

Т.В. Бездетко, д.м.н., професор,
О.Н. Хохуда, А.В. Шмидт
 Харківський національний медичний університет,
 КУОЗ «ОКБ-ЦЕМП і МК»



Д.м.н., професор
 Т.В. Бездетко



А.В. Шмидт

Синдром системного воспалительного ответа в практике аллерголога: клинический случай

В США ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев сепсиса. Данное заболевание характеризуется высокой летальностью: каждый год в США умирают около 100 тыс. пациентов, каждый час – 25 человек.

Две трети пациентов изначально обращаются к врачам по поводу других заболеваний, и лишь впоследствии у них возникает сепсис. Анализ заболеваемости сепсисом в крупных центрах США показал, что частота развития тяжелого сепсиса составляет 3 случая на 1 000 населения или 2,26 случая на 100 госпитализаций. 51,1% пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии [5].

Здравоохранение развитых стран тратит на лечение сепсиса значительные средства, например, в США – 17 млрд долларов в год. Национальный центр статистики здравоохранения США опубликовал большой ретроспективный анализ, согласно которому в 500 негосударственных стационарах было зарегистрировано 10 млн случаев сепсиса в течение 22-летнего периода наблюдения. Сепсис составлял 1,3% всех причин стационарного лечения. За период с 1979 по 2000 г. заболеваемость сепсисом увеличилась в 3 раза – с 83 до 240 случаев на 100 тыс. населения в год [3, 9].

Распространенность сепсиса в большинстве развитых стран возрастает, что связано с увеличением доли

населения пожилого возраста, повышением продолжительности жизни людей с хроническими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией. Такие люди относятся к категории повышенного риска.

Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) [2].

Этиология и патогенез сепсиса. В ходе многочисленных исследований было выяснено, что развитие органно-системных повреждений связано прежде всего с неконтролируемым распространением провоспалительных медиаторов-цитокинов из первичного очага инфекционного воспаления с последующей активацией под их влиянием макрофагов в других органах и тканях и выделением аналогичных эндогенных субстанций [2, 6, 10, 11].

Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют системную воспалительную реакцию или синдром системного воспалительного ответа – ССВО (SIRS). В его течении принято выделять *три стадии*:

1. Локальная продукция цитокинов в ответ на травму или инфекцию.
2. Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток.

**Т.В. Бездетко, д.м.н., профессор,
О.Н. Хохуда, А.В. Шмидт**
Харьковский национальный медицинский университет,
КУОЗ «ОКБ-ЦЭМП и МК»



Д.м.н., профессор
Т.В. Бездетко



А.В. Шмидт

Синдром системного воспалительного ответа в практике аллерголога: клинический случай

В США ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев сепсиса. Данное заболевание характеризуется высокой летальностью: каждый год в США умирают около 100 тыс. пациентов, каждый час – 25 человек.

Две трети пациентов изначально обращаются к врачам по поводу других заболеваний, и лишь впоследствии у них возникает сепсис. Анализ заболеваемости сепсисом в крупных центрах США показал, что частота развития тяжелого сепсиса составляет 3 случая на 1 000 населения или 2,26 случая на 100 госпитализаций. 51,1% пациентов были госпитализированы в отделение интенсивной терапии [5].

Здравоохранение развитых стран тратит на лечение сепсиса значительные средства, например, в США – 17 млрд долларов в год. Национальный центр статистики здравоохранения США опубликовал большой ретроспективный анализ, согласно которому в 500 негосударственных стационарах было зарегистрировано 10 млн случаев сепсиса в течение 22-летнего периода наблюдения. Сепсис составлял 1,3% всех причин стационарного лечения. За период с 1979 по 2000 г. заболеваемость сепсисом увеличилась в 3 раза – с 83 до 240 случаев на 100 тыс. населения в год [3, 9].

Распространенность сепсиса в большинстве развитых стран возрастает, что связано с увеличением доли

населения пожилого возраста, повышением продолжительности жизни людей с хроническими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией. Такие люди относятся к категории повышенного риска.

Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) [2].

Этиология и патогенез сепсиса. В ходе многочисленных исследований было выяснено, что развитие органно-системных повреждений связано прежде всего с неконтролируемым распространением провоспалительных медиаторов-цитокинов из первичного очага инфекционного воспаления с последующей активацией под их влиянием макрофагов в других органах и тканях и выделением аналогичных эндогенных субстанций [2, 6, 10, 11].

Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют системную воспалительную реакцию или синдром системного воспалительного ответа – ССВО (SIRS). В его течении принято выделять *три стадии*:

1. Локальная продукция цитокинов в ответ на травму или инфекцию.
2. Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток.

3. Генерализация воспалительной реакции. На этой стадии ССВО с позиций взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов возможно условное выделение 2 периодов.

Первый, начальный – период гипертоспаления, характеризующийся выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, окиси азота (NO), что сопровождается развитием шока и ранним формированием синдрома полиорганной недостаточности. Однако уже в данный момент происходит компенсаторное выделение противовоспалительных цитокинов; скорость их секреции, концентрация в крови и тканях постепенно нарастает с параллельным снижением содержания медиаторов воспаления. Развивается компенсаторный антивоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток – период «иммунного паралича». У некоторых больных в силу генетической детерминации или измененной под действием факторов внешней среды реактивности сразу происходит формирование устойчивой антивоспалительной реакции. В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые факторы повреждающего воздействия. В роли таковых выступают промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочевины, креатинин, билирубин); накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической, перекисного окисления липидов, нейромедиаторы); продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения типа индола, скатола.

Клинической интерпретацией такого взгляда на патогенез сепсиса стали критерии диагностики и классификация, предложенные согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – ACCP/SCCM (см. таблицу) [4]. Таким образом, согласно новой концепции, сепсис не является

самостоятельной нозологией, а синдромом ССВО, неспецифической защитной реакцией и наблюдается при гематологических, онкологических, аутоиммунных заболеваниях, в частности системных заболеваниях соединительной ткани и др.

В зависимости от возбудителей выделяют следующие **формы сепсиса**: стрептококковый, стафилококковый, эшерихиозный, клебсиеллезный, псевдомонадный, менингококковый, Ніб-инфекция (палочка инфлюэнцы).

Факторами, предрасполагающими к развитию сепсиса, являются детский и преклонный возраст, сахарный диабет, злокачественные новообразования, тяжелая кровопотеря, обширные травмы и ожоги, переохлаждение и перегревание организма, воздействие ионизирующего излучения, аллергия и др. В зависимости от преобладания того или иного фактора и вызываемых им нарушений сепсис протекает с различной быстротой и тяжестью (септический шок, острый, подострый сепсис и т. д.) и имеет различные **клинические формы** течения (септицемия, септикопиемия).

Возникновение сепсиса обычно связано с проникновением значительного числа микробов (в том числе условно-патогенных и сапрофитов) и их токсинов непосредственно в кровеносное русло или лимфатические пути, как правило, через поврежденную кожу, слизистые оболочки или в области гнойно-некротических очагов. Возбудитель инфекции может быть занесен в кровеносное русло также при вливании трансфузионных сред и применении различных инвазивных методов обследования или лечения больного.

Особенно высока опасность возникновения сепсиса при внутрисосудистом расположении первичного очага (флебиты и артерииты после пункции сосудов или длительной их катетеризации), а также при его локализации на лице и волосистой части головы, особенно при наличии предрасполагающих факторов.

Некоторые авторы утверждают, что заболеваемость сепсисом связана с распространением антибиотиков

Критерии диагностики сепсиса и классификация ACCP/SCCM (1992)

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется двумя или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • температура тела > 38 °C или < 36 °C, • ЧСС ≥ 90/мин, • ЧД > 20/мин или гипервентиляция (PaCO₂ < 32 мм рт. ст.), • лейкоциты крови > 12×10⁹/мл или < 4×10⁹/мл либо незрелых форм > 10%
Сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и двух или более признаков ССВО
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушениями тканевой перфузии. Проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов
Дополнительные определения	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по двум и более системам органов
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

3. Генерализация воспалительной реакции. На этой стадии ССВО с позиций взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов возможно условное выделение 2 периодов.

Первый, начальный – период гипертоспаления, характеризующийся выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, окиси азота (NO), что сопровождается развитием шока и ранним формированием синдрома полиорганной недостаточности. Однако уже в данный момент происходит компенсаторное выделение противовоспалительных цитокинов; скорость их секреции, концентрация в крови и тканях постепенно нарастает с параллельным снижением содержания медиаторов воспаления. Развивается компенсаторный антивоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток – период «иммунного паралича». У некоторых больных в силу генетической детерминации или измененной под действием факторов внешней среды реактивности сразу происходит формирование устойчивой антивоспалительной реакции. В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые факторы повреждающего воздействия. В роли таковых выступают промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочевины, креатинин, билирубин); накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической, перекисного окисления липидов, нейромедиаторы); продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения типа индола, скатола.

