

МІНІСТЕРСТВО ОБОРОНИ УКРАЇНИ  
КОМАНДУВАННЯ МЕДИЧНИХ СИЛ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКА ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

**ВТОРИННА ПАТОЛОГІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ  
ПРИ БОЙОВІЙ ТРАВМІ  
(Навчальний посібник)**

**Київ – 2022**

МІНІСТЕРСТВО ОБОРОНИ УКРАЇНИ  
КОМАНДУВАННЯ МЕДИЧНИХ СИЛ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКА ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

**ВТОРИННА ПАТОЛОГІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ  
ПРИ БОЙОВІЙ ТРАВМІ  
(Навчальний посібник)**

УДК 614.2:355.72:616.12-02

Навчальний посібник, присвячений проблемі вторинної патології серцево-судинної системи у військовослужбовців з бойовою травмою, розглянуто та схвалено Вченою радою Української військово-медичної академії: протокол № 5 від «15» липня 2022 року

**Установа розробник:** Українська військово-медична академія.

**Укладачі:**

**Н. М. Сидорова**, д.мед.н., доцент, професор кафедри військової загальної практики-сімейної медицини Української військово-медичної академії

**В. Л. Савицький**, д. мед. н., професор, начальник Української військово-медичної академії, полковник медичної служби

**Т. В. Куц**, к. мед. н., доцент, начальник кафедри військової загальної практики-сімейної медицини Української військово-медичної академії, полковник медичної служби

Сидорова Н. М., Савицький В. Л., Куц Т. В. Вторинна патологія серцево-судинної системи при бойовій травмі. [Електронне видання] К.: УВМА, 2022. 56 с.

**Рецензенти:**

**Казмірчук А.П.**, д. мед. н., професор, начальник Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», генерал-майор медичної служби

**Льовкін І.М.**, к. мед. н., головний кардіолог Збройних сил України, начальник клініки кардіології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», полковник медичної служби

Даний навчальний посібник спрямований на роз'яснення нових даних щодо патогенезу вторинної патології серцево-судинної системи у військовослужбовців, які отримали бойову травму в ході проведення Антитерористичної операції (Операції Об'єднаних сил) на Сході України. В посібнику продемонстровано результати апробації методів математичного моделювання для вирішення як клінічних завдань, так і прогнозування розвитку вторинної патології серцево-судинної системи у постраждалих з бойовою травмою.

Навчальний посібник запропоновано для використання у практичній роботі лікарів загальної практики-сімейної медицини, терапевтів, кардіологів лікувальних закладів Міністерства оборони України, а також при проходженні циклів тематичного удосконалення та при підготовці військових лікарів за спеціальністю «загальна практика – сімейна медицина».

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	6
I. Вступ.....	8
II. Частота розвитку та патогенез вторинної патології ССС після отримання бойової травми.....	10
2.1. Захворюваність на хвороби внутрішніх органів у ЗС України (аналіз кодифікованих випадків у 2017 р.).....	10
2.2. Причини розвитку вторинної патології внутрішніх органів та вторинної патології ССС після отримання бойової травми.....	14
III. Визначення та можливості методів статистичного аналізу та математичного моделювання для створення нової концепції патогенезу вторинної патології ССС.....	22
3.1. Методи статистичного аналізу та математичного моделювання для встановлення основних чинників розвитку ураження ССС після отримання бойової травми.....	23
3.1.1. Структурно функціональний стан серця у військовослужбовців, які перенесли бойову травму.....	23
3.1.2. Побудова меделей внутрішньосерцевої гемодинаміки та їх використання для уточнення генезу структурно-функціонального стану серця військовослужбовців, які перенесли бойову травму.....	27
3.2. Уточнення патогенетичних механізмів розвитку вторинної патології ССС: фокус на ЗПОС.....	31
IV. Синдром гіперметаболізму у постраждалих із бойовою травмою та вторинною патологією ССС.....	35
4.1. Показники периферичної крові у військовослужбовців із бойовою травмою та вторинною патологією ССС.....	35
4.2. Визначення кореляційних зв'язків між параметрами крові, визначеними у перші два тижні у військовослужбовців із бойовою травмою, та ризиком розвитку вторинної патології ССС.....	37
4.3. Обґрунтування концепції синдрому гіперметаболізму як ланки патогенезу вторинної патології ССС у військовослужбовців із бойовою травмою на	

підставі даних статистичного аналізу та математичного моделювання.....	40
V. Апробація методів математичного моделювання для прогнозування розвитку вторинної патології ССС після отримання бойової травми та визначення групи поранених високого ризику щодо цього ускладнення.....	42
5.1. Визначення ризику розвитку вторинної патології ССС у військовослужбовців, які отримали бойову травму.....	42
5.2. Прогнозування ризику розвитку вторинної патології ССС на підставі аналізу результатів застосування математичної моделі прогнозу в контрольній вибірці.....	47
VI. Висновки.....	51
Рекомендована література.....	53

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

- АГ – артеріальна гіпертензія  
 АЛТ – аланінова амінотрансфераза  
 АСТ – аспараїнова амінотрансфераза  
 АТО – Антитерористична операція  
 БМБК – біомікроскопія бульбарної кон'юнктиви  
 ВГ – військовий госпіталь  
 ВМГ – військовий мобільний госпіталь  
 ВМКЦ – військово-медичний клінічний центр  
 ЕКГ – електрокардіограма  
 ЗПОС – загальний периферичний опір судин  
 ЗС – Збройні сили  
 ЗСЛШ – задня стінка ЛШ  
 ІХС – ішемічна хвороба серця  
 КДІ – кінцево-діастолічний індекс  
 КДО – кінцево-діастолічний об'єм  
 КЛА – клапан легеневої артерії  
 КСІ – кінцево-сistolічний індекс  
 КСО - кінцево-сistolічний об'єм  
 КСР – кінцево-сistolічний розмір  
 КСТ - кінцево-сistolічний тиск  
 ЛП – ліве передсердя  
 ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності  
 ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності  
 ЛШ – лівий шлуночок (серця)  
 МК – мітральний клапан  
 МРВ – магнітно-резонансна візуалізація  
 МСЕК – Медіко-соціальна експертна комісія  
 МШП – міжшлуночкова перетинка  
 НВМКЦ – Національний військово-медичний клінічний центр  
 ООС – Операція Об'єднаних сил  
 ПТСР – посттравматичний стресовий розлад  
 ПШ – правий шлуночок  
 СН – серцева недостатність  
 ССС – серцево-судинна система  
 ТК – трикуспідальний клапан  
 УІ – ударний індекс  
 ФВ фракція викиду  
 ХАІ – хронічна алкогольна інтоксикація

ХОС – хвилинний об'єм серця

ХС – холестерол

ХСК – хвороби системи кровообігу

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

IVRT – час ізвольомічного розслаблення шлуночків серця

## I. ВСТУП

Досвід, набутий спеціалістами охорони здоров'я Збройних Сил (ЗС) України за роки проведення Антитерористичної операції (АТО)/Операції Об'єднаних Сил (ООС), свідчить про те, що воєнні дії призводять не тільки до безпосередніх санітарних втрат внаслідок травмування військовослужбовців та можливої їхньої інвалідизації, а й до низки асоційованих станів, найбільш важливими з яких є розвиток посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та вторинної патології внутрішніх органів, особливо – вторинної патології серцево-судинної системи (ССС).

В умовах гібридної війни та безпосередніх бойових дій в умовах сучасних бойових конфліктів надання якісної медичної допомоги пораненим і хворим військовослужбовцям, їх повноцінне лікування та реабілітація стали основним завданням командування медичних сил ЗС України, а основною вимогою - повернення максимальної кількості поранених і хворих до строю з якомога нижчого рівня медичної допомоги. Для цього передбачені не тільки заходи динамічного медичного сортування та евакуаційної політики, скорочення числа етапів медичної евакуації в інтересах більш швидкої доставки пораненого (хворого) до місця остаточного лікування, забезпечення стандартів діагностики та лікування, а й науковий супровід роботи медичної служби.

У попередніх військових кампаніях відмічали наявність ризику розвитку патології внутрішніх органів, пов'язаної з травмуванням, практично у кожного третього постраждалого з бойовою травмою. Згідно з результатами досліджень, проведених на підставі аналізу санітарних втрат під час бойових дій в Республіці Афганістан та Чеченської кампанії 1994-1996 рр., вторинну патологію внутрішніх органів виявляли у 27,6-28,9% поранених, у тому числі, вторинну патологію ССС – у 10,1% поранених. Згідно новим даним, отриманим за результатами аналізу бази даних поранених в АТО на Сході України, частота випадків розвитку вторинної патології внутрішніх органів у постраждалих від сучасної зброї досягає 30,9%, вторинну патологію ССС



виявляють у 21,3%, а у важкопоранених вторинну патологію ССС різного ступіню вираженості виявляють в 92,5% випадків.

Високий відсоток пацієнтів з патологією ССС, які отримують інвалідність або відсотки втрати професійної здатності, викликають особливу увагу до цієї проблеми у військовослужбовців.

Проблема вторинної патології ССС потребує ретельного вивчення – визначення причин і механізмів її розвитку, виявлення військовослужбовців з бойовою травмою, які мають підвищений ризик розвитку вторинної патології ССС, розробку заходів, спрямованих на раннє виявлення та застосування заходів з профілактики, які мають бути покладені в основу удосконалення системи надання кваліфікованої та спеціалізованої медичної допомоги терапевтичного профілю постраждалим з бойовою травмою.

Для вирішення цих наукових проблем необхідне, в першу чергу, визначення самої проблеми як такої, тобто критеріїв вторинної патології ССС при отриманні бойової травми, визначення механізмів її розвитку та, за можливості, предикторів, означення групи осіб, які матимуть висой ризик розвитку цього ускладнення задля призначення своєчасних заходів первинної та вторинної профілактики.

Навчальний посібник розроблений для використання у практичній роботі лікарів загальної практики-сімейної медицини, терапевтів, кардіологів медичних закладів ЗС України, а також як довідковий матеріал при проходженні циклів тематичного удосконалення та при підготовці військових лікарів за спеціальністю «загальна практика – сімейна медицина».

## II. ЧАСТОТА РОЗВИТКУ ТА ПАТОГЕНЕЗ ВТОРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ССС ПІСЛЯ ОТРИМАННЯ БОЙОВОЇ ТРАВМИ

### *2.1. Захворюваність на хвороби внутрішніх органів у ЗС Україні (аналіз кодифікованих випадків у 2017 р.)*

Захворювання на хвороби системи кровообігу (ХСК) залишаються однією з основних медико-соціальних проблем в Україні. Це пов'язано, в першу чергу, із постійним зростанням захворюваності та поширеності ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії (АГ), високою інвалідизацією та смертністю, які супроводжують ці хвороби. Згідно з даним, представленим робочою групою відділу медико-соціальних проблем кардіології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України», в 2016 р. в Україні кількість дорослих з ХСК склала 52,4% усього населення, в тому числі 37,7% серед осіб працездатного віку.

Вважається, що структура ХСК у військовослужбовців може відрізнятися від структури цих захворювань серед цивільного населення в зв'язку з тим, що особи з органічними ХСК мають обмеження до призову. Проте ХСК займають перше місце й в структурі непридатних до військової служби (35,5-39,4%). За даними Л.М. Чорної та співав., рівень захворюваності на хвороби ССС військовослужбовців офіцерського складу зріс з 58,7 випадків на 1 тис. військовослужбовців в 2008 р. до 73,4 випадків на 1 тис. військовослужбовців в 2012 р. (темп приросту 6,11%). Значно збільшився темп приросту поширеності хвороб ССС серед військовослужбовців (з 2,84% в рік до 2000 р. до 6,11% в 2012 р.). Перше місце у структурі поширеності хвороб ССС і основною причиною дискваліфікації військовослужбовців за медичними показами в останні десятиріччя, як і серед цивільного населення, посідає АГ.

