



НЕ СПИ! #2 (13)

Ведь должен кто-то бдиль, когда другие спят!

(В.Шекстэр)

Февраль
2000

Неофициальный печатный орган киевской секции Ассоциации Анестезиологов Украины

ПРЕДСЕДАТЕЛЬСТВОВАНИЕ НА СОВЕЩАНИИ ИЛИ ЗАСЕДАНИИ КОНФЕРЕНЦИИ

Chair a Meeting or a Session at a Conference

Dr. Patricia Coyle

World Anaesthesia, 1998, v.2, №2, p. 74

Председательствование – важная задача, в значительной мере определяющая успех или провал мероприятия. Председатель ответственен перед организаторами заседания, перед ораторами и аудиторией, и для реализации этой ответственности нуждается в следующей информации (которую организаторы заседания должны предоставить ему заблаговременно):

- Дата, время и место проведения заседания (и нет ли в это время «конкуренстных» мероприятий)
- Фамилии докладчиков и темы их докладов
- Детали планируемого мероприятия, в частности время, предоставляемое каждому из докладчиков
- Когда задавать вопросы докладчикам – после каждого выступления или в конце заседания, в порядке дискуссии
- Время, отведенное на вопросы

Председательствующий должен ознакомиться с помещением и его возможностями. Ему следует самому проверить работу освещения, микрофона, проекторов, и выяснить, доступна ли техническая поддержка. Рекомендуется (и это часто оказывается полезным), чтобы председательствующий встретился с докладчиками до выступления, чтобы убедиться, что они располагают всей необходимой информацией и знают, какие вопросы будут освещены другими докладчиками, чтобы избежать повторения.

Председатель должен представить аудиторию каждого докладчика перед выступлением. Председатель должен обеспечить своевременное начало и окончание заседания. Чтобы докладчики не выходили за рамки отведенного им времени, нужно заранее оговорить способ контроля времени – например, предупредительный звонок за 1 минуту до окончания отведенного времени. На случай, если докладчик выходит за рамки отведенного ему времени, у председателя должен быть готов план соответствующий действий. Председателю следует быть жестким в этом отношении, в интересах других докладчиков и аудитории.

Важно уметь распределить время, отведенное на вопросы. Необходимо, чтобы формулировки вопросов были слышны аудитории, чтобы вопросы так или иначе имели отношение к теме доклада и мероприятия, и чтобы время не монополизировалось одним или двумя людьми. Некоторые вопросы и обмен мнениями могут быть отложены до «кофейного» перерыва. На случай, если аудитория замешкалась с вопросами, председательствующий должен быть готов задать первый вопрос. На некоторых заседаниях бывает уместно, чтобы председатель в заключение заседания выступил с резюмирующим докладом, но только в том случае (за очень редкими исключениями), если он хорошо знаком с обсуждаемой темой. В конце заседания председательствующий должен поблагодарить докладчиков и всех участников заседания за работу.

ПОВИННУЮ ГОЛОВУ МЕЧ НЕ СЕЧЕТ!

В предыдущем выпуске бюллетеня «Не спи!» в перечне компаний, предоставивших памятные подарки для награждения активистов киевского общества анестезиологов, не был упомянут концерн «Авентис». Эта компания, образовавшаяся в 1999 г. в результате слияния «Рон-Пуленк Рорер» и «Хехст Марион Руссель», является одним из крупнейших мировых производителей фармацевтической продукции. Название «Авентис» как нельзя лучше отражает прогрессивные устремления концерна. Представительство концерна Рон-Пуленк Рорер оказывало значительную поддержку изданию «Не спи!». Работа представительства по распространению среди врачей Украины знаний о тромбоземболической болезни заслуживает самой высокой оценки. Мы выражаем концерну «Авентис» признательность за поддержку и принедем извинения за допущенную нами досадную оплошность.

Заседание киевского
общества анестезиологов
от 17.02.2000

Аудитория
хирургического корпуса
Центральной городской
клинической больницы
(ул.Шелковичная, 39/1), 17⁰⁰

Повестка дня

Анестезиологическое обеспечение
хирургического лечения заболеваний
щитовидной железы

В.Ф.Кузьменко

(Укр. НПЦ эндокринной хирургии)

Рак щитовидной железы у детей и
подростков: обеспечение
безопасности оперативных
вмешательств, проблемы раннего
послеоперационного периода

Коллектив авторов

(НИИ эндокринологии АМН Украины)

Отчет о работе структурных
подразделений службы
анестезиологии г. Киева в 1999 г.

доц. М.В.Бондарь

(Главный анестезиолог ГУОЗ г.Киева)

Информация о продукции компании
KaWe, представляемой фирмой
Провиденс Медика

Этот выпуск бюллетеня
«НЕ СПИ!» напечатан
благодаря спонсорской помощи
представительств фирм
«Фармация и Апджон»,
«Д-р Редди'с Лабораториз»
и фирм «Провиденс медика»
(Эксклюзивный трейдер KaWe),
«МедЭкСервис» (эксклюзивный
трейдер HYPOGUARD)

Убедительно просим всех
желающих активно участвовать
в издании бюллетеня
«НЕ СПИ!»

Киев, 02222, а/я 152,
Д.В.Гуляеву

(044) 530 54 89

gulyayev@mail.kar.net

2. Лечение и анестезиологические аспекты

- Нет данных, которые поддерживали бы отсрочивание плановых операций (в том числе аортокоронарного шунтирования) у больных с легким или умеренным гипотиреозом
- Нет данных, которые поддерживали бы конкретный метод анестезии или выбор конкретных препаратов, хотя часто считается, что опиоиды и ингаляционные анестетики оказывают более выраженное угнетающее действие у этих больных. Снижение потребности в анестетиках, отражаемой минимальной альвеолярной концентрацией (МАК), если и имеет место, то незначительно. Необходимо тщательно следить за температурой тела.

II. Паращитовидные железы

А. Физиология кальция. Секрция паратиреоидного гормона регулируется концентрацией ионизированного кальция в сыворотке (механизм отрицательной обратной связи) и обеспечивает поддержание нормального уровня кальция в плазме (8,8-10,4 мг/100 мл)

Б. Гиперпаратиреозидизм.

- Гиперкальциемия ответственна за широкий спектр объективных и субъективных симптомов (нефролитиаз, спутанность сознания)
- Лечение и анестезиологические аспекты. Внутривенное введение физиологического раствора и фуросемида перед операцией может снизить концентрацию Ca^{++} в сыворотке. Нет данных о предпочтительности того или иного анестетика или метода анестезии. Необходимость осторожного подхода к применению мышечных релаксантов диктуется непредсказуемостью эффекта гиперкальциемии на нервномышечное соединение. У больных с остеопенией необходимо соблюдение осторожности при укладывании, чтобы избежать патологических переломов.
- Концентрация Ca^{++} в сыворотке должна снизиться в течение 24 часов после успешной операции

В. Гипопаратиреозидизм. Клинически характеризуется проявлениями гипокальциемии. Лечение заключается во внутривенном введении глюконата кальция в дозе 10-20 мл 10% раствора (табл. 6)

Таблица 6. Проявления гипокальциемии

- Повышенная возбудимость нейронов
- Спазмы скелетных мышц
- Застойная сердечная недостаточность
- Продление интервала QT

III. Кора надпочечников

А. Биологические эффекты дисфункции коры надпочечников отражают избыток или недостаток кортизола или альдостерона (табл. 7)

Б. Избыток глюкокортикоидов (синдром Кушинга)

- Объективные и субъективные признаки избытка глюкокортикоидов отражают известные действия глюкокортикоидов (табл. 8)
- Лечение и анестезиологическое ведение. Обычное лечение – адреналэктомия (табл. 9)

Таблица 8. Проявления избыточного введения глюкокортикоидов

- Ожирение туловища при худых конечностях (отражает перераспределение жира и истощение скелетной мускулатуры)
- Остеопения
- Гипергликемия
- Гипертензия (задержка жидкости)
- Эмоциональные изменения
- Восприимчивость к инфекциям

Таблица 9. Ведение больных, подвергающихся адреналэктомии

- Нормализация объема внутрисосудистой жидкости (стимуляция диуреза спиронолактоном)
- Заместительная терапия глюкокортикоидами (кортизол 100 мг каждые 8 часов)
- Снижение первоначальной дозы мышечного релаксанта

В. Избыток минералокортикоидов следует заподозрить у больных с гипертензией без отеков, имеющих стойкую гипокалиемию и не получающих калий-несберегающие диуретики.

Г. Недостаточность коры надпочечников (вследствие лечения экзогенно вводимыми стероидами)

- Гипофизарно-адреналовая супрессия может сохраняться в течение 9-12 месяцев после прекращения терапии стероидами, что обуславливает необходимость глюкокортикоидного прикрытия в периоды стресса (травма, операция, инфекция)
- Рекомендованные подходы к стероидному прикрытию (вне суточной терапевтической дозы) значительно различаются по вводимым дозам (табл. 10)

Таблица 10. Режимы заместительного стероидного прикрытия

- Кортизол 25 мг внутривенно до индукции анестезии, с последующей постоянной инфузией (100 мг за 24 часа)
- Кортизол 200-300 мг дробно в день операции

IV. Мозговое вещество надпочечников

А. Мозговое вещество надпочечников аналогично постганглионарному нейрону, хотя катехоламины, секретируемые мозговым веществом, действуют не как нейромедиаторы, а как гормоны.