Клинической интерпретацией такого взгляда на патогенез сепсиса стали критерии диагностики и классификация, предложенные согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – ACCP/SCCM (см. таблицу) [4]. Таким образом, согласно новой концепции, сепсис не является

самостоятельной нозологией, а синдромом ССВО, неспецифической защитной реакцией и наблюдается при гематологических, онкологических, аутоиммунных заболеваниях, в частности системных заболеваниях соединительной ткани и др.

В зависимости от возбудителей выделяют следующие **формы сепсиса**: стрептококковый, стафилококковый, эшерихиозный, клебсиеллезный, псевдомонадный, менингококковый, Ніб-инфекция (палочка инфлюэнцы).

Факторами, предрасполагающими к развитию сепсиса, являются детский и преклонный возраст, сахарный диабет, злокачественные новообразования, тяжелая кровопотеря, обширные травмы и ожоги, переохлаждение и перегревание организма, воздействие ионизирующего излучения, аллергия и др. В зависимости от преобладания того или иного фактора и вызываемых им нарушений сепсис протекает с различной быстротой и тяжестью (септический шок, острый, подострый сепсис и т. д.) и имеет различные **клинические формы** течения (септицемия, септикопиемия).

Возникновение сепсиса обычно связано с проникновением значительного числа микробов (в том числе условно-патогенных и сапрофитов) и их токсинов непосредственно в кровеносное русло или лимфатические пути, как правило, через поврежденную кожу, слизистые оболочки или в области гнойно-некротических очагов. Возбудитель инфекции может быть занесен в кровеносное русло также при вливании трансфузионных сред и применении различных инвазивных методов обследования или лечения больного.

Особенно высока опасность возникновения сепсиса при внутрисосудистом расположении первичного очага (флебиты и артерииты после пункции сосудов или длительной их катетеризации), а также при его локализации на лице и волосистой части головы, особенно при наличии предрасполагающих факторов.

Некоторые авторы утверждают, что заболеваемость сепсисом связана с распространением антибиотиков

Критерии диагностики сепсиса и классификация ACCP/SCCM (1992)

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется двумя или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • температура тела > 38 °C или < 36 °C, • ЧСС > 90/мин, • ЧД > 20/мин или гипервентиляция (PaCO₂ < 32 мм рт. ст.), • лейкоциты крови > 12×10⁹/мл или < 4×10⁹/мл либо незрелых форм > 10%
Сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и двух или более признаков ССВО
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушениями тканевой перфузии. Проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов
Дополнительные определения	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по двум и более системам органов
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

широкого спектра действия, их бесконтрольным назначением, в том числе при самолечении. Установлено, что к условно-патогенным микроорганизмам у человека нет специфической иммунной реакции.

Дифференциальную диагностику при сепсисе проводят с заболеваниями, протекающими с длительным и упорным интоксикационным синдромом вследствие септического состояния, признаками поражения сердца, гепатоспленомегалией, тромбоэмболическими осложнениями (малярией, ревматизмом, сывороточной болезнью, лимфопролиферативными заболеваниями). Наиболее сложно провести дифференциальную диагностику сепсиса с аутоиммунным процессом и генерализованной бактериальной инфекцией. Традиционное микробиологическое **исследование крови на стерильность** является весьма специфическим, но низкочувствительным методом.

Чувствительность данного метода не превышает 25–40%, а отрицательные результаты посева крови не могут гарантировать отсутствие инфекции [7]. Это, по-видимому, является результатом несовершенства питательных сред, ошибок при заборе материала и других причин. Рост культуры можно получить при наличии достаточного числа жизнеспособных бактерий, не поврежденных факторами иммунной защиты и лекарственными препаратами. Также существенный недостаток метода гемокультуры связан с феноменом энтерогепатической циркуляции бактерий без попадания последних в системный кровоток [8].

Вместе с тем, следует помнить, что отсутствие в крови бактерий-возбудителей не исключает развития сепсиса – так называемого **сепсиса без бактериемии по Нистрому** (Nystrom, 1998). Поскольку бактериемия необязательна, по мнению сторонников современных концепций, основным лабораторным тестом является **уровень прокальцитонина** (> 10 ед.) [1].