Таким чином, враховуючи, що наявність хвороб ССС є обмеженням до призову до ЗС України, яке призводить до того, що на початку служби військовослужбовців можна вважати практично здоровими, проте

захворювання цієї групи займають перше місце в структурі непридатних до військової служби (до 40% всіх захворювань), хоча рівень захворюваності серед військовослужбовців майже у 10 разів нижче, ніж в загальній популяції. Проте ця статистика стосується періоду до 2012 р.

Цікаві відмінності у структурі найпоширеніших захворювань серед військовослужбовців порівняно з даними по Україні в цілому продемонстрували результати аналізу щоквартальних звітів (з накопиченням даних за 2017 р.) 66 Військовий мобільний госпіталь (ВМГ), 61 ВМГ, 65 ВМГ, 59 ВМГ, 385 Військовий госпіталь (ВГ), 450 ВГ та Військово-медичний клінічний центр (ВМКЦ) Північного Регіону. Найчастіше у військовослужбовців виявляли хвороби органів дихання (1111 випадків, 18,93%), хвороби кістково-м'язової системи (983 випадків, 16,75%), ХСК (792 випадків, 13,49%) та хвороби органів травлення (757 випадків, 12,90%). Таким чином, захворювання ССС зайняли лише третє місце у структурі захворювань терапевтичного профілю, що суттєво відрізняється від картини розрахунків для України загалом (рис.1)



**Рис.1. Структура захворювань у військовослужбовців зони АТО (2017) порівняно з популяційними даними по Україні, %**

Серед хвороб органів дихання (клас X) переважали гострі респіраторні захворювання верхніх та нижніх дихальних шляхів, а також грип та пневмонія (відповідно 643, 209 та 147 військовослужбовців, загалом 89,92%). Аналіз кодифікованих випадків захворювань цього класу свідчить про те, що хронічні хвороби нижніх дихальних шляхів мали 3,78% військовослужбовців, включених до аналізу, а хвороби легень, викликані зовнішніми чинниками, хвороби з ураженням інтерстиціальної тканини та хвороби плеври мали місце у обмеженої кількості пацієнтів (відповідно у 5, 4 та 5 військовослужбовців, що складало 0,45, 0,36 та 0,45%).

Така структура кодифікованих хвороб класу X є логічною та свідчить про зв'язок захворювань переважно з сезонними респіраторними захворюваннями, умовами несення служби тощо.

Аналіз структури хвороб класу XIII (хвороби кістково-м'язової системи) свідчить про значне переважання серед військових з хворобами, які були віднесені до цього класу, пацієнтів з патологією хребта (697 осіб) та суглобів (149 осіб), що загалом склало 86,06% військовослужбовців, які були кодифіковані за цим класом. Більшу захворюваність на хвороби класу XIII (хвороби кістково-м'язової системи) військовослужбовців порівняно з популяційними даними можна пояснити більшими фізичними навантаженнями, які виконують ці пацієнти, а також потребою у реабілітаційних заходах після поранень у кінцівки, поранень хребта. Однією з причин високої поширеності дорсопатії (70,91%) у військовослужбовців може бути постійне носіння бронежилету, маса якого складає 10-12 кг.

ХСК (клас IX) були представлені переважно хворобами, асоційованими з підвищеним рівнем артеріального тиску (447 військовослужбовців, 56,44% випадків). На другому місці за частотою були хвороби вен, лімфатичних судин і лімфатичних вузлів, не класифікованих в інших рубриках (113 військовослужбовців, 14,27%). ІХС була кодифікована лише у 97 військовослужбовців (12,25%). Різниця щодо захворюваності на патологію ССС серед військовослужбовців порівняно з цивільними особами не може

бути випадковою. Частково її можна пояснити тим, що особи з ХСК мають обмеження до призову. Тому можна вважати, що на початку служби військовослужбовці не мають ХСК. Проте слід зважувати на те, що саме ХСК займають перше місце в структурі непридатних до військової служби. При цьому привертає увагу такий факт: найбільш часто у військовослужбовців виявляли захворювання, пов'язані з підвищеним рівнем артеріального тиску, - 447 осіб, 56,44% всіх пацієнтів з хворобами класу ІХ. При цьому хворих з ІХС було виявлено тільки 97 осіб (12,25% всіх пацієнтів цього класу). Таке співвідношення основних захворювань класу ІХ викликає запитання

АГ є основним чинником ризику розвитку ІХС. Відомо, що співвідношення хворих з ІХС та АГ в популяціях складає приблизно 2:3. Так, в 2015 р. поширеність ІХС в Україні складала 22207,2 випадків на 100 тис населення, а всіх форм АГ – 29735,4 випадків на 100 тис населення. Тому переважання хворих з АГ над хворими з ІХС у 4,61 рази викликає подив. Такі дані можуть свідчити або про гіпердіагностику АГ у військовослужбовців при їх кодифікації у ВМГ, або про недооцінку кількості пацієнтів, які мають ІХС. У всякому випадку, вони не відповідають «нормальному» співвідношенню хворих з АГ та ІХС та свідчать про необхідність стандартизації критеріїв обох діагнозів на рівні ВМГ та додаткового вивчення цього питання на рівні клінічних досліджень.

Такі дані не виключають того, що в умовах роботи ВМГ, в яких показник середнього ліжка-дня складає 3-5 діб, не можливо виявляти пацієнтів з хронічними формами ІХС при відсутності настороженості стосовно наявності цього захворювання або можливості проводити більш складні, ніж вимірювання артеріального тиску для діагностики АГ, діагностичні маніпуляції (проведення ехокардіографії [ехоКГ], навантажувальних тестів тощо).

Таким чином, патологія ССС, незважаючи на певні відмінності у структурі захворюваності порівняно з даними по Україні в цілому, залишається важливим компонентом захворюваності та звільнення зі служби

військовослужбовців. При цьому певну частку цих випадків складає вторинна патологія ССС, що обумовлює актуальність вивчення проблеми в контексті сучасних воєнних кампаній.

## ***2.2. Причини розвитку вторинної патології внутрішніх органів та вторинної патології ССС після отримання бойової травми***

Вторинну патологію ССС при бойовій травмі можна визначити як ураження серця та судин у пораненого поза зоною отриманої травми, зумовлене порушенням нейроендокринної регуляції, гіпоксією, системною та локальною відповіддю на ушкодження, дисрегуляцією вегетативної нервової системи, стресом. Втім дотепер не повністю розкрито патогенез цього явища, а дані щодо проявів вторинної патології ССС є досить обмеженими.

Патологію внутрішніх органів у поранених розділяють на первинну, що виникає внаслідок безпосереднього пошкодження органа при пораненні, та вторинну, яка розвивається в органах поза зоною поранення внаслідок регуляторно-трофічних процесів та пошкодження стрес-індукованої нейродинамічної системи.

Причини розвитку вторинної патології внутрішніх органів у постраждалих з бойовою травмою вивчені не достатньо. Вважається, що розвиток вторинної патології внутрішніх органів може бути зумовлений змінами, патогенетично пов'язаними з бойовою травмою (ініціальні комплексні реакції, наприклад, різні форми шоку), а також виникати у відстрочені терміни як наслідок гнійно-резорбтивної лихоманки, сепсису, токсемії, ранової інфекції тощо).

Тобто розвиток вторинної патології внутрішніх органів у постраждалих з бойовою травмою пов'язували з розповсюдженням інфекції з рани, дією токсичних чинників, порушеннями нервової трофіки та мікроциркуляції як проявами травматичної хвороби.

Цікаво розставлено акценти у визначенні травматичної хвороби, даному І.А. Ерюхіним: «Травматична хвороба – це клінічна концепція, яка встановлює головні закономірності причино-наслідкових відношень між характером травми та особливостями гострого її періоду (травматичного шоку), з одного боку, та особливостями клінічного перебігу після виведення з шоку – з іншої, та відноситься лише до важкої шокогенної, переважно множинної травми».

Неінфекційні причини як травматичної хвороби, так і менш виражених змін з боку різних органів та систем при бойовій травмі, є однаковими та включають:

- власне рану, залишки некротизованої тканини, системну та локальну запальну відповідь на ушкодження;
- загальну реакцію організму на отримання травми, починаючи від стресу, впливу на центральну нервову систему із включенням системи нейрогормонів, ендокринних систем. Значним компонентом цього патогенетичного ланцюга є ПТСР, що призводить до значних змін в організмі переважно внаслідок розбалансування роботи ланок вегетативної нервової системи, який визначають у переважній більшості постраждалих з бойовою травмою;
- крововтрату, гіпоксію;
- зміни гемодинаміки та стану мікроциркуляторного русла внаслідок описаних вище причин;
- аліментарну дистрофію, дефіцит вітамінів та мікроелементів, які часто діагностують у військовослужбовців та цивільного населення у воєнні часи та в зоні проведення бойових дій.

Відомо, що вторинне ураження ССС при бойовій травмі може мати несприятливі наслідки внаслідок некрозу міокарду, розвитку дилатаційної кардіоміопатії, застійної серцевої недостатності (СН), фатальних аритмій. Відповідно до актуальних для України даних, отриманих А.П. Казмірчуком та

співавт. (2015) на підставі аналізу даних 200 військовослужбовців, які отримали бойову травму, серед вторинної патології найбільш частою була вторинна патологія ССС (15,4% випадків) та гепатопатія (9,9% випадків). А.Г. Голод (2015) на підставі аналізу 40 історій хвороб важкопоранених в зоні проведення АТО, які знаходились на лікуванні у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, зробив висновок про наявність кардіоміопатії у 92,5% таких хворих, а у 2 поранених діагностував міокардит.

Відповідно до даних, отриманих О.М. Радченко та З.О. Гук-Лешневською, які досліджували стан ССС у 33 поранених в зоні проведення АТО, у цих пацієнтів, які попередньо не мали ознак ураження ССС, визначали певні патологічні знахідки. Зокрема у 24,1% пацієнтів спостерігали синусову тахікардію, у 9% атріо-вентрикулярну блокаду I ступеня, у 67% осіб спостерігали порушення провідності по шлуночках серця (середній показник тривалості інтервалу QRS серед всіх обстежених склав  $(0,94 \pm 0,002)$  с), у 45,5% порушення процесів реполяризації та у 6% поодинокі надшлуночкові екстрасистоли. Ці дослідники пояснювали виявлені зміни розвитком метаболічних порушень в міокарді та рекомендували приймати до уваги необхідність метаболічної терапії у таких хворих.

Вітчизняна школа переважно розглядала патологію ССС при пораненні не стільки в контексті вторинних змін, скільки безпосередньо пов'язувала з пораненням: травму серця та лівошлуночкову (ЛШ) недостатність з бойовою травмою грудної клітки, розвиток перикардиту з проникаючим пораненням грудної клітки, міокардиту з септицемією та кардіоміопатії з проникаючими пораненнями грудної клітини та живота. Окремо визначають АГ як наслідок вогнепальних поранень з черепно-мозковою травмою, особливо в перші години після травмування.

Існує класифікація патології ССС при травматичному ушкодженні, запропонована Є.В. Гембицьким та співав., яка включає майже повний перелік захворювань системи кровообігу:

1. Первинні органопатологічні зміни:



- забій серця; розрив серця з гемоперикардом і тампонадою;
- перикардит;
- травматичні вади серця;
- гостра серцева та легенево-серцева недостатність.