Б. Феохромоцитомы. Эта опухоль производит, накапливает и секретирует катехоламины, что может привести к жизнеугрожающим эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы (табл. 11)

- Диагноз. Определение концентрации катехоламинов в плазме или в моче, и концентрации метаболита катехоламинов – ванилилминдальной кислоты – в моче являются наиболее широко применяемыми скрининговыми тестами.
- Анестезиологические аспекты.

Таблица 7. Сравнительная фармакология кортикостероидов

	Относительная мощность (кортизол =1)		Приблизительная эквивалентная доза (мг)
	Противовоспалительная	Минералокортикоидная	
Короткой продолжительности действия			
Кортизол	1,0	1,0	20,0
Кортизон	0,8	0,8	25,0
Преднизон	4,0	0,25	5,0
Преднизолон	4,0	0,25	5,0
Метилпреднизолон	5,0	±	4,0
Средней продолжительности действия			
Триамсинолон	5,0	±	4,0
Продолжительного действия			
Дексаметазон	30	±	0,75

К вопросу о рациональной антибактериальной терапии тяжелых инфекций

...необходим тщательный и осторожный подход к применению карбапенемов в клинике; использование их допустимо только при соответствующих показаниях

...ципрофлоксацин - один или в комбинации с бета-лактамами - проявил более высокую, чем бета-лактамы - в отдельности или в сочетании с аминогликозидами, - эффективность при различных тяжелых инфекциях

...первичное лечение ципрофлоксацином реже приводило к развитию вторичной инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, и было экономичнее, чем лечение имипенемом

КАРБАПЕНЕМЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИХ ПРИМЕНЕНИЮ ПРИ СЕРЬЕЗНЫХ ИНФЕКЦИЯХ**Carbapenems in clinical practice: A guide to their use in serious infections**

J.S.Bradley, J.Garau, H.Lode, K.V.I.Rolston, S.E.Wilson, J.P.Quinn
Internat J Antimicrob Agents 1999; 11: 93-100

Обзор посвящен антимикробной активности карбапенемов широкого спектра действия (меропенем и имипенем/циластин), устойчивых к действию бета-лактамаз, и их клиническому применению. Высокая терапевтическая эффективность и безопасность карбапенемов определяют их ценность при первичном лечении тяжелых инфекций: сепсиса неизвестной этиологии, вентилятор-ассоциированных пневмоний, послеоперационных перитонитов и менингитов у детей, а также у больных с фебрильной нейтропенией. Подчеркивается, однако, необходимость тщательного и осторожного подхода к применению карбапенемов в клинике, используя их только при соответствующих показаниях.

ВНУТРИВЕННАЯ И ПЕРОРАЛЬНАЯ МОНО- И КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЙ: СРАВНЕНИЕ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА СО СТАНДАРТНОЙ АНТИБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ
Intravenous and oral mono- or combination-therapy in the treatment of severe infections:

Ciprofloxacin versus standart antibiotic therapy
P.E.Krumpe, S.Kohn, J.Garreltes, H.Coulter,
D.Haverstock, R.Echols

J Antimicrob Chemother 1999; 43: suppl A: 117-128

Сравнили эффективность и безвредность применения при тяжелых инфекциях (пневмония, септицемия и кожные инфекции) ципрофлоксацина и бета-лактамов в отдельности или в комбинации. Под наблюдением находилось 540 больных. Часть из них получала в/в ципрофлоксацин в дозе 400 мг каждые 8 часов (1 группа) или ципрофлоксацин в той же дозе, но в комбинации с бета-лактамами (2 группа). Остальные больные получали стандартную антибиотикотерапию: бета-лактамы (3 группа) или бета-лактамы в комбинации с аминогликозидами (4 группа). Длительность парентерального введения антибиотиков составляла 2-3 дня, а затем лечение продолжали перорально (ципрофлоксацин 750 мг каждые 12 часов или стандартная схема). Анализ клинических результатов в конце лечения показал, что полное выздоровление или улучшение состояния происходило у 83% больных 1 группы, 85% - 3 группы, 84% - 2 группы и 70% - 4 группы. У больных пневмонией (310 больных) ципрофлоксацин в комбинации с бета-лактамами был эффективен в 83% случаев, а бета-лактамы в комбинации с аминогликозидами - 69%. Элиминация бактерий наблюдалась у 83% больных 1 группы, 81% - 2 группы, 67% - 3 группы, 70% - 4 группы. Побочные реакции регистрировались у 22% больных, получавших ципрофлоксацин, и у 20% - лечившихся по стандартной методике. Главным образом, они сводились к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта. В заключении подчеркивают, что один ципрофлоксацин или ципрофлоксацин в комбинации с бета-лактамами проявил более высокую эффективность при различных тяжелых инфекциях.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, РАЗВИВШИХСЯ ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЦИПРОФЛОКСАЦИНОМ ИЛИ ИМИПЕНЕМОМ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**Clinical and economic evaluation of subsequent infection following intravenous ciprofloxacin or imipenem therapy in hospitalized patients with severe pneumonia**

J.D.Caldwell, S.Singh, R.H.Johnson

J Antimicrob Chemother 1999; 43: suppl A: 129-134

Провели многоцентровое клиническое сравнительное исследование безопасности и эффективности внутривенного применения ципрофлоксацина и имипенема/циластина у госпитализированных больных тяжелой пневмонией. Выявили, что монотерапия каждым из этих препаратов давала одинаковые результаты как в клиническом, так и в бактериологическом отношении. В одном из центров проведена ретроспективная оценка эффективности и стоимости дополнительного лечения больных и продление сроков их пребывания в клинике в связи с развитием инфекции после в/в введения антибактериальных препаратов. Клиническая эффективность регистрировалась у 10 (77%) из 13 больных, получавших ципрофлоксацин, и у 7 (50%) из 14 - имипенем. При лечении ципрофлоксацином эрадикация бактерий наблюдалась у 85% (11 из 13), после лечения имипенемом у 57% (8 из 14). Персистенция бактерий или развитие вторичной инфекции были отмечены у 5 больных, леченных ципрофлоксацином, и у 9 - имипенемом. При лечении ципрофлоксацином у 3 больных выделялись грамположительные бактерии и только у 2 - смешанная флора. При лечении имипенемом у всех больных высевались грамотрицательные бактерии и у 3 дополнительно - грамположительные. Таким образом, выделение грамотрицательной микрофлоры в двух группах больных сильно различалось - 15% и 64% соответственно. Так, культура *Pseudomonas aeruginosa* была выделена у 7 больных в группе имипенема и только у одного больного в группе ципрофлоксацина. Дополнительное лечение и пребывание больных, леченных имипенемом, в госпитале обходилось дороже в 2 раза по сравнению с больными, леченными ципрофлоксацином. Таким образом, первичное лечение ципрофлоксацином реже приводило к развитию вторичной инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, и было экономичнее, чем лечение имипенемом.

(Перепечатано из: Антибиотики и химиотерапия, 2000, т.45, №1, с. 46-47)

ЦИПРОЛЕТ (ципрофлоксацин)

Флакон с раствором для инфузий 200 мг в 100 мл
Таблетки по 250 мг и 500 мг, по 10 шт. в упаковке
Глазные капли по 5 мл во флаконе



Dr. Reddy's 
LABORATORIES

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: ОБЕСПЕЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, ПРОБЛЕМЫ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА.

О.В.Милка, О.Г.Коллюх, А.С.Умрихин, М.П.Леличенко, В.П.Паламарчук, Л.О.Донец
Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины.

За последние 13 лет, прошедших с момента аварии на ЧАЭС, отмечается резкий рост количества злокачественных опухолей щитовидной железы как у взрослых, так и у детей и подростков. Злокачественные новообразования щитовидной железы у детей и подростков отличаются высокой агрессивностью течения, коротким латентным периодом, ранним появлением метастазов в лимфоузлы шеи и легкие.

В хирургической клинике института в течение 1986-1999 гг. произведено 337 операций по поводу рака щитовидной железы у детей и подростков. Наиболее сложные вопросы обеспечения безопасности оперативных вмешательств и раннего послеоперационного периода у этой категории больных связаны с трудностями интубации трахеи при больших размерах щитовидной железы, длительностью и травматичностью операций, большой кровопотерей, послеоперационным отеком мягких тканей шеи, одно- или двусторонним парезом (параличом) гортани, возникающими осложнениями (гипопаратиреоз, эрозивное кровотечение из крупных сосудов шеи).

Операции по поводу рака щитовидной железы (тиреоидэктомия, диссекция шеи) производились под общим эндотрахеальным наркозом, выполненным по обычной методике.

