличение размеров сердца обычно связывают либо с выпотом в полость перикарда, либо с предшествующим заболеванием сердца, но отнюдь не с дилатацией желудочков вследствие гипотиреоза. По данным одного из исследований, выпот в полость перикарда имел место у 30% больных, однако только у 70% больных с перикардиальным выпотом рентгенологически определялось увеличение размеров сердца. Следовательно, наличие или отсутствие кардиомегалии на рентгенограмме грудной клетки не является надежным индикатором перикардиального выпота. Для установления наличия жидкости в полости перикарда может потребоваться эхокардиография. Несмотря на частоту перикардиального выпота, тампонада сердца при МК встречается редко, что связано с медленным накоплением жидкости и способностью перикарда к растяжению. В большинстве случаев перикардиальный выпот разрешается при замещении тиреоидных гормонов, однако некоторым больным может потребоваться пункция перикарда или перикардиальная фенестрация.

Наиболее частой ЭКГ-аномалией при МК является синусовая брадикардия. Кроме того, могут выявляться низкий вольтаж, уплощение и инверсия зубцов Ти увеличение интервала PR*.* У 50% больных, обследованных Aber и соавт., на ЭКГ определялись эти типичные изменения. Несмотря на нарушение сердечной сократимости, наличие перикардиального выпота и нарушение проводимости, застойная сердечная недостаточность при МК развивается редко и, вероятно, отражает предшествующее заболевание сердца.

**Нервная система**

Кома является конечным проявлением неврологической дисфункции при микседеме и может быть прямым следствием непоступления тиреоидных гормонов в мозг. Развитие микседематозной комы предваряется различными неврологическими симптомами. Психические расстройства наблюдались в 18 из 56 случаев микседемы и включали заторможенность, потерю памяти, личностные изменения, галлюцинации, бред и явный психоз. Могут иметь место мозжечковые признаки атаксии, интенционный тремор, нистагм и нарушения координации. У 25%больных, у которых впоследствии развивается МК, вначале бывают судороги по типу grand mal. При заместительной терапии тиреоидными гормонами многие неврологические и психические отклонения претерпевают обратное развитие, однако после лечения может сохраняться стойкая деменция. Не следует забывать об определенной роли в происхождении МК таких факторов, как гипотермия, наркотическое воздействие СО2, отек мозга и другие метаболические нарушения.

**Пищеварительная система**

Больные с микседемой могут иметь растяжение живота вследствие асцита, паралитического илеуса или фекального «завала». Практически всегда наблюдается приобретенный мегаколон, который бывает причиной ненужного хирургического вмешательства. Может возникать задержка мочи, вызывая дискомфорт в нижней части живота в связи с растяжением стенки мочевого пузыря. Прибавка в весе, которая наблюдается при гипотиреозе, обусловлена накоплением жировой клетчатки и задержкой воды. Больные с МК могут быть истощенными, что связано с длительностью заболевания и уменьшенным потреблением пищи. Лечение абдоминальных осложнений состоит в заместительной терапии тиреоидными гормонами и проведении консервативных процедур, таких как назогастральная аспирация и очистительная клизма.

**Лабораторные данные**

Лабораторные исследования при МК выявляют различные отклонения от нормы, и хотя некоторые из них весьма характерны для данного состояния, наличие гипотиреоза может подтвердить только исследование функции щитовидной железы. Проводится определение содержания тироксина в сыворотке, уровня трийодтиронина, поглощение трийодтирониновой смолы и уровень ТТГ в крови. Результаты этих исследований не могут быть использованы в неотложной ситуации ввиду нехватки времени, но их получение поможет позднее подтвердить диагноз, основанный на чисто клиническом впечатлении.

О характерных изменениях в лабораторных данных при МК говорилось выше; они включают признаки гипоксемии, гиперкапнии, гипонатриемии и гипохлоремии. Сывороточный уровень калия чрезвычайно вариабелен – от 2 мЭкв/л (по данным одного исследования) до более 5 мЭкв/л (у 10 из 19 больных в другом исследовании). Содержание глюкозы в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, хотя может иметь место и выраженная гипогликемия. Так, гипогликемия (менее 60 мЭкв/дл) определялась у 4 из 23 больных и была причиной смерти в 2 случаях в исследовании Forester. Гипергликемия при МК встречается редко. Описана и гипокальциемия, особенно у больных с тиреоидэктомией, у которых были удалены паращитовидные железы.

Бактериальная инфекция может проявляться лишь сдвигом лейкоцитарной формулы влево без изменения количества лейкоцитов в периферической крови.