## 2. Вторинні органопатологічні зміни:

- міокардит;
- перикардит;
- ендокардит;
- міокардіодистрофія (кардіоміопатія);
- інфаркт міокарда;
- посттравматична стенокардія;
- нейро-циркуляторна астенія;
- транзиторна АГ;
- недостатність кровообігу;
- геморагічний васкуліт.

Досвід, отриманий в теперішній час, свідчить про те, що травма, викликана застосуванням сучасних видів зброї, приводить до розвитку патології внутрішніх органів, яку не завжди можна віднести до конкретної нозологічної форми, що потребує інших нових підходів до її виявлення та лікування. Враховуючи, що характер воєнних дій наразі в Європі малоімовірно набуватиме масштабного характеру, а використовуватимуться переважно гібридні технології ведення конфліктів, цей досвід, який, на жаль, довелось отримати українській системі надання медичної допомоги військовим за останні декілька років, набуває особливо великого значення. набуває досвід.

Генез вторинної патології ССС вивчений недостатньо. Її розвиток у поранених пов'язували, в першу чергу, власне з травмою, її характером, локалізацією і важкістю, а згідно з концепцією травматичної хвороби розглядали як сукупність ефектів пошкодження і компенсаторних реакцій організму.

В роботі А.Г. Голода (2015) показано значення метаболічних порушень у розвитку вторинної патології ССС, наявність анемії та гіпопротеїнемії (у 90% випадків) у важкопоранених з ураженням ССС. Автор стверджує, що після нормалізації цих показників симптоми (синусова тахікардія) та ознаки (порушення процесів реполяризації, сплющення зубця Т на електрокардіограмі [ЕКГ]) регресували за 10-20 діб.

Ряд дослідників пов'язують формування вторинної патології ССС з ПТСР. Згідно результатам дослідження, проведеного S.S. Roy et al., у військовослужбовців, які мають ПТСР, спостерігають підвищений ризик розвитку СН (відносний ризик 1,47; 95% довірчий інтервал 1,13-1,92), що пов'язують з виявленими у них змінами варіабельності серцевого ритму.

Г.В. Мясников та співавт. (2015) вивчали варіабельність серцевого ритму в оцінці стану ССС у військовослужбовців ЗС України, які приймали участь в АТО, з супутнім ПТСР, та вважали патологічні показники варіабельності серцевого ритму предиктором майбутньої патології ССС.

Важливість оцінки варіабельності серцевого ритму при ПТСР також відмічав у своєму огляді С.В. Софієнко (2015). А.М. Шиць та співавт. на підставі аналізу даних ехоКГ та варіабельності серцевого ритму у військовослужбовців з зони АТО з ПТСР отримали наступні висновки:

- у хворих з тяжким перебігом ПТСР відмічали більший діаметр аорти та менший рівень тиску в легеневій вені порівняно з контролем;

- у хворих з помірними проявами ПТСР спостерігали зниження тонуусу симпатичної ланки вегетативної нервової системи вночі та зменшення вагусної активності вдень, а зміни при тяжкому ПТСР набували більш вираженого характеру;

- при тяжкому перебігу ПТСР виявлено зворотній зв'язок між величиною тиску в легеневій артерії та станом симпатичної активності вдень;

- стан тривоги за шкалою HADS впливав на геометрію обох передсердь, а вираженість ПТСР – на параметри систолічної та діастолічної функції ЛШ серця.

Закордонна школа військової медицини також, в першу чергу, пов'язує розвиток кардіальної патології у військовослужбовців із стресом, до того ж в контексті відстроченої дії чинника. Переважна більшість статей з цього питання при поглибленому пошуку присвячена клінічним проявам кардіальної патології при ПТСР. А.М. Johnson (2008) вивчала вплив стресу у військовослужбовців, які приймали участь у бойових діях, на подальший перебіг серцево-судинних захворювань, зокрема ІХС та ішемічного інсульту, аналізували товщину комплексу інтима-медія каротидних артерій у 5347 осіб із різним кольором шкіри, які приймали участь у когортному дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. В цьому дослідженні було показано, що ветерани частіше зловживали алкоголем та були активними курцями. Ветерани, які приймали безпосередню участь у бойових діях, мали найвищі середні показники рівнів систолічного артеріального тиску та загального холестеролу (ХС) порівно з ветеранами, що не мали досвіду бойових дій. Комбатанти-ветерани мали більший ризик розвитку каротидної атеросклеротичної бляшки, більший показник товщини комплексу інтима-медія каротидної артерії, що асоційовано з більшою частотою виявлення ІХС та ішемічного інсульту у комбатантів-ветеранів порівняно з некомбатантами.

Інші дослідники вивчали зв'язок між ПТСР та частотою розвитку СН на підставі спостереження в середньому 7,2 роки за 8248 ветеранами та дійшли висновку, що ветерани з ознаками ПТСР мали підвищений ризик розвитку СН порівняно з ветеранами без ознак ПТСР навіть після корекції показника по віку, статі, наявності цукрового діабету, гіперліпідемії, АГ, індексу маси тіла, тривалості перебування на військовій службі (S.S. Roy, 2015).

У всіх цих дослідженнях не визначали окрему групу ветеранів, які отримали бойову травму.

Роль ПТСР у розвитку кардіальної патології, що впливає на захворюваність та смертність внаслідок патології ССС, підтверджену при аналізі даних значних популяцій ветеранів, які налічують тисячі обстежених, також підтверджують інші автори.

Вважається, що наявність ПТСР впливає на ряд показників як у осіб, які отримали бойову травму, так і у травмованих в цивільних умовах (дорожньо-транспортна пригода, травма на виробництві, згвалтування тощо).

Ймовірно, ключову роль у всіх механізмах, відповідальних за подальший розвиток патології ССС, грає активація симпатoadреналової системи. Так, серед чинників ПТСР, які можуть в подальшому обумовити розвиток хронічної патології серця та судин, виділяють наступні:

- підвищення рівня адреналіну та норадреналіну у плазмі та 24-годинного показника норадреналіну у сечі у ветеранів з ПТСР;
- підвищення частоти серцевих скорочень та рівня артеріального тиску у спокої та при стимуляції, більша розповсюдженість АГ серед осіб з ПТСР;
- підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів;
- погіршення ліпідного профілю.

Цікаво, що саме в роботах, присвячених ПТСР та психічній травмі військовослужбовців-комбатантів, згадується посилення метаболізму, активація перекисного окислення ліпідів, сповільнення рекомбінації вільних радикалів в організмі, внаслідок чого страждає функція імунокомпетентних клітин.

У літературі описаний симптомокомплекс у відповідь на стрес названо «синдром хронічного еколого-професійного перенапруження». Розвиток цього синдрому пов'язують з:

- виснаженням та пригніченням функції антиоксидантної системи;
- порушенням білкового обміну та розвитком білкової недостатності;
- пригніченням процесів синтезу;
- зменшенням ефективності функціонування систем життєзабезпечення організму;
- змінами функції травного тракту з порушенням його захисної ролі та процесів всмоктування;
- зниженням розумової та фізичної працездатності;

- пригніченням імунної системи та чинників неспецифічного захисту організму з виникненням вторинних імунодефіцитів різного ступеню вираженості.

На важливість такого чинника ризику розвитку кардіальної патології як синдром ендогенної інтоксикації звертали увагу З.В. Деркач та співавт. (2016), які вивчали вплив на електрофізіологічні параметри серця поранених з зони АТО інтегральних показників цього синдрому. В цьому дослідженні було показано, що у поранених з бойовою травмою реєструють різні типи адаптаційних реакцій. Майже у третини обстежених хворих визначали зростання показників інтегральних індексів, що характерно для синдрому ендогенної інтоксикації із супутньою активацією запалення та зниженням активності імунної системи. Укорочення електричної систоли (за показником тривалості інтервалу QT на ЕКГ) спостерігали у 68% обстежених. Автори висловили думку про можливість застосування цих показників для прогнозування перебігу відновлення після травми та можливих ускладнень з боку ССС.

Таким чином, розвиток вторинної патології ССС у постраждалих з бойовою травмою є актуальною проблемою військової ланки системи охорони здоров'я. Літературні дані свідчать про те, що військова медицина в цьому питанні знаходиться на етапі накопичення даних, а конкретні рекомендації стосовно прогнозування, профілактики та лікування для практикуючих лікарів, фактично відсутні. Суттєвий вклад в розвиток питання вторинної патології внутрішніх органів у постраждалих з бойовою травмою на сучасному рівні зробив А.П. Казмірчук, який вперше запропонував шкальний підхід до прогнозування розвитку вторинної патології внутрішніх органів, а також основний та додатковий пакети обстеження постраждалих з бойовою травмою в перші 3 доби після травмування. В той же час, організація своєчасного виявлення групи осіб з бойовою травмою високого ризику розвитку патології ССС на ранніх етапах медичної допомоги, розробка протоколів дій стосовно моніторингу та своєчасної медикаментозної

підтримки таких хворих на кожному рівні медичної допомоги та уточнення необхідних для цього ресурсів дозволить суттєво покращити прогноз таких пацієнтів, збільшити кількість постраждалих, які зможуть продовжувати службу в армії, та зменшити затрати на лікування ускладнень з боку серця та судин.

### **ІІІ. ВИЗНАЧЕННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ МЕТОДІВ СТАТИСТИЧНОГО АНАЛІЗУ ТА МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ДЛЯ СТВОРЕННЯ НОВОЇ КОНЦЕПЦІЇ ПАТОГЕНЕЗУ ВТОРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ССС**

Вторинну патологію ССС можна визначити на підставі ознак, що виникли після отримання бойової травми та були відсутніми у військовослужбовця раніше.

До клінічних ознак вторинної патології ССС належать скарги на задишку у спокої, біль у прекардіальній ділянці, перебої в роботі серця або серцебиття. До ознак, що виявляють при фізикальному обстеженні - приглушеність тонів серця, послаблення І тону над верхівкою серця або в точці Боткіна, поява тричленного ритму, патологічних шумів тощо. Вищеперераховані ознаки є підставою для реєстрації ЕКГ (на рівні ВМГ) та виконання ехоКГ (ВГ, ВМКЦ, НВМКЦ, цивільні заклади). Патологічні знахідки при виконанні цих методів також вказують на розвиток вторинної патології ССС після отримання травми.

Для верифікації вторинної патології ССС після отримання бойової травми існують такі самі складнощі, як для верифікації будь-якої кардіоміопатії – симптоми та ознаки ураження ССС можуть бути слабо вираженими та неспецифічними, а виконання біопсії міокарду та магнітно-резонансної візуалізації (МРВ) не є широкодоступним методом для військових лікувальних закладів (МРВ можливо переважно у Національному військово-медичному клінічному центрі [НВМКЦ], біопсію міокарду зазвичай проводять

лише у спеціалізованих науково-дослідних цивільних закладах). Певне значення має і виключення іншої патології (ІХС, АГ, кардіоміопатії іншого генезу).

Таким чином, пошуки діагностичних можливостей для кардіоміопатії внаслідок бойової травми через уточнення механізм розвитку цієї патології сучасні науковці вважали пріоритетними. Так, у дослідженні, проведеному А.П. Казмірчуком, відмічено, що вторинна патологія внутрішніх органів може розвиватися під дією наступних основних чинників:

- токсичний вплив внаслідок дії токсичних чинників розпаду тканин та дії чинника, що травмував, у ранньому періоді з каскадом асоційованих змін в наступному;
- ішемія внаслідок супутньої гіпоксії тканин різного ступеня вираженості;
- метаболічні зрушення внаслідок порушень метаболічних процесів в тканинах.