При больших размерах щитовидной железы, рецидивах опухоли, парезах гортани обязательным условием являлось обследование отоларингологом с целью определения положения и подвижности голосовых связок. У пациентов с необозримой голосовой щелью (при непрямой ларингоскопии), нами предложен метод «слепой» интубации трахеи после местной анестезии слизистой полости рта, глотки и гортани 1% р-ром ксилокаина и внутривенного введения седативных средств, что было выполнено 6 больным. Для профилактики послеоперационного отека голосовых связок и подвязочного пространства использовали интубационные трубки без манжетки фирмы «Portex» с мягким тампонированием полости рта, обработку интубационной трубки гидрокортизоновой мазью.

Восполнение объема циркулирующей крови осуществлялось по общепринятым правилам с учетом соматического статуса пациента. На вторые сутки после операции дети и подростки с неосложненным течением послеоперационного периода, как правило, переводились на энтеральное питание.

Длительность и травматичность операции, повреждение возвратных гортанных нервов и паращитовидных желез, послеоперационный отек и гематома приводили к наиболее тяжелым осложнениям послеоперационного периода - дыхательной недостаточности и гипопаратиреозу.

При двустороннем парезе или параличе гортани, диагностированном после экстубации трахеи методом прямой ларингоскопии или бронхоскопии, производилась срочная трахеостомия (9 детей). Восстановление подвижности хотя бы одной голосовой связки позволяло произвести деканюляцию в условиях клиники института в период 2 нед-2 мес после трахеостомии. У детей с двусторонним параличом гортани деканюляция нередко откладывалась на длительное время - в ожидании восстановления подвижности одной из связок. Подобная тактика нередко приводила к развитию стеноза трахеи. С переходом в подростковый возраст у таких пациентов нарушалась социальная адаптация, возникали депрессивные состояния.

6 детям с двусторонним параличом гортани, стенозом гортани и длительно существующей трахеостомией (свыше 4-х лет) была выполнена деканюляция с латерофиксацией голосовых связок.

Учитывая сложности клинического и организационного порядка, неизбежно возникающие при деканюляции длительно трахеостомированных детей, мы полагаем, что при двустороннем параличе гортани у детей и подростков деканюляция с латерофиксацией голосовых связок должна быть осуществлена не позже 6-ти месяцев после операции.

При одностороннем парезе или параличе гортани у детей и подростков, возникшем в результате повреждения возвратных гортанных нервов, сдавления последних послеоперационным отеком или гематомой, максимальные усилия реаниматолога в раннем послеоперационном периоде должны быть направлены на компенсацию дыхательной недостаточности с целью предупреждения трахеостомии.

Для лечения дыхательной недостаточности, обусловленной односторонним парезом или параличом гортани (12 больных), проводились следующие мероприятия: дренирование гематомы, противовоспалительная и противоотечная терапия, введение

обезболивающих и седативных средств, оксигенотерапия, борьба с гипертермией, профилактика пневмонии.

Постоянный мониторинг (насыщение артериальной крови кислородом, частота сердечных сокращений, величина артериального давления, термометрия) и клинические наблюдения (субъективные ощущения пациента, объем сознания, наличие возбуждения) позволяли правильно оценить тяжесть и динамику дыхательной недостаточности и показания к трахеостомии. Описанная тактика позволила избежать трахеостомии у детей и подростков с односторонним парезом или параличом гортани.

Более частым послеоперационным осложнением у детей и подростков являлся гипопаратиреоз, клинически проявляющийся парестезиями и судорожным синдромом. Для своевременной диагностики гипопаратиреоза, который может быть как транзиторным, так и постоянным, к концу 1-х суток после операции всем детям и подросткам, оперированным по поводу рака щитовидной железы, определяли уровень общего и ионизированного кальция в крови.

Транзиторная гипокальциемия (14 больных) чаще всего была обусловлена травмой паращитовидных желез во время операции, их сдавлением послеоперационным отеком, гематомой, воспалительным инфильтратом и носила обратимый характер. Клинические проявления транзиторной гипокальциемии устранялись внутривенным введением и пероральным приемом препаратов кальция, под контролем уровня ионизированного кальция в крови.

При обширной распространенности опухолевого процесса с инвазией новообразования в окружающие ткани и органы шеи, очень высок риск удаления паращитовидных желез во время операции. Это вызвало стойкий гипопаратиреоз (6 больных). Для предупреждения судорожного синдрома, который у 2-х пациентов сопровождался кратковременным, но достаточно выраженным ларингоспазмом, принципиально важно внутривенное введение препаратов кальция начинать в первые часы после операции, до появления парестезий. При этом контроль уровня ионизированного кальция в крови на протяжении 5-7 суток после операции должен быть ежедневным. В течение этого периода постепенно заменяли внутривенное восполнение дефицита кальция в крови пероральным приемом в сочетании с 1-2,5 дегидроэргокальциферолом, рокалтролом.

В раннем послеоперационном периоде умерли 2 больных в результате профузного кровотечения из магистральных сосудов, эрозированных опухолью.

Выводы

1. У пациентов с необозримой при непрямой ларингоскопии голосовой щелью рекомендуется применять метод «слепой» интубации трахеи.
2. При одностороннем параличе (парезе) гортани существует реальная возможность избежать трахеостомии, своевременно предпринимая меры, направленные на компенсацию дыхательной недостаточности и восстановление подвижности голосовых связок.
3. Предоставляется целесообразным раннее (в первые часы после операции) инфузионное введение препаратов кальция при подозрении на удаление одной или нескольких паращитовидных желез. В дальнейшем при восполнении дефицита кальция следует руководствоваться динамикой уровня ионизированного кальция в плазме крови.

Литература

1. Демидчик Е.П., Демидчик Ю.Е. Результаты хирургического лечения рака щитовидной железы у детей. Международный журнал радиационной медицины. 1999, вып.3-4, 44-46.
2. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лузников Е.Ф. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). М: Медицина, 1996, 208с.
3. Комиссаренко І.В., Рибаків С.І., Коваленко А.С., Богданова Т.І., Большова О.В. Досвід хірургічного лікування злоякісних новоутворень щитовидної залози у дітей та підлітків. Ендокринологія. 1996,1, №1,41-48.
4. Тронько Н.Д., Богданова Т.І. Рак щитовидної залози у дітей України (Последствия Чернобыльской катастрофы). Киев; Чернобыльинформ, 1997,200с.
5. Trohko M.D., Bogdanova T.I., Komissarenko I.V. et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident; statistical data and clinicomorphologic characteristic. Cancer, 1996,86,1,149-156.

инозитола. И уже эти вещества изменяют соответствующим образом внутриклеточный метаболизм. Благодаря вторичным посредникам происходит амплификация (усиление) сигнала, принесенного к клетке биологически активным веществом.

Для нормального функционирования клетки необходима целостность клеточной мембраны. Эта целостность обеспечивается внутриклеточным цитоскелетом и внеклеточным матриксом. Основу цитоскелета, прилегающего к мембране с цитоплазматической стороны, составляют так называемые микрофиламенты (микротрубочки и микрофибриллы), создающие опорную конструкцию клетки, препятствующие резким изменениям ее объема, противодействующие образованию не бислоиных структур в фосфолипидном матриксе. Кроме этого целостность клеточной мембраны обеспечивается и межклеточными структурами, создаваемыми нитями коллагена, насыщенного протеогликанами и гликопротеинами.

Практически все клетки, за исключением клеток крови, обладают внеклеточным матриксом. Его называют гликокаликсом. Гликокаликс – вещество углеводной природы, покрывающее мембрану клетки снаружи, отрицательно заряженное, связывающее ионы кальция на своей поверхности. Это как бы «таможенная служба», препятствующая бесконтрольному поступлению кальция в клетку. Толщина гликокаликса 50 нм, снаружи он непосредственно переходит в соединительную ткань межклеточного пространства.

Клеточные мембраны состоят, в основном, из белков и липидов. В составе мембран обнаруживаются липиды трех классов: фосфолипиды, гликолипиды, стероиды. Кроме этого, ионы кальция, присоединяя комплексные лиганды и адсорбируясь в определенных местах клеточной мембраны, стабилизируют и упорядочивают расположение молекул фосфолипидов, уменьшая их текучесть и вязкость. А рецепторные свойства клеточных мембран зависят, как Вы знаете, именно от микровязкости мембранных липидов, окружающих белок-рецептор.