Сложности в диагностике сочетанных поражений кожи, внутренних органов, выборе необходимой терапии возникают достаточно часто в нашей практике, и, как правило, во всех случаях требуется консультация смежных специалистов. В качестве примера приводим собственное наблюдение.

Пациентка П., 56 лет, доставлена МСП с диагнозом «Медикаментозная аллергия», госпитализирована urgently.

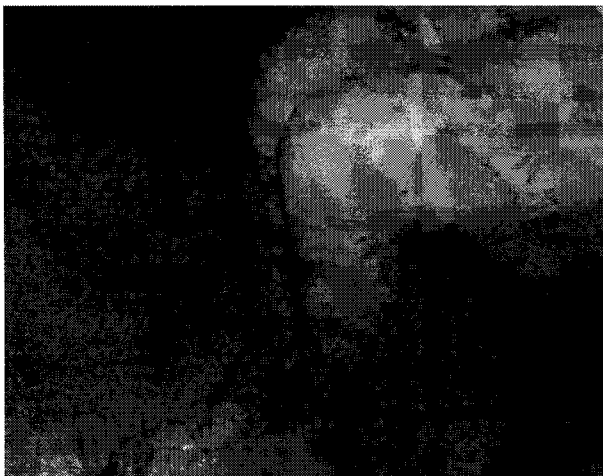
Жалобы: появление высыпаний на коже, чувство озноба, сопровождающееся повышением температуры тела до 38,0 °С, слабость, быстрая утомляемость.

Из анамнеза: считает себя больной в течение 20 лет, когда впервые отметила повышение температуры тела и высыпания на коже. Накануне, по словам больной, произошла травма пояснично-крестцового отдела позвоночника. За медицинской помощью не обращалась. Лечилась самостоятельно, периодически принимала анальгетики, антибиотики по рекомендации провизора. Состояние ухудшилось 5 лет назад, когда после инъекции новокаина (экстирпация зуба) у больной повысилась температура тела и появились высыпания. Больной провели лечение, какое именно – она не помнит. В последние годы к периодическому повышению температуры до 37,8–38,5 °С и высыпаниям присоединились боли в коленных суставах. За 4 дня до поступления в ЦЭМП и МК пациентка использовала мазь на основе змеиного яда (беспокоили боли в коленных суставах), после чего появились высыпания на коже, повысилась температура тела. Принимала антигистаминные препараты – без эффекта, в связи с чем была вызвана МСП, больная доставлена в ОКБ, госпитализирована urgently.

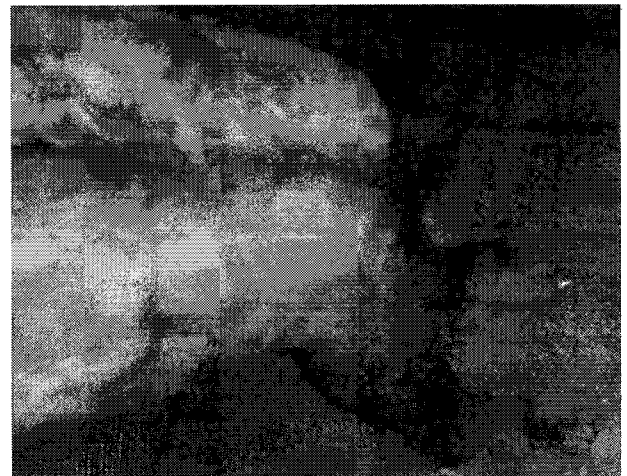
Объективно: состояние больной средней тяжести, положение вынужденное, сознание ясное, избыточного питания, выражение лица страдальческое. На всей коже конечностей и туловища эритематозные кольцевидные высыпания (см. рисунок). Видимые слизистые оболочки бледной окраски. Периферических отеков нет. Над легкими везикулярное дыхание. ЧДД – 20/мин. Сердце – тоны ослаблены, деятельность ритмичная, ЧСС – 92 уд./мин, АД – 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, край закруглен, безболезненный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Лабораторные методы исследования:

- клинический анализ крови: гемоглобин – 119 г/л, эритроциты – $3,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $3,8 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 11%, сегментоядерные – 59%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 23%, моноциты – 6%, СОЭ – 48 мм/ч;



а



б

Эритематозные кольцевидные высыпания у пациентки П.