### ***3.1. Методи статистичного аналізу та математичного моделювання для встановлення основних чинників розвитку ураження ССС після отримання бойової травми***

#### ***3.1.1. Структурно функціональний стан серця у військовослужбовців, які перенесли бойову травму***

В дослідженні, проведеному А.П. Бойчаком (2003), було показано, що при кардіоміопатіях різного генезу розвиваються специфічні структурно-функціональні зміни міокарда, які можна виявити за результатами ехоКГ, які забезпечують різні механізми розвитку дисфункції міокарда залежно від генезу кардіоміопатії.

Нами апробований подібний підхід для визначення структурно-функціонального стану серця у постраждалих з бойовою травмою, які мають ознаки вторинної патології ССС. Враховуючи результати дослідження,

проведеного А.П. Казмірчуком, нами проведений порівняльний аналіз моделей внутрішньосерцевої гемодинаміки у військовослужбовців, які отримали бойову травму в зоні проведення АТО та хворих з патологією ССС різного генезу. В якості моделей для порівняння обрані моделі внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з хронічною ІХС (модель ішемічної кардіоміопатії), хронічною алкогольною інтоксикацією (ХАІ, модель токсичної кардіоміопатії) та дисфункцією щитовидної залози (ЩЗ, модель метаболічної кардіоміопатії).

Для побудови моделі внутрішньосерцевої гемодинаміки при вторинній патології ССС нами було отримано дані ЕКГ та ехоКГ 50 військовослужбовців із перенесеною бойовою травмою (середній вік  $(38,42 \pm 1,85)$  років). Обстеження пацієнтів цієї групи проводили в середньому через  $(13,0 \pm 1,86)$  міс після травмування з метою зменшення впливу на показники безпосереднього впливу травми та стресу пов'язаного із лікування та для виявлення дійсно стійких порушень з боку ССС. Обстеження проводили у НВМКЦ «Головний військово-медичний клінічний центр». Усі військовослужбовці, включені до цього етапу, не мали захворювань ССС на момент отримання травми, вони проходили медичний огляд в військових комісаріатах за місцем проживання або при проходженні медичної комісії та були визнані придатними для несення служби. Підставами для включення військовослужбовців до групи осіб з вторинною патологією ССС були дані доплер-ехоКГ та ЕКГ, представлені в таблиці 1.

*Таблиця 1.*

**ЕхоКГ та ЕКГ ознаки вторинної патології ССС, виявлені у постраждалих через  $(13,0 \pm 1,86)$  міс після бойової травми (n=50)**

Показник	Абс.	%
ЕКГ ознаки		
Інтервал PQ більше норми	1	2%
Інтервал PQ менше норми	2	4%
QRS більше норми	4	8%
Блокади ніжок пучка Гіса	4	8%
Міграція водія ритму по передсердях	2	4%



Показник	Абс.	%
Брадiкардiя	1	2%
Синдром ранньої реполяризації шлуночків	11	22%
Дифузні зміни міокарду	9	18%
Ознаки перевантаження правого шлуночка серця	2	4%
P-pulmonale	4	8%
P-mitrale	1	2%
Шлуночкова екстрасистолія	2	4%
Суправентрикулярна екстрасистолія	1	2%
Ознаки перенесеного інфаркту міокарда та аневризми ЛШ	1	2%
Гіпертрофія стінок ЛШ	2	4%
ЕхоКГ ознаки		
Розширення аорти (більше 4 см)	1	2%
Розширення аорти 5 см та більше)	1	2%
Дилатація ЛП (4 см та більше)	6	12%
КДО більше 150 мл	2	4%
ФВ менше 50%	1	2%
Гіпертрофія стінок ЛШ	3	6%
Розширення ПШ (2,8 см та більше)	5	10%
Співвідношення Е/А менше 1,0	12	24%
Ущільнення стулок клапанів	10	20%
Регургітація на МК	33	66%
Пролапс МК	19	38%
Регургітація на ТК	33	66%
Пролапс ТК	13	26%
Регургітація на КЛА	4	8%
Регургітація на аорті I ступеню	5	10%
Регургітація на аорті II ступеню	1	2%
Аневризма ЛШ	1	2%
Порушення кінезу стінок ЛШ	2	4%

Примітка: КДО – кінцево-діастолічний об'єм; КЛА – клапан легеневої артерії; ФВ фракція викиду; ЛП – ліве передсердя; МК – мітральний клапан; ПШ – правий шлуночок; ТК – трикуспідальний клапан

Результати доплер-ехоКГ дослідження функціонального стану серця у хворих з вторинною патологією ССС представлені в таблиці 2.

**Середні величини ( $M \pm m$ ) показників функціонального стану серця у постраждалих, які отримали бойову травму в зоні проведення АТО**

Показник	Здорові особи (n=30)	Постраждалі з вторинною патологією ССС (n=50)	p
ЧСС, уд/хв.	67,7±1,1	70,42±1,18	>0,05
Аорта, см	3,32±0,04	3,56±0,09	>0,05
ЛШ, см	2,69±0,06	2,56±0,09	>0,05
ЛП, см	3,43±0,02	3,47±0,10	>0,05
ЗСЛШ, см	1,0±0,06	0,94±0,02	>0,05
МШП, см	1,1±0,07	0,98±0,02	>0,05
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	70,2±1,1	66,96±1,91	>0,05
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	26,3±0,7	24,90±0,76	>0,05
ФВ, %	62,2±0,7	62,05±0,56	>0,05
КСТ ЛШ, мм рт. ст.	88,45±0,71	97,72±1,44	<0,001
КСТ/КСО, мм рт. ст./мл	1,98±0,04	2,27±0,07	<0,001
Е/Амк, од	1,78±0,04	1,27±0,09	<0,001
ЗПОС, дін.см-5с	1422,3±30,0	1913,07±81,67	<0,001

Примітка: ЧСС – частота серцевих скорочень; ЗСЛШ – задня стінка ЛШ; МШП – міжшлуночкова перетинка; КДІ – кінцево-діастолічний індекс; КСІ – кінцево-систолічний індекс; КСО - кінцево-систолічний об'єм; КСТ - кінцево-систолічний тиск; ЗПОС – загальний периферичний опір судин

Як видно з даних таблиці 2, у військовослужбовців, які мали бойову травму в анамнезі, були виявлені порушення діастолічного наповнення ЛШ (зниження на 28,65% середньої величини часу ізовольомічного розслаблення ЛШ [IVRT],  $p < 0,001$ ). Середня величина КСТ у ЛШ у пацієнтів з вторинною патологією ССС була незначно, проте достовірно підвищена (на 10,71%,  $p < 0,001$ ), що могло бути наслідком підвищеного ЗПОС (на 34,51%,  $p < 0,001$ ), тобто підвищеного післянавантаження ЛШ. Скоротлива активність міокарда

ЛШ (величина показника КСТ/КСО) у пацієнтів цієї групи була також підвищена (на 14,65%,  $p < 0,001$ ).

Результати проведеного доплер-ехоКГ дослідження свідчать про наявність у постраждалих з вторинною патологією ССС кардіоміопатії з початковою діастолічною дисфункцією, що перебігає на фоні підвищеного ЗПОС та з, ймовірно, компенсаторним підвищенням скоротливої активності міокарда ЛШ.

### *3.1.2. Побудова моделей внутрішньосерцевої гемодинаміки та їх використання для уточнення генезу структурно-функціонального стану серця військовослужбовців, які перенесли бойову травму*

З метою апробації метода математичного моделювання для визначення можливих особливостей розвитку кардіоміопатії у військовослужбовців із бойовою травмою нами був проведений порівняльний аналіз моделей внутрішньосерцевої гемодинаміки у військовослужбовців, які отримали бойову травму в зоні проведення АТО ( $n=50$ , характеристики групи описані вище), та хворих з патологією ССС різного генезу. В якості моделей для порівняння обрані моделі внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з хронічною ІХС (модель ішемічної кардіоміопатії, 47 хворих з хронічними формами ІХС), ХАІ (модель токсичної кардіоміопатії, 36 чоловіків) та дисфункцією ЩЗ (модель метаболічної кардіоміопатії, 57 хворих, які отримували замісну терапію L-тироксином з приводу гіпотиреозу). В групі кардіоміопатій різного генезу, в яких аналізували особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки, не включали пацієнтів, які мали ознаки хронічної СН II функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Серця та вище. Всі групи, що порівнювали, були співставимі за основними демографічними показниками.

Розробку математичної моделі внутрішньосерцевої гемодинаміки для всіх патологій (побудова рівнянь регресії) проводили на підставі

модифікованої алгоритмічної моделі прогнозування М.С. Мазорчука та співавт.

Згідно даним кореляційного аналізу, величина ФВ ЛШ у військовослужбовців з вторинною патологією ССС була пов'язана зв'язками переважно слабкої та середньої сили з товщиною МШП ( $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ), ЗСЛШ ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ), розміром ПШ ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), величиною хвилинного об'єму серця (ХОС) ( $r=0,57$ ,  $p<0,01$ ), КСО ( $r=-0,37$ ,  $p<0,05$ ), КДО ( $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ) та ЗПОС ( $r=0,50$ ,  $p<0,01$ ). Для виключення впливу випадкових зв'язків з математичних моделей внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з вторинною патологією ССС був проведений параметричний дисперсійний аналіз ANOVA, який підтвердив не випадковий характер виявлених зв'язків (F-розр. перевищувало F-крит.). В зв'язку з цим до регресійного аналізу були включені всі виявлені чинники, які мали суттєвий вплив на величину ФВ ЛШ (табл. 3).

Таблиця 3

**Результати регресійного аналізу залежностей між показниками структурно-функціонального стану ЛШ серця у постраждалих, які отримали бойову травму в зоні проведення АТО (t-крит. = 2,007)**

Показник	1-а модель		2-а модель		3-я модель	
	Коефіцієнт	t-розр.	Коефіцієнт	t-розр.	Коефіцієнт	t-розр.
ФВ ЛШ	79,56	4,59	88,23	5,54	84,74	26,57
КСІ	-0,96	-2,17	-0,62	-2,78	-0,46	-5,66
ЗСЛШ	1,26	2,109	3,95	1,06		
ПШ	2,12	0,87				
КСТ/КСО	-5,79	-2,23	-1,85	-0,53		
ХОС	2,11	1,33				
ЗПОС	0,0008	2,17	0,005	-4,91	-0,006	-6,51

Модель 1 внутрішньосерцевої гемодинаміки у військовослужбовців з вторинною патологією ССС мала вигляд (див. табл. 3):

$$\text{ФВ ЛШ} = 79,56 - 0,96 \text{ КСІ} + 1,26 \text{ ЗСЛШ} + 2,12 \text{ ПШ} - 5,79 \text{ КСТ/КСО} + 2,11 \text{ ХОС} + 0,0008 \text{ ЗПОС}.$$

Таблиця 4

**Аналіз інформативності моделей внутрішньосерцевої гемодинаміки у постраждалих, які отримали бойову травму в зоні проведення АТО**

Модель	R	R <sup>2</sup>	Дисперсія	Остаточна дисперсія	F-розр.	F-крит.
1	0,84	0,71	22,98	2,46	9,31	2,30
2	0,82	0,68	33,36	2,45	13,61	2,57
3	0,82	0,67	65,33	2,37	27,56	3,18

Для частини регресорів в цій моделі величина t-розр. була меншою за величину t-крит. (див. табл. 3), тому регресори ПШ та ХОС були виключені з моделі як такі, що мали незначний вплив на відгук. Модель 2 внутрішньосерцевої гемодинаміки мала вигляд:

$$\text{ФВ ЛШ} = 88,23 - 0,62 \text{ КСІ} + 3,95 \text{ ЗСЛШ} - 1,85 \text{ КСТ/КСО} - 0,005 \text{ ЗПОС}.$$

Регресори КСТ/КСО та ЗСЛШ мали величину t-розр. меншу за величину t-крит., що свідчить про їх незначимість, тому з наступної моделі вони були виключені. Модель 3 внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з вторинною патологією ССС мала вигляд:

$$\text{ФВ ЛШ} = 84,74 - 0,46 \text{ КСІ} - 0,006 \text{ ЗПОС}.$$

Усі регресори цієї моделі мали величину t-розр. більшу за величину t-крит., що свідчить про їх значимість.