Как мы уже говорили, с внутренней стороны к плазматической мембране примыкают структуры, не относящиеся собственно к мембране, но составляющие скелет клетки. Цитоскелет включает элементы двух типов: микрофибриллы и микротрубочки. Микрофибриллы состоят из актиноподобного белка, его обратимая полимеризация происходит аналогично переходу актина из глобулярного в фибриллярное состояние. Микротрубочки – цилиндрические структуры диаметром 20-30 нм, образованные молекулами тубулина. Фосфорилирование тубулина специальными протеинкиназами ускоряет сборку трубочек, а ионизированный Ca^{++} вызывает их диссоциацию. Целостность микрофиламентов в клетке сохраняется лишь при очень низких концентрациях ионов Ca^{++} , при повышении концентрации ионизированного кальция в клетке выше определенного уровня ее цитоскелет распадается. В нормальной клетке уровень ионизированного кальция измеряется величиной 10^{-8} при общем внутриклеточном содержании 10^{-4} . Пока клетка функционально активна, она борется с повышенным содержанием в ней ионизированного кальция. Избыточное содержание ионизированного кальция мобилизуется в специальных депо (например, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях), или откачивается наружу специальными ионными насосами.

К механизмам удаления Ca^{++} из клетки относятся интегральные структуры клеточной мембраны – Ca^{++} зависящая АТФ-аза или кальциевый насос протоплазматических мембран, удаляющий кальций во внеклеточную среду и Ca^{++} - АТФ-аза или кальциевый насос внутриклеточных мембран, переводящий Ca^{++} из цитоплазмы во внутриклеточное депо (эндоплазматический ретикулум, митохондрии и т.д.). Работа кальциевых насосов протекает с поглощением энергии, с созданием тысячного градиента концентрации кальция. Кроме этого, Ca^{++} выводится из клетки в обмен на Na^+ (так называемый Na/Ca -вый обменник). Наконец, существуют обменные механизмы, пока мало изученные, обмена Ca^{++} на Ca^{++} .

Порча клеточных систем, поддерживающих в ней низкий уровень свободного кальция, означает смерть клетки. Механизм гибели клетки представляется следующим образом: повышение концентрации в цитоплазме ионов Ca^{++} разрушает цитоскелет клетки. Одновременно Ca^{++} активирует фосфолипазы бислоя, которые разрушают молекулы фосфолипидов мембраны. Закисляется внутриклеточная среда, активируются лизосомальные ферменты, и процессы аутолиза приводят к лизированию клетки.

Важная роль цитоскелета состоит в поддержании жесткой конструкции клетки и противодействии изменениям осмотического объема. Однако, кроме того, цитоскелет «армирован» многими ферментами, которые ориентированы таким образом, что их

последовательность соответствует метаболическим путям, осуществляемым в клетке. Так, большинство ферментов гликолиза ориентировано на цитоскелете эритроцитарных мембран.

Оказалось, что цитостатические алкалоиды винбластин и вистриктин разрушают цитоскелет опухолевых клеток, а также их митотическое веретено, формирующееся аналогичным образом, вследствие ингибирования ионного Ca^{++} -насоса, в связи с чем уровень внутриклеточного Ca^{++} сильно возрастает. При этом разрушение митотического веретена устраняет также и возможность деления клетки. К такому же результату приводит любое другое нарушение целостности клеточной мембраны. Из этих примеров видно, как важны для жизнедеятельности клетки системы, поддерживающие в ней низкий уровень свободного кальция.

Именно поэтому кальций относится вообще к наиболее контролируемым ионам. В клетке условия контроля особенно жесткие: Ca^{++} депонируется в самой клеточной мембране, вступая в комплексы с АТФ и фосфолипидами, в цитоплазме Ca^{++} буферруется макромолекулами и мелкими молекулами цитоплазмы, Ca^{++} накапливается в эндоплазматическом ретикулуме, в митохондриях, в секреторных органеллах, Ca^{++} постоянно откачивается во внеклеточную среду.

Т.о. благодаря вышеперечисленным механизмам, уровень ионизированного Ca^{++} в цитоплазме очень низок в состоянии метаболического покоя. Однако, этот факт не означает, что Ca^{++} ингибирует метаболические процессы. Наоборот, это объясняется наличием в клетке высокочувствительных к Ca^{++} белковых систем, способных реагировать на следовые, микромолярные, концентрации этого иона.

В цитоплазматических мембранах и мембранах клеточных органелл существуют белки, влияющие на интенсивность метаболических реакций. Таким белком, существенно влияющим на обмен кальция, является кальмодулин. Это низкомолекулярный белок, состоит из 148 аминокислот и способный обратимо соединяться с мембранными структурами. Два центра связывания в его молекуле обладают высоким и два очень высоким средством к Ca^{++} . Действие кальмодулина связано с обеспечением и облегчением кальциевой регуляции работы многих ферментов, в том числе он активирует работу Ca^{++} -насоса.

В случае Ca^{++} -насоса эритроцитов связывание кальмодулина с молекулами насоса происходит медленно и обратимо. При физиологических концентрациях Ca^{++} , Mg^{++} и кальмодулина лишь около половины молекул Ca -насоса находится в комплексе с кальмодулином. Увеличение концентрации ионизированного кальция внутри эритроцитов приводит к насыщению центров связывания этого иона на молекулах кальмодулина, что повышает средство последнего к кальциевому насосу. Когда три из четырех Ca -связывающих центров кальмодулина заняты кальцием, достигается максимальное средство. Т.о., повышение уровня свободного кальция в цитоплазме кооперативно стимулирует образование комплекса кальмодулин-кальциевый-насос и активирует работу последнего.

В клетках, подверженных злокачественной трансформации, обнаруживается повышенный уровень кальмодулина и соответственно более высокая активность Ca -насоса. Это стоит в непосредственной связи с устойчивостью этих клеток против внешних воздействий и с более низким, чем в контроле, уровнем Ca^{++} в их цитоплазме.

Исследование кальмодулиновой регуляции метаболизма все в большей степени увеличивает число процессов, на которые он оказывает влияние. Возможно, существует большее количество реакций, которые должны регулироваться кальмодулином. Содержание кальмодулина в мозге – около 400 мг/кг сырой массы (24 мкМ). Меньше чем 10% этого количества достаточно, чтобы с избытком «обслужить» все известные сейчас ферменты мозговой ткани, регулируемые кальмодулином. Зачем нужен этот избыток регулятора, пока неясно.

Возможно, что природа сама позаботилась о защите мозга, предусмотрев такое высокое содержание кальмодулина и мозговой ткани. Дело в том, что одной из причин перехода обратимых изменений в необратимые при гипоперфузии и гипоксии мозга является постоянное освобождение ненасыщенных жирных кислот, особенно арахидоновой кислоты, в ишемических нейронах из фосфолипидов мембран под действием фосфолипазы.

Во время аноксии фосфолипаза освобождает арахидоновую кислоту из фосфолипидов мембраны. Активация фосфолипазы на внутренней поверхности клеточной мембраны находится в абсолютной зависимости от уровня ионизированного кальция. Накопление арахидоновой кислоты продолжается более 2 часов и частично угнетается фенобарбиталом натрия, селективным антагонистом Ca^{++} .

В ходе реоксигенации присоединяется вазоспастический компонент, обусловленный тромбоксаном A_2 , одним из продуктов

ответ на ацетилхолин и ХПК-ПЗ в среде, не содержащей кальция. Зависимость экзокринальной секреции от внеклеточного кальция, очевидно, существует, но она не четкая.

В ацинарной клетке поджелудочной железы не обнаружены «медленные» кальциевые каналы, кальций поступает в клетку вместе с натрием.

Использование верапамила в ранних стадиях острого панкреатита клинически получило подтверждение в отношении обезболивания, более благоприятного течения и т.п.

Уровень экзокринальной секреции имеет огромное значение при панкреатитах. Вся терапия направлена на подавление секреторной активности. Вам хорошо известно использование для этой цели цитостатика 5-фторурацила, но он значительно токсичнее верапамила, по последним сообщениям определенный эффект в отношении подавления экзокринальной секреции оказывают эндогенные опиоиды – энкефалины, парантеральное введение их аналога даларгина оказалось эффективным при экспериментальном геморрагическом панкреатите. Напомню, что эндорфины уменьшают поступление в синаптическое кальция. Аналогично делается попытка использовать панкреатический полипептид – соматостатин.

Обнаружена четкая зависимость в отношении активации кальцием секреции в мозговом веществе надпочечников, нейрогипофизе, слонных железах, секреции инсулина.

Было бы несправедливо не упомянуть о двухвалентном катионе магния: этот ион значительно больше гидратирован, чем ион Ca^{++} , и ограничен в отношении образования возможных связей; соединения магния с лигандами содержат значительно больше воды и не могут обеспечить сегрегацию мембранных фосфолипидов. В большинстве случаев Ca^{++} является антагонистом магния. Отношение магний/кальций в клетке управляет клеточным обменом.

При определении концентрации общего кальция в плазме регистрируют гипокальциемию при его снижении до 2,25 ммоль/л и гиперкальциемию при повышении концентрации кальция выше 2,63 ммоль/л. У взрослых наиболее частая причина гиперкальциемии – первичный и вторичный гиперпаратиреоз.

При первичном гиперпаратиреозе (аденома паращитовидных желез) в плазме повышается содержание паратирина, кальция, снижается реабсорбция натрия и повышается выделение гидрокарбоната почками. В плазме повышается концентрация хлора. Возникает умеренный ацидоз, способствующий ионизации кальция. Первичный гиперпаратиреоз лежит в основе фиброзного остита Реклинггаузена и болезни Педжета.