Повышение сывороточного холестерина наблюдается примерно у 2/3 больных с микседемой. В одном из исследований указывается на колебания сывороточного уровня холестерина от 160 до 680 мг/дл, тогда как в другой работе рекомендуется использовать определение уровня холестерина в сыворотке как один из наиболее надежных диагностических тестов при микседеме.

В некоторых случаях уровень холестерина может быть понижен вследствие недостаточного питания. Указывалось также на каротинемию, которая и является причиной характерного желтоватого оттенка кожных покровов.) Иногда отмечается резкое возрастание активности мышечных ферментов, таких как креатинкиназа, глутаминосалоацетилтрансаминаза, молочнокислая дегидрогеназа и фруктозобифосфатальдолаза. Наблюдаемая гиперферментемия обусловлена скорее нарушением проницаемости мышечных клеток, нежели их деструкцией. Вскоре после начала заместительной терапии тиреоидными гормонами концентрация этих ферментов быстро падает. И наконец, у большинства больных с гипотиреозом содержание белка в СМЖ возрастает до 100 мг/дл и более. Давление ликвора иногда превышает 400 мм вод. ст. Значение этих аномалий СМЖ остается неясным.

**3. Лечение**

Больные с МК – это крайне тяжелые больные с множеством догоспитальных и сложных клинических проблем. Специфическая терапия требует введения больших доз тиреоидных гормонов. Решение об их применении основывается на клинической оценке состояния больного и должно приниматься с крайней осторожностью. Обычно рекомендуемые дозы тиреоидных гормонов фатальны для коматозного больного при эутиреоидном состоянии и опасны для больного с обычной микседемой. Прежде всего, необходимо приложить все усилия для исключения причинных факторов комы, не связанной с гипотиреозом.

**Поддерживающая терапия**

Кома при микседеме может быть первичной (при дефиците тиреотропного гормона) или вторичной (вследствие осложнений или действия провоцирующих факторов). Коррекция вторичных причинных факторов комы включает следующее: применение кислорода и обеспечение адекватной вентиляции при дыхательной недостаточности; исключение препаратов, способных усилить угнетение респираторной или метаболической функции; постепенное согревание больного с гипотермией; коррекцию гипонатриемии путем ограничения потребления жидкости или с помощью гипертонического солевого раствора и фуросемида; коррекцию гипогликемии инфузией глюкозы; лечение гипотонии введением тиреоидных гормонов и вазопрессоров (по мере необходимости). Проводится тщательный поиск провоцирующих факторов комы. При наличии сопутствующей инфекции показано применение антибиотиков. Дополнительно может использоваться гидрокортизон (300 мг/день) для предупреждения недостаточности надпочечников.

**Тиреоидные гормоны**

Замещение тиреоидных гормонов является наиболее важной и специфической частью лечения МК. Описанные выше методы лечения являются в значительной мере поддерживающими и не могут быть вполне эффективными до введения тиреоидных гормонов. Единого мнения относительно выбора типа тиреоидного гормона, его дозы и пути введения не существует.

По мнению большинства авторов, препаратом выбора является внутривенный тироксин. Как было показано, его полный эффект наблюдается через 24 ч после введения, а начало действия – уже через 6 часов. Начальная внутривенная доза при медленном введении составляет 400–500 мкг с последующим в/в введением от 50 до 100 мкг/день. Некоторые клиницисты не рекомендуют после начальной внутривенной дозы продолжать терапию тироксином в течение 3–7 дней. Применение тироксина 1 раз в день обеспечивает постепенное повышение его концентрации, так как скорость превращения для L‑тироксина составляет примерно 10% в день. Там, где это, возможно, следует начать пероральное введение тироксина в дозе 100–200 мкг/день. Описан случай остановки сердца после внутривенного введения L-тироксина. При ИБС или аритмии доза тироксина должна быть уменьшена.

При лечении МК эффективен трийодтиронин. Он начинает действовать быстрее, чем тироксин, но его период полураспада короче. Поэтому требуется повторное введение препарата, что может вызвать резкие изменения метаболического статуса. Кроме того, трийодтиронин должен вводиться перорально или через назогастральную трубку; при таком пути введения его абсорбция менее предсказуема. Несмотря на указанные недостатки, трийодтиронин может использоваться в дозе 12,5–25 мкг через каждые 6–8 часов. Как было показано, при лечении МК эффективны и такие низкие дозы, как 2,5 мкг. Общее клиническое улучшение наблюдается через 24–36 часов после начала лечения.

**Литература**

1. Неотложнаямедицинская помощь: Пер. с англ. / Под ред. Дж.Э. Тинтиналли, Р.Л. Кроума, Э. Руиза. – М.: Медицина, 2001.

1. Внутренние болезни Елисеев, 1999 год