Таким чином, остаточна модель внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з вторинною патологією ССС мала вигляд:

$$\text{ФВ ЛШ} = 84,74 - 0,46 \text{ КСТ} - 0,0063 \text{ ЗПОС}.$$

Результати проведеного аналізу структурно-функціонального стану серця показали, що у постраждалих з бойовою травмою, які мають ознаки вторинної патології ССС, має місце специфічна кардіоміопатія з розвитком діастолічної дисфункції 1-го типу при відсутності структурних порушень серця, що перебігає на фоні підвищеного ЗПОС та, ймовірно, з компенсаторним підвищенням скоротливої активності міокарда ЛШ. За результатами регресійного аналізу, основним чинником, який впливає на величину показника насосної функції у хворих з вторинною патологією ССС, є збільшення ЗПОС та асоційоване з його зростанням погіршення умов спорожнення ЛШ. Саме ця причина може приводити до неповного спорожнення ЛШ, збільшення КСТ та КСТ, наростання міокардіального стресу та подальших порушень діастолічного наповнення.

Аналогічним чином проводили обрахунок моделей для внутрішньосерцевої гемодинаміки залежно від різних чинників розвитку кардіоміопатії (ішемічного, токсичного, метаболічного). Розраховані моделі представлені в таблиці 5.

Порівняльний аналіз моделі внутрішньосерцевої гемодинаміки у військовослужбовців, які перенесли бойову травму, та мають ознаки вторинної патології ССС, та моделей внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з патологією ССС різного генезу показав подібність цієї моделі до такої у пацієнтів з метаболічною кардіоміопатією:

- при метаболічній кардіоміопатії

$$\text{ФВ ЛШ} = 102,64 - 1,10 \text{ КСТ} - 0,007 \text{ ЗПОС};$$

- при вторинній патології ССС

$$\text{ФВ ЛШ} = 84,74 - 0,46 \text{ КСТ} - 0,006 \text{ ЗПОС}.$$

**Моделі внутрішньосерцевої гемодинаміки у військовослужбовців з вторинною патологією ССС та хворих з кардіоміопатіями різного генезу**

Контингент	Модель внутрішньосерцевої гемодинаміки	Регресори
Ішемічна кардіоміопатія	$\Phi В ЛШ = 96,81 - 15,24 КСР + 0,44 УІ$	КСР УІ
Токсична кардіоміопатія	$\Phi В ЛШ = 62,67 + 0,16 КДО - 0,93 КСІ + 4,74 КСТ/КСО - 0,004 ЗПОС$	КДО КСІ КСТ/КСО ЗПОС
Метаболічна кардіоміопатія	$\Phi В ЛШ = 102,64 - 1,10 КСІ - 0,007 ЗПОС$	КСІ ЗПОС
Кардіоміопатія при вторинній патології ССС	$\Phi В ЛШ = 84,74 - 0,46 КСІ - 0,006 ЗПОС$	КСІ ЗПОС

Примітка: КСР – кінцево-систоличний розмір; УІ - ударний індекс

При обох кардіоміопатіях суттєвий вплив на величину інтегрального показника насосної функції ЛШ серця справляло зростання ЗПОС, тобто збільшення післянавантаження на ЛШ. Саме цей механізм є причиною збільшення КСІ ЛШ, що призвело до збільшення КСТ, зростання кінцево-систоличного стресу, порушень релаксації стінки ЛШ та формування характерного для цих станів порушення діастолічного наповнення ЛШ.

**3.2. Уточнення патогенетичних механізмів розвитку вторинної патології ССС: фокус на ЗПОС**

Математична модель внутрішньосерцевої гемодинаміки показала суттєвий вплив на формування дисфункції серця у військовослужбовців з

вторинною патологією ССС зростання ЗПОС. Величина ЗПОС значною мірою залежить від стану мікроциркуляції, тому нами був застосований метод прижиттєвої оцінки структурно-функціонального стану мікросудин – біомікроскопію бульбарної кон'юнктиви (БМБК). Цей метод був застосований для визначення стану мікроциркуляторного русла у 21 військовослужбовця (42 ока) з вторинною патологією ССС та 18 здорових осіб (36 очей), співставимих за віком.

При порівняльному аналізі показників БМБК були встановлені особливості мікроциркуляторних порушень у групі комбатантів з бойової травмою в анамнезі (табл. 6).

Таблиця 6

**Частоти виявлення порушень мікроциркуляторного русла у здорових осіб та військовослужбовців, які отримали бойову травму (представлено лише показники, щодостовірно розрізнялися )**

Показник	Здорові особи <i>n</i> =19	Комбатанти з бойовою травмою <i>n</i> =21	<i>p</i>
1	2	3	4
<b>Периваскулярні показники</b>			
Периваскулярний набряк			
Локальний	7 (36,9%)	3 (14,3%)	<0,05
Дифузний	5 (26,3%)	15 (71,4%)	<0,001
Відкладення ліпідів			
Поодинокі	1 (5,3%)	6 (28,6%)	<0,05
Множинні	1 (5,3%)	6 (28,6%)	<0,05
<b>Судинні показники</b>			
А/В співвідношення			
1/1 – 1/2	1 (5,3%)	6 (28,6%)	<0,05
1/3 – 1/4	12 (63,2%)	0 (0%)	<0,001
1/5 – 1/6	5 (26,3%)	15 (71,4%)	<0,001
Нерівномірність калібру венул			
Незначна	8 (42,1%)	3 (14,3%)	<0,05



1	2	3	4
Виражена	6 (31,6%)	15 (71,4%)	<0,05
Множинні сакуляції	1 (5,3%)	9 (42,6%)	<0,001
Анастомози			
Множинні	5 (26,3%)	0 (0%)	<0,05
<b>Внутрішньосудинні показники</b>			
Швидкість плину			
Сповільнена	4 (21,1%)	0 (0%)	<0,05
З ділянками стазу	1 (5,3%)	12 (57,1%)	<0,001
Агрегація еритроцитів			
I ступеня	5 (26,3%)	0 (0%)	<0,05

Примітка: А/В – артеріо-венулярне співвідношення. Представлено тільки показники із достовірними відмінностями

Позасудинні зміни показників БМБК у комбатантів проявлялися більш частим порівняно зі здоровими особами виявленням вираженого периваскулярного набряку (в 71,43%,  $p < 0,001$ ), поодиноких та множинних зон відкладення ліпідів (в обох випадках в 28,6% випадків,  $p < 0,05$ ). Ці зміни, можливо, частково можна пояснити наявністю синдрому гіперметаболізму (див. далі). Порушення обміну білків (гіпо- та диспротеїнемія) у осіб, які отримали бойову травму, могли призвести до порушень осмотичного балансу із накопиченням рідини в інтерстиції, а значно більш виражені відкладення ліпідів можуть бути пов'язані із порушенням ліпідного обміну, характерним для цього синдрому.

Аналіз судинних показників БМБК свідчить про їхні різноспрямовані зміни у комбатантів від мінімальних проявів судинної дистонії з нормальною величиною А/В співвідношення до виражених судинних порушень (А/В співвідношення 1/5-1/6, виражена спастична мікроангіопатія, сакуляції, нерівномірність венул), які мали більшість пацієнтів групи. Для осіб, які перенесли бойову травму, були характерні незначні зміни з боку кількості функціонуючих капілярів (за цим показником такі особи не відрізнялись від здорових) на тлі підвищеної кількості поодиноких анастомозів (у 2,7 рази порівняно з групою здорових осіб,  $p < 0,05$ ). Ймовірно підвищена кількість відкритих поодиноких (не множинних) анастомозів у хворих із групи

травмованих комбатантів була асоційована з вираженим периваскулярним набряком, який призводить до гіпоксії тканин, та є судинною реакцією, спрямованою на розвантаження стисненої набряклою тканиною капілярної сітки.

Внутрішньосудинні зміни у комбатантів в цілому достовірно не відрізнялися від показників у здорових осіб. Проте в цій групі частіше виявляли сповільнення кровотоку з ділянками стазу (у 57,1% обстежених, р порівняно з контролем  $<0,001$ ). Цей показник також відображає погіршення умов проходження крові капілярами, ймовірно, внаслідок вираженого периваскулярного набряку.

Результати проведеного пілотного дослідження з оцінки структурно-функціонального стану мікроциркуляторного русла надали додаткові дані, частково пояснюють причину збільшення ЗПОС – наявність артеріолярної та венулярної дистонії, виражених периваскулярних змін, які погіршують умови проходження крові капілярами.

Цікавим є факт підвищеної частоти виявлення поодиноких та множинних відкладень ліпідів, що не характерно для осіб молодого віку та може пояснити той факт, що для комбатантів характерна висока частота розвитку атеросклеротичного ураження судин та маніфестації ІХС.

Таким чином, використані підходи до обробки даних обстеження пацієнтів показують нові шляхи, які можуть бути використані на практиці для формування нового розуміння патогенезу захворювань, на прикладі формування вторинної патології ССС у постраждалих з бойовою травмою, дають можливість отримувати додаткову інформацію, яка може бути застосована з метою розробки патогенетично обґрунтованих заходів щодо профілактики, діагностики та лікування уражень ССС у військовослужбовців із бойовою травмою, оптимізувати організацію медичної допомоги таким хворим із визначенням мінімального оптимального набору обстежень та доцільних лікувальних заходів.

#### IV. СИНДРОМ ГІПЕРМЕТАБОЛІЗМУ У ПОСТРАЖДАЛИХ ІЗ БОЙОВОЮ ТРАВМОЮ ТА ВТОРИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ССС

##### 4.1. Показники периферичної крові у військовослужбовців із бойовою травмою та вторинною патологією ССС

Аналіз рутинних показників лабораторного обстеження, проведеного і перші три доби після отримання травми, виявив суттєву їх різницю у пацієнтів, у яких з'явилися ознаки вторинної патології ССС на 10-14 добу, та військовослужбовців без таких ознак (табл. 7 та 8).

Таблиця 7

##### Показники загального аналізу крові ( $M \pm m$ ) у постраждалих, які отримали бойову травму в зоні проведення АТО

Показник	Без ознак вторинної патології ССС (n=260)	З вторинною патологією ССС (n=188)	p
1-3-тя доба після травмування			
Гемоглобін, г/л	131,07±2,00	121,45±2,56	0,0007
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,15±0,07	3,93±0,08	0,0132
Колірний показник, од.	0,96±0,02	0,94±0,01	>0,05
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	8,97±0,28	10,68±0,36	0,0005
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	291,96±12,48	274,11±12,66	>0,05
Гематокрит, од.	0,39±0,001	0,35±0,02	0,0289
ШОЕ, мм/год	9,53±0,90	12,68±0,36	0,0384
10-14-та доба після травмування			
Гемоглобін, г/л	132,07±1,71	122,70±2,29	0,0009
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,28±0,06	4,02±0,07	0,0002
Колірний показник, од.	0,92±0,01	0,92±0,01	>0,05
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	8,07±0,19	9,00±0,28	0,0024
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	345,78±11,97	371,51±13,62	>0,05
Гематокрит, од.	0,39±0,01	0,35±0,01	0,0027
ШОЕ, мм/год	13,87±2,29	15,18±4,50	>0,05

Примітка: ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

Постраждали з бойовою травмою, у яких в перші 2 тижні з'явилися ознаки вторинної патології ССС, порівняно з постраждалими без цього ускладнення, вже в перші три доби після поранення мали більш низькі показники червоної крові та більш виражені ознаки запального процесу за кількістю лейкоцитів в периферичній крові (див. табл. 8).