Вторичный гиперпаратиреоз возникает в ответ на гипокальциемию при ее длительном существовании; в его основе лежит гиперплазия паращитовидных желез. Затем возникает гиперкальциемия. На фоне хронической недостаточности почек количество паратирина может значительно превышать таковое при первичном гиперпаратиреозе.

Под действием паратиринина теряется с мочой гидрокарбонат, задерживается хлор и развивается ацидоз, последний нарушает комплекс кальция с протеинами, и ионизированная фракция кальция возрастает до 4,25 ммоль/л с возможным развитием гиперкальциемического криза.

Гиперкальциемический криз – это острое отравление кальцием. Летальность при кризах достигает 65% (М.И. Балаболкин). Криз проявляется острой болью в подложечной области, жаждой, тошнотой, неукротимой рвотой с полиурией, ведущей к дегидратации вначале, и затем с анурией, гипертермией. При развитии криза реально угроза острой недостаточности сердца и коллапса, при концентрации Ca^{++} в плазме 5 ммоль/л и более реально развитие терминального состояния с возможным параличом дыхания и остановкой кровообращения.

Терапия: как симптоматическая, так и специфическая, рассчитанная на снижение концентрации Ca^{++} в плазме.

Внутривенно вливают: 0,9% NaCl, растворы глюкозы, реополиглюкин. По показаниям проводят коррекцию ацидоза раствором натрия гидрокарбоната.

При аденоме паращитовидной железы показана операция, но до операции необходимо снизить уровень кальциемии до 2,9 ммоль/л и желательнее ниже.

На догоспитальном этапе при гиперкальциемическом кризе внутривенно начинают переливать изотонический раствор NaCl с преднизолоном (90 мг), который является антагонистом 1,2-дигидрокальциферола.

В стационаре при относительно восстановлении гемодинамики и диуреза, продолжая переливать изотонический раствор NaCl, назначают фуросемид; для блокады синтеза простагландинов (медиаторов деструктивного процесса в костях) назначают индометацин (25 мг

каждые 6 часов); для связывания Ca^{++} в плазме медленно внутривенно переливают раствор комплексона – динатриевую соль этилендиаминотетрауксусной кислоты (Na_2 ЭДТА) – 2,0-4,0 г в 500 мл 5% раствора глюкозы в течение 3-4 часов; одновременно внутримышечно назначается кальцитонин по 1-5 ед/кг/сутки. Вся терапия обязательно идет при постоянном мониторинге сердечной деятельности, повторных контролях концентрации кальция в плазме и при постоянной готовности ввести внутривенно глюконат Ca или $CaCl_2$. При неэффективности такой терапии прибегают к гемодиализу.

После аденомэктомии возникает опасность развития паратиреоидной недостаточности с транзиторной тетанией, гипокальци- и гипомагнияплазмией и недостаточностью сердца. Прогностически благоприятными признаками являются: улучшение психического состояния больного и восстановление функции почек. В послеоперационном периоде назначают внутривенно кальция глюконат, гидротахистерол, диету с высоким содержанием кальция и низким фосфора.

Гипокальциемия представлена следующими формами:

- 1) органическая гипокальциемия при дефиците паратиринина, хронической недостаточности почек, деструктивном панкреатите, сниженной абсорбции Ca^{++} в тонкой кишке, повышенной секреции кальцитонина, поглощении Ca^{++} некоторыми остеобластическими опухолями.
- 2) Функциональная гипокальциемия при циррозе печени, нефротическом синдроме, гипопротейнемии, неонатальной тетании, идеопатическом гипопаратиреозе, дефиците витамина D, гипомагнияплазмией и алкалозе.
- 3) Гипокальциемия экзогенного происхождения – при передозировке Na_2 ЭДТА, при длительном приеме фенобарбитала, тиазидных диуретиков, слабительных, передозировке кальцитонина, массивном переливании крови на консерванте, содержащем цитрат.

Наиболее частая причина гипокальциемии

- нарушение кровообращения при травме паращитовидных желез во время операции субтотальной резекции щитовидной железы;
- терапии радиоактивным йодом;
- при развитии опухоли, сдавливающей сосуды, питающие паращитовидные железы;
- наконец, случайное удаление паращитовидных желез во время радикальных операций на щитовидной железе, смежных областях шеи.

Псевдогипопаратиреоз обусловлен врожденной нечувствительностью «органов-мишеней» к паратирину.

Неонатальная гипокальциемия у новорожденных развивается при наличии у матери гиперкальциемии, которая подавляет продукцию паратиринина, и плод получает его мало.

Поздняя постнатальная гипокальциемия связана с прикормом коровьим молоком с высоким содержанием фосфатов.

Различают явную и скрытую формы гипопаратиреоза

Для клинической картины заболевания характерны повышенная возбудимость нервно-мышечного аппарата с периодическим возникновением тонических судорог при явных формах, и наличие парестезий, похолодания конечностей и чувства «ползания мурашек» при скрытых. Скрытые формы могут переходить в явные в связи с инфекцией, интоксикацией, беременностью, гипервентиляцией, алкалозом.

Судороги при гипопаратиреоидной тетании захватывают симметрично главным образом сгибательные группы мышц.

Чаще всего судороги охватывают верхние конечности, затем вовлекают и нижние, в более тяжелых случаях – мышцы лица, туловища, диафрагмы, гортани.

При судорогах верхних конечностей плечо приведено к туловищу, предплечье согнуто в локтевом суставе, а кисть – в лучезапястном, пальцы сжаты и слегка согнуты в ладони. I палец приведен ко II и III; такое положение кисти получило название «рука акушера».

При судорогах нижних конечностей ноги выпянуты, прижаты одна к другой, стопы изогнуты вовнутрь, а пальцы – в положении подошвенного сгибания, большой палец закрыт остальными. Судороги мышц лица ведут к появлению «рыбьего рта» или «сардонической улыбки».

Повышенная нервно-мышечная возбудимость во внеприступном периоде при явных формах имеет ряд специфических симптомов.

1. Симптом Хвостека – при постукивании по стволу лицевого нерва у места выхода его у наружного слухового прохода – сокращаются мышцы соответствующей половины лица. Различают: Хвостек-I – сокращение мышц наружного края глазницы, крыла носа и угла рта

ДИССЕМИНИРОВАННОЕ ВНУТРИСОСУДИСТОЕ СВЕРТЫВАНИЕ

Dissiminated Intravascular Coagulation

Marcel Levi, Hugo ten Cate

The New England Journal of Medicine, 1999, v. 341, №8, pp. 586-592

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание характеризуется широко распространенной активацией свертывания, приводящей к внутрисосудистому образованию фибрина, и в конечном счете к тромботической окклюзии мелких и средних сосудов [1-3]. Внутрисосудистое свертывание может также нарушать кровоснабжение органов и, в сочетании с гемодинамическими и метаболическими нарушениями, может вносить вклад в развитие полиорганной недостаточности. Наряду с этим, расходование и последующее истощение «запасов» тромбоцитов и белковых факторов свертывания вследствие продолжающегося процесса свертывания может вызывать серьезные кровотечения (рис. 1). Кровотечение может оказаться клиническим проявлением у больного с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, что может затруднить принятие решения в отношении лечения.

Вызывающие клинические состояния и распространенность

Инфекционные заболевания

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание - приобретенное нарушение, возникающее при широком многообразии клинических состояний, наиболее важные из которых перечислены в таблице 1. Инфекционные заболевания, в частности септицемия, являются наиболее частым клиническим состоянием, сопровождающимся диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Хотя практически любые микроорганизмы могут приводить к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, наиболее часто развитие синдрома связано с бактериальными инфекциями. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание с клиническими проявлениями встречается у 30-50% больных с грам-отрицательным сепсисом [4-6]. Вопреки распространенному убеждению, клинически явное диссеминированное внутрисосудистое свертывание встречается при грам-положительном сепсисе столь же часто, как и при грам-отрицательном [7]. Пусковыми факторами активации диффузного свертывания у больных с инфекционными процессами являются клеточно-специфичные компоненты мембран микроорганизмов, такие как липополисахарид или эндотоксин, или бактериальные экзотоксины (например, стафилококковый α -гемолизин). Все эти компоненты могут индуцировать генерализованный воспалительный ответ, характеризуемый активацией сети цитокинов.

Тяжелая травма

Другое клиническое состояние, часто сопровождаемое диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, - тяжелая травма, особенно головного мозга [1,6,8]. Сочетание механизмов, в том числе высвобождение жира и фосфолипидов из тканей в циркулирующую кровь, гемолиз, повреждение эндотелия, могут вызвать системную активацию свертывания. В дополнение к этому, появляются доказательства тому, что цитокины играют осевую роль в развитии диссеминированного внутрисосудистого свертывания, поскольку характер системной активации цитокинов практически идентичен у больных с политравмой и у больных с сепсисом [9,10]. Частота возникновения диссеминированного внутрисосудистого свертывания среди больных с тяжелой травмой при наличии системного воспалительного ответа составляет 50-70% [6,9].