- * клинический анализ мочи: реакция рН – слабкокислая, удельный вес – 1,012, белок – 0,045 г/л, глюкоза – не обнаружена, ацетон – отр., лейкоциты – 1–2 в п/зр., эритроциты – 0–1 в п/зр., эпителий – переходный местами, цилиндры гиалиновые 1–2 в п/зр., соли, бактерии – не обнаружены;
- * биохимические показатели: общий белок – 72,2 г/л, общий билирубин – 27,4 мкмоль/л, прямой билирубин – 9,3 мкмоль/л, непрямого билирубин – 18,3 мкмоль/л, тимоловая проба – 20,0 ед., АЛТ – 44,7 ед./мл, АСТ – 39,3 ед./мл, креатинин – 179,8 мкмоль/л, мочевины – 21,1 ммоль/л, глюкоза – 6,3 ммоль/л, гистамин – 0,89 нг/мл;
- * показатели свертывающей системы крови: МНО – 1,68 (N = 0,9–1,3), тромбиновое время – 25,4 (N = 12–18 с), протромбиновый индекс – 47,2% (N = 70–130%), общий фибриноген – 2,4 г/л, этаноловая проба – отр., фибриноген В – отсутствует;
- * иммунологические показатели: IgE – 183,45 МЕ/мл, креатинфосфокиназа – 34 ед./л, лимфоциты – 23%, CD3 – 54%, CD4 – 29%, CD8 – 19%, CD22 – 17%, IgM – 0,3 г/л, IgG – 6,8 г/л, ЦИК – 97%. Антитела к ДНК нативной – 0,96 ед./л. Антитела к ДНК денатур. – 0,83 ед./л. С-реактивный белок – 12 мг/л. LE-клетки – не обнаружены.

Инструментальные методы исследования:

- * УЗИ щитовидной железы: признаки диффузной патологии щитовидной железы. УЗИ сердца и внутренних органов: начальные признаки атеросклероза аорты и гипертрофии миокарда левого желудочка; уплотнение створок митрального клапана. Признаки хронической диффузной патологии паренхимы печени; спленомегалия; признаки хронического двустороннего пиелонефрита; МКД.

Консультации специалистов: дерматолог – токсикодермия; инфекционист – хронический гепатит С минимальной степени активности; ЛОР – без патологии; гематолог – данных, свидетельствующих о заболевании крови, не выявлено.

Клиническое течение заболевания *дифференцировали* с:

- * васкулитом;
- * заболеваниями крови;
- * СКВ;
- * полимиозитом;
- * сепсисом.

Данные анамнеза, результаты объективного и дополнительного обследования позволили установить диагноз: «Медикаментозная токсико-аллергическая реакция: васкулит с поражением кожи, почек, печени.

Синдром системного воспалительного ответа. Анемия, тромбоцитопения. Хронический гепатит С минимальной степени активности».

Пациентке была проведена антибактериальная, дезинтоксикационная терапия, назначены глюкокортикоидные, антигистаминные препараты. Состояние стабилизировалось: высыпания регрессировали, функция почек восстановилась, показатели коагулограммы значительно улучшились. Для дальнейшего наблюдения и лечения пациентка была направлена в лечебное учреждение по месту жительства с рекомендациями.

К особенностям случая необходимо отметить необычный рисунок на коже, сочетание симптомов медикаментозной аллергии и ССВО, что затруднило проведение дифференциальной диагностики и выбора патогенетической терапии на первых этапах после поступления больной в клинику.

Литература

1. Клиническое применение прокальцитонина для диагностики и мониторинга сепсиса. Руководство BRAHMS. – 2004. – 24 с.
2. Никонов В.В. Патогенез и терапия септических состояний // Вестник Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина. Серия «Медицина». 2002. – № 4. – С 62–65.
3. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, an associated costs of care // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, № 7. – P. 1303–10.
4. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine // Chest. – 1992. – V. 101, № 6. – P. 1644–1655.
5. Cetinbas F., Yelken B., Gulbas Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome // J. Crit. Care. – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 661–6.
6. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 // Crit Care Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 580–637.
7. Gramm H.J., Hannemann L., Reinhart K. Sepsis: a conception in change. Possibilities and limitation of diagnosis based on clinical criteria // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1995. – V. 120, № 14. – P. 312–317.
8. Kaplan LJ. Systemic inflammatory response syndrome. Medscape Drugs & Diseases. Updated August 18, 2014. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/168943-overview>.
9. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, № 16. – P. 1546–54.
10. Moore LJ, Turner KL, Jones SL, et al. Validation of a screening tool for the early identification of sepsis // J Trauma. – 2009. – № 66. – 1539–47.
11. The ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock // N Engl J Med. – 2014. – № 370. – 1683–93.