Таблиця 8

**Показники біохімічного дослідження крові ( $M \pm m$ ) у постраждалих, які отримали бойову травму в зоні проведення АТО**

Показник	Без ознак вторинної патології ССС (n=260)	З вторинною патологією ССС (n=188)	p
Фібриноген, г/л	4,77±0,18	5,30±0,2256	0,0294
Білірубін, мкмоль/л	11,62±0,66	13,66±0,80	>0,05
Загальний білок, г/л	63,41±0,99	58,90±1,07	0,0008
Глюкоза, ммоль/л	5,22±0,09	5,80±0,16	0,0004
АСТ, МОд/л	40,70±2,55	71,07±7,59	0,0005
АЛТ, МОд/л	32,04±1,81	50,74±5,40	0,0013
Протромбіновий індекс, %	90,05±1,11	88,92±1,14	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	81,73±1,91	86,69±1,62	>0,05
Сечовина, ммоль/л	5,05±0,29	5,47±0,24	>0,05
Залізо, ммоль/л	10,19±2,82	5,37±0,24	>0,05
Загальний ХС, ммоль/л	3,93±0,34	4,08±0,34	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,14±0,44	2,36±0,38	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,22±0,08	1,19±0,04	>0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,46±0,16	1,45±0,22	>0,05

Примітка: ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності.

Постраждали обох груп мали достовірні відмінності у рівні деяких показників біохімічного дослідження крові (табл. 8). Вже при аналізі даних, отриманих в перші 3 доби після травмування, у постраждалих 2-ї групи були

вищими, ніж у постраждалих 1-ї групи, рівні фібриногену (на 11,11%,  $p=0,0294$ ), глюкози (також на 11,11%,  $p=0,0004$ ), аспарагінової трансамінази (АСТна 74,62%,  $p=0,0005$ ) та аланінової трансамінази (АЛТ на 58,36%,  $p=0,0013$ ), та нижчими – загального білку (на 7,11%,  $p=0,0008$ ).

**4.2. Визначення кореляційних зв'язків між параметрами крові, визначеними у перші два тижні у військовослужбовців із бойовою травмою, та ризиком розвитку вторинної патології ССС**

Для підтвердження та уточнення впливу рутинних лабораторних показників на тяжкість перебігу бойової травми впродовж 2 діб був проведений кореляційний аналіз, який показав, що тяжкість перебігу бойової травми була пов'язана з величинами деяких показників периферичної крові (табл. 9).

Таблиця 9

**Залежність тяжкості перебігу бойової травми від рівня рутинних показників периферичної крові\***

Показник	r	P	Показник	r	p
Величина показника в перші три доби після травмування					
Гемоглобін	-0,18	<0,05	Загальний білок	-0,22	<0,05
Еритроцити	-0,19	<0,05	Глюкоза	0,23	<0,05
Лейкоцити	0,21	<0,05	АСТ	0,25	<0,05
Гематокрит	-0,20	<0,05	АЛТ	0,22	<0,05
Фібриноген	0,20	<0,05	Залізо	-0,37	<0,01
Величина показника на 10-14-ту добу після травмування					
Гематокрит	-0,20	<0,05	ХС ЛПНЩ	-0,79	<0,001
Загальний ХС	-0,20	<0,05	ХС ЛПВЩ	0,25	<0,05

\*Представлені зв'язки тільки з достовірними коефіцієнтами кореляції

**Кореляційні зв'язки показників ліпідного обміну з іншими показниками біохімічного обстеження у постраждалих, які отримали бойову травму в зоні проведення АТО, з вторинною патологією ССС**

Зв'язок *	Група із вторинною патологією ССС (n=188)	
	r	p
Загальний ХС - лейкоцити <sup>1-3</sup>	0,48	<0,05
Загальний ХС - тромбоцити <sup>1-3</sup>	0,32	<0,05
Загальний ХС - протромбіновий індекс <sup>1-3</sup>	0,26	<0,05
Загальний ХС - сечовина <sup>1-3</sup>	0,50	<0,01
Загальний ХС - глюкоза <sup>1-3</sup>	0,43	<0,05
Загальний ХС - АЛТ <sup>1-3</sup>	0,48	<0,05
Загальний ХС - залізо <sup>1-3</sup>	-0,82	<0,001
Загальний ХС - гемоглобін <sup>10-14</sup>	0,22	<0,05
Загальний ХС - еритроцити <sup>10-14</sup>	0,35	<0,05
Загальний ХС - тромбоцити <sup>10-14</sup>	-0,33	<0,05
Загальний ХС - протромбіновий індекс <sup>10-14</sup>	0,46	<0,05
Загальний ХС - креатинін	0,25	<0,05
Загальний ХС - сечовина	0,29	<0,05
Загальний ХС - загальний білок <sup>10-14</sup>	0,56	<0,01
Загальний ХС - глюкоза <sup>10-14</sup>	-0,21	<0,05
Загальний ХС - АСТ <sup>10-14</sup>	-0,23	<0,05
ХС ЛПНЩ - гемоглобін <sup>1-3</sup>	-0,25	<0,05
ХС ЛПНЩ - лейкоцити <sup>1-3</sup>	0,54	<0,01
ХС ЛПНЩ - тромбоцити <sup>1-3</sup>	0,60	<0,01
ХС ЛПНЩ - гематокрит <sup>1-3</sup>	-0,23	<0,05
ХС ЛПНЩ - протромбіновий індекс <sup>1-3</sup>	0,22	<0,05
ХС ЛПНЩ - глюкоза <sup>1-3</sup>	0,34	<0,05
ХС ЛПНЩ - сечовина <sup>1-3</sup>	0,55	<0,01
ХС ЛПНЩ - АЛТ <sup>1-3</sup>	0,55	<0,01
ХС ЛПНЩ - протромбіновий індекс <sup>10-14</sup>	0,29	<0,05
ХС ЛПНЩ - загальний білок <sup>10-14</sup>	0,25	<0,05

Зв'язок *	Група із вторинною патологією ССС (n=188)	
	r	p
ХС ЛПНЩ - глюкоза <sup>10-14</sup>	-0,30	<0,05
ХС ЛПНЩ - АСТ <sup>10-14</sup>	-0,29	<0,05
ХС ЛПНЩ - залізо <sup>10-14</sup>	-0,21	<0,05
ХС ЛПВЩ - еритроцити <sup>1-3</sup>	0,21	<0,05
ХС ЛПВЩ - лейкоцити <sup>1-3</sup>	-0,62	<0,01
ХС ЛПВЩ - тромбоцити <sup>1-3</sup>	-0,48	<0,05
ХС ЛПВЩ - гематокрит <sup>1-3</sup>	0,21	<0,05
ХС ЛПВЩ - загальний білок <sup>1-3</sup>	0,22	<0,05
ХС ЛПВЩ - креатинін <sup>1-3</sup>	0,47	<0,05
ХС ЛПВЩ - сечовина <sup>1-3</sup>	-0,68	<0,01
ХС ЛПВЩ - глюкоза <sup>1-3</sup>	0,31	<0,05
ХС ЛПВЩ - АСТ <sup>1-3</sup>	0,29	<0,05
ХС ЛПВЩ - креатинін <sup>10-14</sup>	0,23	<0,05
ХС ЛПВЩ - сечовина <sup>10-14</sup>	0,49	<0,05

Примітка: \*- верхній індекс означає термін визначення показника

Аналіз зв'язків показників ліпідного обміну в групі хворих з вторинною патологією ССС свідчить про існування їх кореляцій практично з усіма біохімічними показниками, що вивчали. Зв'язки високої сили були виявлені між величиною загального ХС та рівнем заліза в перші 3 доби ( $r=-0,82$ ,  $p<0,001$ ); середньої сили – між рівнем загального ХС та загального білку на 10-14-ту добу ( $r=0,56$ ,  $p<0,01$ ), між рівнем ХС ЛПНЩ та кількістю лейкоцитів та тромбоцитів, рівнем АЛТ в перші три доби після поранення (відповідно  $r$  0,54, 0,60 та 0,55, в усіх випадках  $p<0,01$ ), а також між рівнем сечовини та рівнем загального ХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ (відповідно  $r$  0,50, 0,55 та -0,68). Інші зв'язки були слабкої сили ( $p<0,05$ ).

### ***4.3. Обґрунтування концепції синдрому гіперметаболізму як ланки патогенезу вторинної патології ССС у військовослужбовців із бойовою травмою на підставі даних статистичного аналізу та математичного моделювання***

Доведений регресійним аналізом вплив показників ліпідного обміну на показники, що відображають вираженість запалення, анемії та ознаки тканинного цитолізу, потребує свого пояснення.

Відомо, що системне запалення, наявність якого у пацієнтів з бойовою травмою сумнівів не викликає, супроводжується вторинним токсичним ураженням внаслідок всмоктування продуктів розпаду тканин, нейроендокринною відповіддю та метаболічною реакцією – так званим синдромом гіперметаболізму.

Для синдрому гіперметаболізму є характерним збільшення швидкості обміну речовин в 1,5-2 рази на фоні порушень метаболізму вуглеводів, метаболізму білків та ліпідів.

В результаті гіперметаболічного споживання енергії та активації катаболічних процесів (протеоліз, окиснення протеїнів, активація синтезу білків гострої фази запалення) відбувається зниження репаративних процесів та посилення вторинного імунодефіциту, а енергетична недостатність, яка формується внаслідок цих порушень, призводить до порушень функціонування мембранних клітинних насосів з заміною внутріклітинно  $K^+$  на  $Na^+$  з наступною внутріклітинною гіпергідратацією.

Порушення вуглеводного обміну при цьому синдромі полягають в активації процесів глікогенолізу й глюконеогенезу, розвитку толерантності до глюкози та відносної інсулярної недостатності та підвищення рівня глюкози.

Порушення ліпідного обміну при синдромі гіперметаболізму включають посилення ліполізу та гальмування ліпогенезу. При цьому відбувається зменшення енергоспоживання жирних кислот, синтезу фосфоліпідів. Формується «порочне коло» гіперметаболізму та неспроможність прийому енергії клітиною (гіперметаболічна гіпоксія).



Білковий обмін при синдромі гіперметаболізму характеризується зниженням синтезу білків та їх підвищеним розпадом. Білковий обмін при цьому синдромі оцінюють за рівнем добової ренальної екскреції азоту и величиною азотистої рівноваги. В якості допоміжних критеріїв для оцінки білкового обміну при синдромі гіперметаболізму використовують визначення загального білку, залишкового азоту, сечовини, креатиніна в крові. Зниження рівня білка при цьому синдромі свідчить про розпад ендогенних запасів білка.