Рак

Опухоли солидных органов и гематологические онкологические заболевания могут быть осложнены диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. У 10-15% больных с метастазами опухолей имеются проявления диссеминированного внутрисосудистого свертывания, а среди больных с острой лейкемией этот синдром встречается с частотой 15% [11,12]. Механизм развития нарушений в системе свертывания у больных с раком не вполне ясен. Однако, результаты ряда исследований свидетельствуют об участии тканевого фактора, проявляющегося на поверхности опухолевых клеток [18]. Особая форма диссеминированного внутрисосудистого свертывания часто отмечается у больных острой промиелоцитарной лейкемией и характеризуется, в дополнение к активации свертывания, тяжелым гиперфибринолитическим состоянием. Хотя наиболее частыми клиническими проявлениями являются кровотечения, у некоторых больных при аутопсии обнаруживается диссеминированный тромбоз [14]. Лечение транс-ретиновой кислотой резко снизило частоту возникновения тяжелого диссеминированного внутрисосудистого свертывания у больных с острой промиелоцитарной лейкемией.

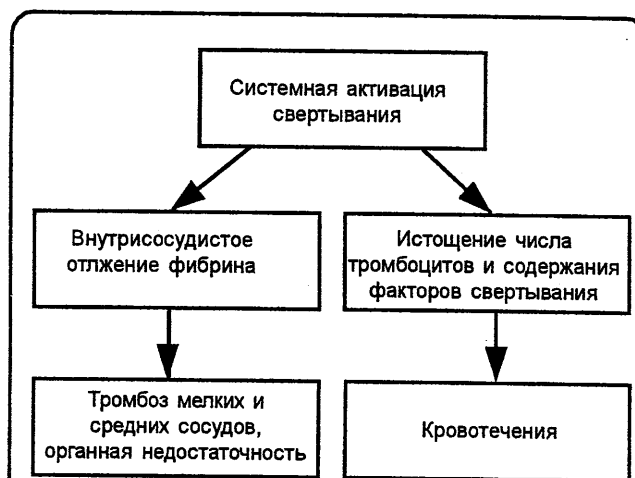


Рисунок 1. Механизм развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Системная активация свертывания приводит к распространенному внутрисосудистому отложению фибрина и истощению числа тромбоцитов и содержания факторов свертывания. В результате возможно возникновение как тромбоза мелких и средних сосудов, который играет значительную роль в развитии органной недостаточности, так и серьезных кровотечений.

Таблица 1. Распространенные клинические состояния, сопровождающиеся развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания

- Сепсис
- Травма
 - Обширное тканевое повреждение
 - Травма головы
 - Жировая эмболия
- Рак
 - Миелопролиферативные заболевания
 - Солідные опухоли (например, рак поджелудочной железы, рак простаты)
- Акушерские осложнения
 - Эмболия околоплодными водами
 - Отслойка плаценты
- Сосудистые нарушения
 - Гигантская гемангиома (синдром Казабаха-Меррита)
 - Аневризма аорты
- Реакции на токсины (например, змеиный яд, наркотики, амфетамины)
- Иммунные нарушения
 - Тяжелые аллергические реакции
 - Гемолитические трансфузионные реакции
 - Отторжение трансплантата

Акушерская патология

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание - классическое осложнение многих акушерских патологических состояний, таких как отслойка плаценты и эмболия околоплодными водами, при которых оно встречается с частотой более 50% [15]. Вероятной причиной системной активации свертывания является «утечка» тромбопластин-подобного вещества, поскольку амниотическая жидкость является мощным активатором свертывания *in vitro*, и поскольку степень отслойки плаценты выражено коррелирует с тяжестью диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Хотя эти акушерские патологические состояния могут вызывать молниеносное развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания, обычно оно бывает кратковременным и разрешается самостоятельно. Преэклампсия также может осложниться диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, которое в одном исследовании имело место у 7% последовательно госпитализированных женщин с преэклампсией [16].

активации свертывания представляется интерлейкин-6. Фактор некроза опухоли α косвенно влияет на активацию свертывания посредством воздействия на интерлейкин-6 и является главным медиатором нарушения регуляции физиологических путей антикоагуляции и дефекта фибринолиза.

Образование тромбина

При моделировании диссеминированного внутрисосудистого свертывания на животных было показано, что системное образование тромбина опосредуется исключительно внешним путем, включающим тканевый фактор и активированный фактор VII (VIIa). Ингибирование тканевого фактора или фактора VIIa полностью угнетает вызванное эндотоксином образование тромбина, тогда как вмешательство во внутренний путь коагуляции не влияет на активацию свертывания [28-30]. Точный источник тканевого фактора не всегда ясен. Тканевый фактор может быть экспонирован мононуклеарными клетками в ответ на провоспалительные цитокины [31], но роль экспрессии тканевого фактора на клетках эндотелия сосудов при диссеминированном внутрисосудистом свертывании лишь предстоит выяснить.

Дефекты ингибиторов свертывания

У больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием представляются нарушенными все основные физиологические антикоагулянты - антитромбин III, протеин С и ингибитор пути тканевого фактора. Уровень в плазме антитромбина III - важнейшего ингибитора тромбина - значительно снижен в результате продолжающегося процесса свертывания, деградации эластазой, высвобождаемой активированными нейтрофилами, и нарушенного синтеза антитромбина III [24,32].

Выраженное нарушение в системе протеина С может еще более нарушать регуляцию активированного свертывания. Снижение активности системы протеина С обусловлено сочетанием нарушенного синтеза протеина, опосредованного цитокином снижения активности эндотелиального тромбомодулина, снижения уровня свободной фракции протеина S (незаменимого кофактора протеина С) [33,34].

Тканевый фактор - пусковой фактор свертывания при диссеминированном внутрисосудистом свертывании - ингибируется ингибитором пути тканевого фактора. Хотя у больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием не было выявлено приобретенной недостаточности или функционального дефекта ингибитора пути тканевого фактора, имеются доказательства тому, что ингибитор не обеспечивает достаточного регулирования активности тканевого фактора у этих больных [23].

Дефект фибринолиза

Исследования диссеминированного внутрисосудистого свертывания при моделировании на животных свидетельствуют, что во время наибольшей активации свертывания фибринолитическая система значительно подавлена. Ингибирование обусловлено устойчивым повышением уровня в плазме ингибитора I типа активатора плазминогена - главного ингибитора системы фибринолиза [28,35]. Клинические исследования подтвердили, что угнетение фибринолиза опосредовано ингибитором I типа активатора плазминогена и показали, что хотя имеет место некоторая фибринолитическая активность в ответ на образование фибрина, уровень этой активности слишком низок, чтобы противодействовать системному отложению фибрина [6,10,36].

Диагностика

Единого лабораторного теста, который позволял бы установить или исключить диагноз диссеминированного внутрисосудистого свертывания, не существует. Однако, сочетание результатов тестов у больного с клиническим состоянием, которое может быть причиной развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания, может быть использовано для постановки диагноза со значительной степенью определенности в большинстве случаев [37]. В клинической практике синдром может быть диагностирован на основании следующих находок: наличие заболевания, которое может сопровождаться диссеминированным внутрисосудистым свертыванием; число тромбоцитов ниже $100\ 000/\text{мкл}$, или быстрое снижение числа тромбоцитов; удлинение временных тестов свертывания - таких как протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время; наличие в плазме продуктов деградации фибрина; низкое содержание в плазме ингибиторов свертывания - таких как антитромбин III.

Низкое содержание тромбоцитов или быстрое его снижение - чувствительные, но неспецифичные признаки диссеминированного внутрисосудистого свертывания, и могут указывать на продолжающуюся активацию тромбина и расходование тромбоцитов. Продленные показатели времени свертывания могут отражать истощение факторов свертывающей системы, которое может быть подтверждено измерением содержания одного или нескольких факторов свертывания. Измерение содержания в плазме факторов свертывания

может отражать иные, чем дефект коагуляции, нарушения, - например недостаточность витамина К.

Многие авторы утверждали о целесообразности измерения уровня фибриногена, но он может оставаться нормальным несмотря на значительную активацию свертывания, поскольку этот белок является реактантом острой фазы. Фактически, клинические исследования показали, что обнаружение гипофибриногенемии имеет диагностическое значение только при очень тяжелом диссеминированном внутрисосудистом свертывании. Измерения отдельных ингибиторов свертывания, в частности антитромбина III или протеина С, может предоставить важную прогностическую информацию [25,32]. Обнаружение продуктов деградации фибрина или D-димера может помочь дифференцированию диссеминированного внутрисосудистого свертывания от других состояний, сопровождающихся низким числом тромбоцитов или продленными временными показателями свертывания [38].