Аналіз рутинних показників периферичної крові у постраждалих з бойовою травмою в перші три доби після поранення свідчить про те, що в групі пацієнтів з ознаками вторинної патології ССС більш виражені ознаки анемії (нижчий на 7,33% рівень гемоглобіну та на 5,30% кількість еритроцитів), запального процесу за кількістю лейкоцитів (вище на 19,06%) та рівнем фібриногену (вище на 23,29%), більш високі рівні трансаміназ (АСТ на 74,62% та АЛТ на 58,36%), глюкози (на 11,11%) та більш низький рівень загального білку (на 7,1%). Більш високі рівні глюкози, АСТ та АЛТ, а також більш низький рівень загального білку зберігалися також при їх визначенні на 10-14-ту добу (відповідно на 6,13%, 90,40%, 94,46% та 4,75%).

Кореляційний аналіз підтвердив наявність зв'язків між величинами гематокриту, глюкози, загального білку, АСТ, АЛТ, кількості еритроцитів та лейкоцитів, загального ХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ, у військовослужбовців, у яких на 10-14-ту добу після поранення були виявлені ознаки патології ССС. Виявлені зв'язки показників ліпідного, вуглеводного, білкового обміну між собою та з показниками, що відображають вираженість запального процесу, дозволив запропонувати гіпотезу щодо ролі синдрому гіперметаболізму як патогенетичного механізму розвитку вторинної патології ССС у постраждалих з бойовою травмою.

## **V. АПРОБАЦІЯ МЕТОДІВ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ВТОРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ССС ПІСЛЯ ОТРИМАННЯ БОЙОВОЇ ТРАВМИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ГРУПИ ПОРАНЕНИХ ВИСОКОГО РИЗИКУ ЩОДО ЦЬОГО УСКЛАДНЕННЯ**

Необхідність раннього виявлення пацієнтів, у яких можливий розвиток вторинної патології ССС та проводити її первинну профілактику, не викликає сумнівів. При цьому слід враховувати, що ознаки залучення органів кровообігу до патологічного процесу можуть бути виявленими вже на 10-14-ту добу після травмування, що потребує швидкого прийняття рішення по виявленню постраждалих, яка потребує особливої уваги з боку лікарів загальної практики-сімейної медицини, терапевтів та кардіологів, а не тільки спеціалістів хірургічного профілю.

До сьогодні чинники, які є специфічними для визначення ризику розвитку вторинної патології внутрішніх органів, не виявлені, що має об'єктивну причину – на ранньому етапі після травмування мають місце маніфестні ознаки травматичного ураження тканин організму. В цій ситуації на перше місце виходять підходи до обробки обмеженої кількості показників, які можна розглядати у якості предикторів розвитку вторинної патології внутрішніх органів.

### ***5.1. Визначення ризику розвитку вторинної патології ССС у військовослужбовців, які отримали бойову травму***

З метою оптимізації організації обробки результатів обстеження постраждалих з бойовою травмою в ранньому періоді після отримання травми для виділення осіб, які мають підвищений ризик розвитку вторинної патології ССС, нами проведено апробацію методів математичного моделювання, які дозволяють не тільки обробляти дані досліджень, а й виявляти характер і структуру складних взаємозв'язків між компонентами ознак, що досліджуються.

Нами була вивчена можливість застосування математичних методів прогнозування розвитку вторинної патології ССС у постраждалих з бойовою травмою на підставі рутинних лабораторних показників, які були визначені у постраждалих в перші три доби після отримання травми.

При побудові математичної моделі прогнозування ризику розвитку вторинної патології ССС враховували, що в даному фрагменті дослідження визначали ризик розвитку події – так чи ні. В зв'язку з цим був застосований метод бінарної логістичної регресії, згідно результатам якої значення у менше 0,5 свідчить про малоймовірність події, при значенні у більше 0,5 вважається, що розвиток події можливий.

Прогностичні можливості математичної моделі оцінювали за основними (чутливість та специфічність) та допоміжними (точність, прогностична цінність позитивного або негативного результату) операційними характеристиками. Всі етапи проводили з використанням програмного забезпечення Excel на ПК.

Вхідний масив для розробки навчальних моделей створювали на підставі результатів аналізу даних Реєстру постраждалих в зоні АТО НВМКЦ «Головний військовий медичний клінічний центр». Моделі створювали для визначення впливу рутинних лабораторних показників на подію – розвиток вторинної патології ССС у постраждалих з бойовою травмою. Аналізували залежність розвитку події від величин показників, визначених в перші три доби (модель 1) та на 10-14-ту добу (модель 2) після отримання травми.

Вхідний масив для створення моделі 1 включав дані обстеження 103 постраждалих (52 з них мали ознаки вторинної патології ССС), які були відібрані з Реєстру та відповідали вимогам створення безперервності рядів даних. Аналізували показники, які у групах постраждалих з вторинною патологією ССС та без такої, достовірно розрізнялися (рівень фібриногену, загального білку, глюкози, АСТ та АЛТ).

Первинна модель 1 (модель 1/1) включала 5 регресорів (табл. 11) та мала вигляд:

$y = 0,63 + 0,007$  фібриноген  $- 0,01$  загальний білок  $+ 0,082$  глюкоза  $+ 0,002$  АСТ  $+ 0,0005$  АЛТ.

Таблиця 11

**Математичні моделі впливу лабораторних показників, визначених в перші 3 доби, на ризик розвитку вторинної патології ССС**

Показник	1-а модель (t-крит.=1,9657)			2-а модель (t-крит.=1,9833)		
	Коефіцієнт	t-розр.	P	Коефіцієнт	t-розр.	p
y	0,63	1,4299	0,1560	0,71	1,8173	0,0725
Фібриноген	0,007	0,2710	0,7861	-	-	-
Загальний білок	-0,01	-2,5632	0,0119	-0,013	-2,7624	0,0068
Глюкоза	0,082	2,2598	0,0260	0,099	2,7877	0,0064
АСТ	0,002	0,9280	0,3557	-	-	-
АЛТ	0,0005	0,2889	0,7733	-	-	-

Аналіз цієї моделі показав, що модель адекватна (за критерієм Фішера) та достовірна (за величиною p). Проте 3 регресори цієї моделі були не значимими (значення t-розр. було меншим за величину t-крит.), у зв'язку з чим ці регресори були виключені.

Наступна модель 1 (модель 1/2) включала 2 регресори та мала вигляд:

$$y = 0,71 - 0,013 \text{ загальний білок} + 0,099 \text{ глюкоза.}$$

За критерієм Фішера (F-розр. більше 1 та більше F-крит) та величиною значимості p (6,655E-05) ця модель була адекватна та достовірна. Величини t-розр. для обох регресорів перевищували t-крит. та були значимими (табл. 12).

Таким чином, остаточна модель впливу лабораторних показників, визначених в перші 3 доби після поранення, на ризик розвитку вторинної патології ССС мала вигляд:

$$y = 0,71 - 0,013 \text{ загальний білок} + 0,099 \text{ глюкоза.}$$

Сутність цієї моделі полягає в тому, що підвищений ризик розвитку вторинної патології ССС мають пацієнти з більш низьким рівнем загального білку та більш високим рівнем глюкози в перші три доби після отримання травми. Це відповідає концепції синдрому гіперметаболізму як причини розвитку вторинної патології ССС. Ймовірно, модель могла бути більш інформативною, якщо б до неї можна було включити показники, які відображають порушення ліпідного обміну - загальний ХС або ХС ЛПНЩ. Проте це дослідження не є рутинним для етапів медичної евакуації постраждалих з поля бою в перші 3 доби.

Таблиця 12

### Показники якості моделі 1 та моделі 2

Модель	Кількість регресорів	F-розр.	F-крит.	p
Модель 1				
1/1	5	5,1799	2,3082	0,0003
1/2	2	10,6048	3,0870	6,655E-05
Модель 2				
2/1	4	4,8371	2,4177	0,0010
2/2	2	6,9040	3,0415	0,0013

Аналогічним чином була проведена побудова моделі 2 (для оцінки впливу на «подію» лабораторних показників, визначених на 10-14-ту добу після травмування).

Вхідний масив для створення моделі 2 включав дані обстеження 210 постраждалих (103 з них мали ознаки вторинної патології ССС), які були відібрані з Реєстру та відповідали вимогам створення безперервності рядів даних. Аналізували показники, які у групах постраждалих з вторинною патологією ССС та без такої, достовірно розрізнялися.

Первинна модель 2 (модель 2/1) включала 4 регресори (рівень загального білку, глюкози, АСТ та АЛТ) та мала вигляд (табл. 13):

$$y = 0,613 - 0,009 \text{ загальний білок} + 0,078 \text{ глюкоза} + 0,0003 \text{ АСТ} + 0,0004 \text{ АЛТ.}$$

Таблиця 13

**Математичні моделі впливу лабораторних показників, визначених на 10-14-ту добу, на ризик розвитку вторинної патології ССС**

Показник	1-а модель (t-крит.=1,9637)			2-а модель (t-крит.=1,9713)		
	Коефіцієнт	t-розр.	P	Коефіцієнт	t-розр.	p
y	0,6127	1,9527	0,0500	0,6099	1,9450	0,0525
Загальний білок	-0,0089	-2,2884	0,0232	0,0088	-2,2955	0,0227
Глюкоза	0,078	2,3945	0,0175	0,0850	2,6207	0,0094
АСТ	0,0003	0,2272	0,8205			
АЛТ	0,0005	0,4433	0,6580			

Два регресори цієї моделі (АСТ та АЛТ) виявилися не значимими (t-розр. менше t-крит.), в зв'язку з чим з подальшого аналізу вони були виключені. Наступна модель 2 (модель 2/2) включала 2 регресори - загальний білок та глюкоза, та мала вигляд:

$$y = 0,610 - 0,009 \text{ загальний білок} + 0,085 \text{ глюкоза.}$$

Оба регресори в цій моделі були значимими (t-розр. більше t-крит.), достовірними (відповідно p=0,0227 та 0,0094). За критерієм Фішера (F-розр. більше одиниці та більше F-крит) та величиною значимості p (0,0013) ця модель була адекватна та достовірна.

Таким чином, остаточна модель впливу лабораторних показників, визначених на 10-14-ту добу після поранення на ризик розвитку вторинної патології ССС мала вигляд:

$$y = 0,610 - 0,009 \text{ загальний білок} + 0,085 \text{ глюкоза.}$$

Звертає увагу той факт, що математичні моделі 1 та 2 подібні, включають однакові лабораторні показники (регресори) та підтверджують роль показників білкового та вуглеводного обмінів у формуванні вторинної патології ССС у постраждалих з бойовою травмою. Слід відмітити також, хоча модель 2 також статистично значуща ( $F\text{-розр.}=6,9040 > F\text{-крит.}=3,0415$  при рівні значущості  $\alpha=0,05$ ), за критерієм R вона пояснює тільки 25,01% загального розсіювання. Тому для прогнозування ризику розвитку вторинної патології ССС слід використовувати лабораторні показники, визначені в перші три доби, і лише при відсутності цих даних – результати обстеження на 10-14-ту добу. Це ще раз підкреслює необхідність більш ретельного обстеження постраждалих з бойовою травмою на етапах евакуації постраждалих до спеціалізованого лікувального закладу.

## ***5.2. Прогнозування ризику розвитку вторинної патології ССС на підставі аналізу результатів застосування математичної моделі прогнозу в контрольній вибірці***

Контрольну вибірку склали 85 постраждалих в зоні проведення АТО з бойовою травмою у віці ( $37,31 \pm 1,76$ ) років, які були поділені на 2 групи залежно від наявності ознак патології ССС. Першу групу склали 52 постраждалих, у яких ознаки патології ССС були відсутніми, 2-гу групу – 33 постраждалих з ознаками патології ССС. За характером перенесеної пацієнтами контрольної вибірки травми обидві групи не розрізнялися ( $p$  між групами в усіх випадках  $>0,05$ ).