Поскольку при тяжелых заболеваниях печени и при диссеминированном внутрисосудистом свертывании выявляются сходные лабораторные нарушения, их может быть трудно различить. Чтобы различить эти состояния, необходимо принимать во внимание такие факторы, как портальная гипертензия, свойственная тяжелым поражениям печени, и заболевания, которые могут являться причиной диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Нарушения свертывания при неосложненных заболеваниях печени обычно имеют тенденцию скорее к стабилизации, чем к прогрессированию. У больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием мазок крови может содержать шистоциты, и при гистологическом исследовании биоптатов тканей могут обнаруживаться отложения фибрина в мелких и средних сосудах (рис. 3)

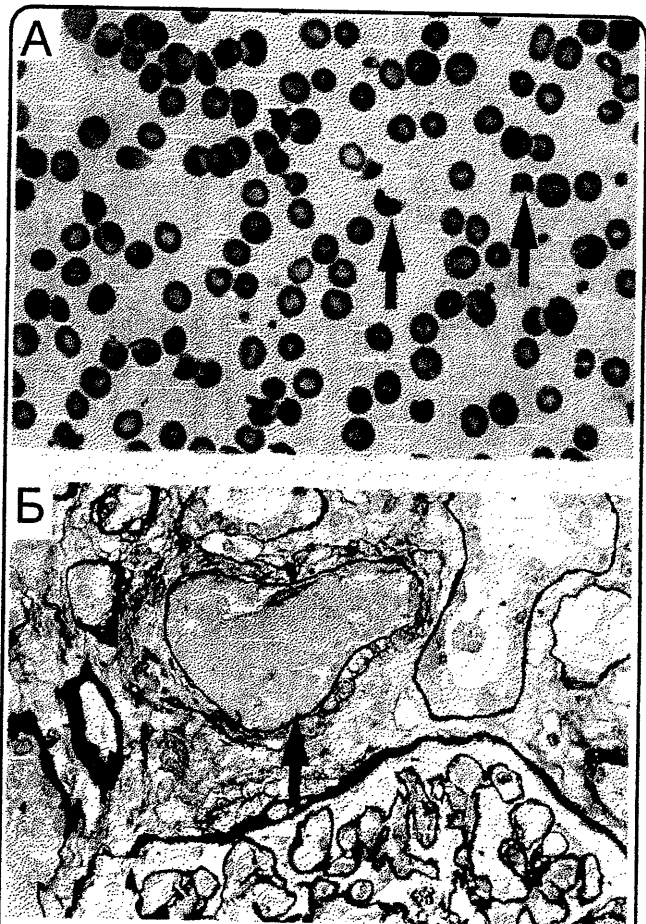


Рисунок 3.

Мазок крови (А) и биоптат почки (Б) больного с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. На рис. 3А стрелки указывают на типичные фрагментированные эритроциты (шистоциты). На рис. 3Б стрелка указывает на внутрисосудистый фибрин в мелкой артерии. С разрешения Jan J. Weening, M.D., Amsterdam (А - гематоксалин-эозин, $\times 500$; Б - Jones methenamine silver, $\times 300$)

К более специализированным, но не общедоступным, лабораторным тестам, пригодным для диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания, относятся измерение растворимого

фибрина и чувствительные тесты, способные измерить образование тромбина, такие как тест количественного определения активированного фрагмента F₁₊₂ протромбина, или комплексов тромбин-анти тромбин [39,40].

Чувствительность и специфичность этих тестов для диагностики диссеминированного внутрисосудистого свертывания составляет 80-90%, но хотя они могут помочь при сложных клинических ситуациях, они обычно не являются необходимыми в общей клинической практике.

Лечение

Краеугольным камнем в лечении диссеминированного внутрисосудистого свертывания является лечение основного заболевания, приведшего к его развитию. Лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания без лечения его причины обречено на безуспешность. Поддерживающие мероприятия могут быть необходимыми, но твердых доказательств, обосновывающих такое лечение, нет, и согласие в отношении оптимального лечения или поддерживающих стратегий не достигнуто. Большой с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием и диффузными кровотечениями из различных участков нуждается в другом лечении, по сравнению с больным, у которого имеет место тромботическая обструкция сосудистого русла и вызванная им мультиорганная недостаточность.

Антикоагулянты

Теоретически, прерывание свертывания должно оказать благоприятное действие у больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Действительно, экспериментальные исследования показали, что гепарин может отчасти ингибировать активацию свертывания в случаях, связанных с сепсисом или другими причинами. Адекватная профилактика необходима также для устранения риска венозных тромбозов и осложнений. Благоприятное действие гепарина показано в небольших неконтролируемых исследованиях у больных с диссеминированным свертыванием, но не в контролируемых клинических исследованиях [41,42]. Хотя безопасность гепарина у больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, предрасположенных к кровотечениям, продолжает оспариваться, клинические исследования не показали, что лечение гепарином существенно повышает риск геморрагических осложнений. Собранные воедино эти данные, можно предположить, что применение гепарина целесообразно у больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, особенно - с клинически явными тромбозными проявлениями или обширными отложениями фибрина, что имеет место при молниеносной пурпуре или ишемии конечностей. Больным с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием обычно вводят относительно небольшие дозы гепарина (300-500 ед/час) в постоянной инфузии. В качестве альтернативы нефракционированному гепарину использовались гепарины низкой молекулярной массы [43].

Новейшие, независимые от анти тромбина III, ингибиторы тромбина, такие как дезирудин и аналогичные препараты, могут быть более эффективными, чем гепарин, и экспериментальные исследования имели обещающие результаты. Однако, до настоящего времени не было проведено контролируемых клинических исследований этих препаратов у больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, и присущий их применению относительно высокий риск кровоточивости может оказаться ограничивающим фактором.

Тромбоциты и плазма

Низкое содержание тромбоцитов и факторов свертывания может обусловить серьезные кровотечения или повысить риск их развития у больных, нуждающихся в инвазивных вмешательствах. У таких больных была четко показана эффективность лечения концентратами тромбоцитов и плазмой [11,14]. Нет данных в поддержку профилактического введения тромбоцитов или плазмы больным с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, у которых нет кровотечений или высокого риска их развития. Может оказаться необходимым введение больших объемов плазмы (до 6 флаконов за 24 часа) для устранения недостаточной свертываемости крови. Лечение концентратами факторов свертывания позволяет избежать необходимости во введении больших объемов плазмы, но их применение у больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием обычно не оправдано, поскольку концентраты факторов свертывания могут содержать следы активированных факторов свертывания, что может усугубить расстройство в свертывающей системе. Вдобавок к этому, такие концентраты содержат лишь отдельные факторы свертывания, тогда как у больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием имеет место недостаточность всех факторов.

Концентраты ингибиторов свертывания

Восстановление физиологических механизмов, препятствующих свертыванию крови, могло бы быть уместной целью лечения.

Анти тромбин III является одним из наиболее важных естественных ингибиторов свертывания, и у больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием почти неизбежно отмечается приобретенная недостаточность анти тромбина. Введение этого ингибитора в сверхфизиологических концентрациях снижает обусловленную сепсисом смертность у экспериментальных животных [24]. Несколько контролируемых клинических исследований, главным образом у больных с сепсисом с септическим шиком или без него, показали благоприятное действие, проявлявшееся уменьшением выраженности диссеминированного внутрисосудистого свертывания и иногда улучшением функций органов [45-47]. В самых недавних исследованиях применялись очень высокие дозы концентрата анти тромбина III (до 150% от нормальных), и благоприятный эффект в этих исследованиях оказался более выраженным. Некоторые исследования показали умеренное снижение смертности у больных, получавших анти тромбин III, но этот эффект не был статистически значимым.

Мета-анализ исследований, применявших адекватные методы, показал снижение смертности с 56% до 44% (отношение кратности 0,63, 95%-ный доверительный интервал 0,39-1,0) [48]. В настоящее время проводится крупное рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование применения сверхфизиологических доз анти тромбина III у больных с сепсисом, и результаты этого исследования помогут определить место лечения анти тромбином III при сепсисе и диссеминированном внутрисосудистом свертывании. Тем временем, лечение анти тромбином III может рассматриваться как направление поддерживающего лечения у больных с тяжелой диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, хотя высокая его стоимость может ограничить его применение.

Антифибринолитические средства

Антифибринолитическое лечение эффективно у больных с кровотечениями, но применение антифибринолитиков у больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, в общем, не рекомендуется. Поскольку отложения фибрина при этих нарушениях могут быть, отчасти, обусловлены недостаточностью фибринолиза, дальнейшее ингибирование фибринолитической системы не может рассматриваться как уместное. Очевидное исключение может быть сделано у больных с первичным или вторичным гиперфибринолизом, например - у тех, у кого коагулопатия обусловлена промиелоцитарной лейкемией, или у некоторых больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием при раке. У таких больных антифибринолитическое лечение устраняет коагулопатию [49].

Перспективные направления лечения

Логичным терапевтическим подходом представляется воздействие против активности тканевого фактора. Один из таких ингибиторов - рекомбинантный антикоагулянтный протеин с2 нематод - мощный и специфичный ингибитор комплекса, образуемого тканевым фактором и фактором VIIa с фактором Ха, был недавно разработан, и в настоящее время оценивается в клинических исследованиях [50]. Введение рекомбинантного ингибитора пути тканевого фактора также может блокировать активность тканевого фактора при вызванной эндотоксином активации свертывания [de Jonge E., et al. неопубликованные данные]. Эта возможность в настоящее время исследуется.

Принимая во внимание нарушения в системе протеина С у больных с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, восполнение (активированного) протеина С может оказать благоприятное действие [51], что подтверждено при экспериментальном исследовании на животных [52]. В настоящее время проводятся адекватно контролируемые клинические исследования применения концентратов протеина С.

Медсестра готовит больного к операции

- Доктор скоро зайдет к вам, - говорит она ему, - не могли бы вы ему улыбнуться вместо этого хмурого и тяжелого взгляда?
- Я не могу, сестра, - отвечает больной, - я чувствую себя ужасно и страшно переживаю, ожидая этой операции.
- Вы переживаете???? Да доктор от одной мысли о ней чуть сознание от страха не теряет!

Телефонный звонок в кабинет врача:

- Алло, доктор? Скажите, пожалуйста, каково состояние больного Иванова?
- Пока без сознания...
- Когда же он придет в себя?
- Думаю, в ближайшую среду...
- благодарю вас.
- Пожалуйста. А кто это звонил?
- Иванов. Это единственный способ узнать в этой проклятой больнице, сколько времени меня ещё будут тут держать.

У стоматолога в кабинете:

- Расслабьтесь, больной. Сейчас я сделаю вам местную анестезию.
- За такие деньги я хотел бы получить что-нибудь импортное.

- почему врачи так плохо относятся к компьютеризации их деятельности?

- потому что тогда то, что они пишут, можно будет понять.

К врачу подходит бледная дама:

- Доктор, скажите, как прошла операция? - Операция? Я делал вскрытие!

К попавшему в автокатастрофу мужчине зашел товарищ.

Уходя, он тихонько обращается к медсестре:

- Есть у него хоть какие-то шансы?
- Абсолютно никаких! Он совершенно не в моем вкусе...

Аптека. Мужик, показывая на упаковку с сушеным зверобоем:

- Девушка, у вас зверобой свежий?

Продавщица, саркастически:

- Вчерашний!

Больной говорит со своим хирургом, который должен вот-вот делать ему тяжелую операцию:

- Доктор, каковы мои шансы на удачную операцию?
- 100%

- Как вы можете так точно утверждать?

- Понимаете, эта операция проходит удачно раз из десяти. Девять предыдущих пациентов умерли...

- Какая у больного температура?

- Нормальная, комнатная, +18 градусов...

У терапевта.

- Доктор, у меня живот сильно болит, и вообще, хреново мне...
- А что случилось?
- Ягодки в лесу съел...
- Какие ягодки?
- Да как-то не разглядел...
- Ну, это не ко мне, это - к окулисту.

Утром медсестра заходит в палату. Больной говорит:

- О, вы сегодня встали не той стороны кровати!
- С чего вы взяли?
- У вас на ногах тапочки хирурга...

Разговор по телефону:

- Это «Скорая помощь»? Тут человеку плохо!
- О, какой у вас приятный голос! Что вы делаете сегодня вечером?

Идут испытания нового лекарства. Пациенты поделены на две группы - опытную и контрольную. Один из пациентов заходит к врачу:

- Доктор, почему вы заменили мой препарат?

Доктор (очень осторожно):

- А что заставляет вас думать, что я его заменил?
- Понимаете, раньше, когда я кидал эти таблетки в унитаз, они плавали, а теперь вдруг стали тонуть.

Два доктора листают историю болезни безнадежного больного...

- Вы, коллега, я вижу, ванны грязевые прописали. Думаете поможет?

- Думаю, нет. Но пусть, однако, к земле привыкает.

Заходит врач в палату к больному, поговорил с ним, обследовал, собирается выходить.

Тут больной замечает, что из кармана врача торчит трубка сотового телефона.

Больной спрашивает...

- Скажите доктор, а зачем вы на работе с собой телефон таскаете.

- Как зачем, вот к примеру вам плохо станет, так я мигом «скорую помощь» вызову.

В больнице умирает пациент.

Практикант с жалостью смотрит на него и спрашивает доктора

- Может, ему клизму поставить?

Доктор флегматично:

- Можно. Только все равно оправляться он будет на том свете.

Бухает компания гинекологов. После седьмой наиболее трезвый голос:

«Господа, что это мы все о работе да о работе... Давайте поговорим о женщинах».

Звонок в реанимационное отделение:

- Але! Але! Реанимация? Скажите, гражданин Иванов у вас там лежит, он как, жив еще?
- Нет еще...

- Если я не ошибаюсь, кажется, я поручил вам взять кровь у пациента из шестой палаты? - говорит врач медсестре.
- Да, доктор, я взяла, оказалось ровно пять литров.

Из истории болезни петрозаводского госуниверситета: Геморроидальный шок

Струя стала тонкой и потеряла былую силу. Уже не летит привычной параболой, а падает вниз, да и то лишь каплями. Мочиспускание сопровождается напряжением мыщц бедра. Боли прекратились после отхождения экскрементов. Кроме варикозного расширения вен, другими вензаболеваниями не болеет. Голова, туловище и конечности без патологии, Пастернацкий положительны в правом углу. Глазом при пальпации определяется инфильтрат неправильной формы.

Простата определяется у мужчин per rectum, а у женщин ...

Ректальное исследование можно осуществить через переднюю брюшную стенку, в коленно-локтевом положении на правом боку,

Дефлорационный цистит-это цистит при отсутствие флоры

Тест «Любишь ли ты Родину, твою Мать».

- Союз нерушимый республик свободных Сплотила навеки великая Русь; великая китайская стена; великий и могучий русский язык;
- Как повяжешь галстук- береги его! Он ведь ... цвета одного - с красным знаменем; - с логотипом Windows; - с небом ясным;
- Сегодня праздник у страны, ликует пионерия: к нам на утренник пришел ... -Лаурентий Пальч Берия; - Билл Гейтс; - папа Римский; - Rom Basic, System Halted;
- Солнечному миру - да, да, да! Ядерному взрыву - ... - нет, нет, нет!; - нет и не проси; - открывай ворота;
- Если бы парни всей земли - За руки взяться дружно смогли; - всей толпой; - по-одному, руки за голову;
- Я другой такой страны не знаю, Где так ... дышит человек. вольно; - смирно; - долго; - часто; - грудью;
- Смело товарищи в ногу, Духом воспрянем ... - в борьбе; - в натуре; - как один;
- Я русский бы выучил только за то, Что им разговаривал - Ленин; - РС-спикер; - в детстве; - плохо;

Уникальный биологический метод для тех кто хочет похудеть. Итак, только до 15.08.99 продаются глисты. Никаких химических компонентов. Никаких специальных диет. Вы сможете есть все, что вам захочется. И даже больше. Не удивляйтесь- эта новая методика произведет переворот в избавлении от лишнего веса.

Продаются:

- туфалотробный солитер 10 у.е.- за шт;

- микрофазоцелотробный солитер 10 у.е.- за шт;

- коленчатый анацефалотробный солитер 10 у.е.- за шт. (время жизни 1 год).

Использование 1-го солитера неэффективно, используйте не менее 6 солитеров!

- бычий цепень 12 у.е.- за шт. (для любителей очень много поесть), просьба не путать с цепным бычьим. (время жизни 2 года)

При вашем желании (за дополнительную плату в 25 у.е.- орально и 10 у.е.- ректально) извлекаем солитеров из растущего организма; извлеченные глисты не возвращаются!

Внимание: а теперь новинка!!!

- Чумной солитер (медвежий)- 25 у.е.- за шт. (время жизни- посмертно) из организма не извлекается.

- Детям до 6 лет опарыши 100 у.е.- за 1 кг.

Если вы решите избавляться от глистов самостоятельно, используйте специальную диету: Питайтесь только по утрам и только чаем с булочкой, через месяц попробуйте один день чай без булочки- эффект 100%-ный. Глисты (сколько бы их не было) все вывазят (кто куда!).

P.S. Тем, кто любит рыбалку просьба не обращаться. Анонимность гарантируем.

В каком-то институте, в котором готовили литературных переводчиков, на контрольной студентам раздали текст русской частушки, и попросили перевести. Текст такой: Эх, лапти мои, Четыре оборки, Хочу - дома заночую, Хочу - у Егорки. Листочки с результатами работы собрали, и выдали студентам другой группы, с предложением перевести обратно на русский. Вот наиболее интересные варианты. Невыносимо туфли блещут лаком, До бездны только шаг, все решено, Мне дома нынче сон уже не лаком, Мне нынче спать у Джоржа суждено. Второй вариант. В ботинках был проделан долгий путь, Оборки пропылились до корней, Хочу - сумею дома отдохнуть, А нет - переночую у друзей.