Для виявлення постраждалих, які мають підвищений ризик розвитку вторинної патології ССС нами обґрунтована математична модель, яка базується на лабораторних показниках, визначених в перші три доби після травмування та має вигляд:

$$y = 0,71 - 0,013 \text{ загальний білок} + 0,099 \text{ глюкоза.}$$

Прогноз розвитку події (вторинної патології ССС) позитивний при  $y > 0,5$  та негативний при  $y < 0,5$  ( $0 = \langle y \rangle = 1$ ). Ця модель розроблена з метою

оцінки вірогідності (P) розвитку вторинної патології у постраждалих з бойовою травмою за формулою:

$$P = 1/(1+e^{-y}).$$

Різниця між середніми величинами показників  $y$  та  $P$  у групах була достовірною (табл. 14): величина  $y$  в 2-й групі була на 33,33% вище, ніж в 1-й групі та перевищувала 0,5. Середня вірогідність розвитку події  $y$  у 2-й групі склала 62,92% (в 1-й групі – 58,95%,  $p=2,85E-07$ ).

Таблиця 14

**Показники математичної моделі ( $M \pm m$ ) для оцінки ризику розвитку вторинної патології ССС**

Показник	1-а група (n=52)	2-а група (n=33)	p
$y$	0,36±0,02	0,53±0,03	4,51E-07
P, %	58,95±0,41	62,92±0,58	2,85E-07

Аналіз індивідуальних значень  $P$  показав наявність в групах як істинно позитивних та істинно негативних, так і хибно позитивних та хибно негативних результатів (табл. 15). У більшості пацієнтів 2-ї групи (19 осіб, 57,58%) за величиною  $y$  результат був позитивний, а у більшості пацієнтів 1-ї групи (44 особи, 84,62%) – негативний. Ці результати були використані для розрахунку показників інформативності математичної моделі прогнозування ризику розвитку вторинної патології ССС (табл.16).

Основні операційні характеристики моделі (чутливість та специфічність) складали відповідно 57,58% та 84,62%. Таке співвідношення показників слід розглядати як оптимальне в даному випадку.



**Результати застосовування моделі прогнозування вторинної патології ССС  
в контрольній виборці**

Результат тесту	Патологія ССС є (2-а група, n=33)	Патології ССС немає (1-а група, n=52)
Позитивний	a: 19	b: 8
Негативний	c: 14	d: 44

Таблиця 16

**Операційні характеристики (%) моделі прогнозування вторинної  
патології ССС на підставі оцінки результатів у контрольній виборці**

Показник	Величина показника, %
Чутливість	57,58
Специфічність	84,62
Прогностична цінність позитивного результату	70,37
Прогностична цінність негативного результату	75,86
Діагностична точність	74,12

Високочутливі тести розглядають як ідентифікатори, що рекомендовані на ранніх етапах діагностичного пошуку, якщо існує потреба звужити круг захворювань та виключити їх з пошуку – у випадках, коли високочутливий тест виявляється негативним, наявність захворювання (в даному випадку події) малоімовірна. Крім того, високочутливі тести можуть продемонструвати багато помилково позитивних результатів – «хибних

тривог». Тому «занадто» висока чутливість тесту має як позитивні, так і негативні результати.

Модель, яку розглядаємо, має високу специфічність (84,62%). Чим вище специфічність, тим вище надійність метода у встановленні діагнозу. Такі тести називають дискримінаторами.

Якщо методи діагностики з високою чутливістю не дозволяють пропустити пацієнтів з хворобою, то методики з високою специфічністю не відносять «здорових» пацієнтів до категорії «хворих».

Тобто дана модель з відносно невисокою чутливістю може виявити не всіх пацієнтів з «хворобою», проте надійно виключає пацієнтів, у яких цієї «хвороби» немає.

Аналіз показників інформативності запропонованої моделі свідчить про її ефективність. Це також підтверджує аналіз додаткових критеріїв інформативності – точність метода та прогностична цінність негативного та позитивного результату.

Точність метода (діагностична ефективність) демонструє кількість вірно встановлених діагнозів. В даному випадку точність методу складає 74,12%. Проте більше значення мають апостеріорні показники – прогностична вірогідність негативного та позитивного результату, які показують вірогідність відсутності події при негативному результаті або наявність події при позитивному результаті. Модель, яку запропоновано, має високу прогностичну цінність як позитивного, так і негативного результату

Таким чином, застосування математичних методів обробки даних дозволяє значно підвищити ефективність діагностичних тестів. Розроблена на підставі біноміальної логістичної регресії математична модель ризику розвитку вторинної патології ССС у постраждалих в зоні проведення АТО з бойовою травмою має гарні операційні характеристики (специфічність 84,62%). Важливим є те, що модель базується на рутинних лабораторних показниках, доступних для етапів медичної евакуації, та може бути легко відтворена у клінічній практиці. Поряд з оперативними характеристиками, що

свідчать про ефективність, модель підтверджує важливу роль у розвитку вторинної патології ССС порушень білкового та вуглеводного обмінів як компонентів синдрому гіперметаболізму.

## **VI. ВИСНОВКИ**

Вторинна патологія ССС є поширеним ускладненням бойової травми та за різними даними та у різних клінічних ситуаціях отримання бойової травми розвивається у приблизно 20-40% постраждалих, а у тяжких випадках її частота сягає 90%. Прояви вторинної патології ССС коливаються від незначно виражених до розвитку міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії, інфаркту міокарда, аневризми ЛШ.

Найбільш типовими об'єктивними змінами серця та судин у постраждалих із бойовою травмою та вторинною патологією ССС є регургітація на клапанах серця, переважно мітральному та трикуспідальному, діастолічна дисфункція ЛШ, перевантаження ПШ та правого передсердя, ознаки підвищеного ЗПОС, що зберігаються через один рік після травмування. Характерними є периваскулярні та судинні зміни мікроциркуляторного русла, що сприяють підвищенню ЗПОС.

Тип кардіоміопатії у військовослужбовців, які отримали бойову травму та мають ознаки вторинної патології ССС, за структурно-функціональними параметрами наближений до кардіоміопатії метаболічного генезу.

Виявлені зміни та взаємозв'язки показників лабораторного обстеження військовослужбовців із бойовою травмою та ознаками вторинної патології ССС дають підстави розглядати синдром гіперметаболізму як один із важливих чинників розвитку патології ССС після отримання бойової травми.

Використання таких рутинних показників як рівень загального білка та глюкози крові, визначених в перші три доби після травмування, надає можливість прогнозувати розвиток вторинної патології ССС в майбутньому. Отримані дані є абсолютно новими для військової медицини та обґрунтовують

необхідність оптимізації організації медичної допомоги терапевтичного профілю пораненим військовослужбовцям із бойовою травмою.

Авторами доведено можливість використання методів математичного моделювання для створення нових концепцій патогенезу вторинної патології ССС у військовослужбовців із бойовою травмою та прогнозування її розвитку у визначеного контингенту осіб. Такі методи не потребують значних матеріальних затрат та не містять жодних ризиків для пацієнта (на відміну від проведення біопсії міокарду), не мають клінічних обмежень до застосування (наприклад, наявність металевих імплантів унеможлиблює проведення магнітно-резонансних методів візуалізації серця) та дозволяють не тільки виявляти ознаки чинників ризику, але й прогнозувати розвиток вторинної патології ССС після отримання бойової травми, визначити групу осіб високого ризику, яка потребує підвищеної уваги з боку лікаря терапевтичного профіля та своєчасних заходів первинної та вторинної профілактики.

**ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Амиров А.М. Патология сердечно-сосудистой системы у раненых с травматической болезнью. *Военно-медицинский журнал*. 2009. №9. С. 72-73.
2. Галушка А.М., Сидорова Н.М. Аналіз кодифікованих випадків захворювань у закладах охорони здоров'я Міністерства оборони України у 2017 році. *Військова медицина України*. 2018. №3. С.22-27.
3. Галушка А.М., Сидорова Н. М. Математична модель моделювання ризику розвитку вторинної патології серцево-судинної системи у постраждалих з бойовою травмою. *Військова медицина України*. 2018. №1. С.19-28.
4. Галушка А.М., Сидорова Н. М. Особливості визначення груп військовослужбовців, які отримали бойову травму, та мають підвищений ризик розвитку патології серцево-судинної системи. *Військова медицина України*. 2017. №3-4. С.56-63.
5. Гамма М.О., Телятников О.В. Особливості діагностики забію серця при тупій травмі грудної клітини. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2014. Вип. 21. С.92-98
6. Голод А. Г. Патологічні зміни серцево-судинної системи у важкопоранених. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2015 Вип. 22. Ч.1. С.166-168.
7. Заболевания внутренних органов при боевой хирургической травме и травмах в условиях катастроф и аварий мирного времени. Осложнения. Профилактика и этапное лечение. Учебно-методическое пособие для аудиторной и внеаудиторной работы студентов 5 курса. Запорожье, ЗГМУ, 2017. 62 с.
8. Казмірчук А.П., Мясников Г.В., Сидорова Н.М., Сидорова Л.Л. Патология внутренних органов при боевой травме. Реестр пострадавших в зоне проведения антитеррористической операции. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2014. Вип. 21. С.44-49.

9. Пилипюк В.А. Бойова терапевтична патологія. Захворювання серцево-судинної системи. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2014. Вип. 21. С.263-266.

10. Казмирчук А.П., Мясников Г.В., Сидорова Л.Л., Сидорова Н.Н. Предварительные результаты ретроспективного анализа историй болезни пострадавших в зоне проведения антитеррористической операции. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2015. Вип. 22, частина 1. С. 39-44.

11. Сидорова Н. М. порівняльний аналіз моделей внутрішньосерцевої гемодинаміки у військовослужбовців, які отримали бьойову травму в зоні проведення антитеррористичної операції, та хворих з патологією серцево-судинної системи різного генезу. *Військова медицина України*. 2017. №3-4. С.63-74.

12. Сидорова Н.М. Вторинна патологія серцево-судинної системи у військовослужбовців з бойовою травмою – сучасний погляд на проблему. *Військова медицина України*. 2018. №1. С. 43-53.

13. Сидорова Н. М., Галушка А. М., Хоменко І. П., Савицький В. Л., Льовкін І. М. Удосконалення та впровадження системи профілактики серцево-судинних захворювань у військовослужбовців на засадах доказової медицини : орг.-мет. вказівки, Київ 2017, 31 с.

14. Шевчук В. І. та ін. Соціальні наслідки уражень внутрішніх органів в учасників антитеррористичної операції. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика*. 2016. №25. С.77-82.

15. Bedi U.S., Arora R. Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder. *J National Med Assoc*. 2007. Vol.99. P. 642-649.

16. Bhatnagar V. et al. Retrospective study of cardiovascular disease risk factors among a cohort of combat veterans with lower limb amputation. *Vasc Health Risk Manag*. 2019. Vol.15. P.409-418.doi:10.2147/VHRM.S212729

17. Boos C.J. et al. Association between combat-related traumatic injury and cardiovascular risk. *Heart*. 2022. Vol.108. P.367-374.

18. Boos C.J. et al. The relationship between military combat and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Vasc Med*. 2019:9849465 doi:10.1155/2019/9849465.
19. Boscarino J.A. A prospective study of PTSD and early-age heart disease mortality among Vietnam veterans: implications for surveillance and prevention. *Psychosomatic Med*. 2008. Vol.70. P.668-676.
20. Cohen B.E. et al. Association of cardiovascular risk factors with mental health diagnoses in Iraq and Afghanistan war veterans using VA health care. *JAMA*. 2009. Vol.302. P. 489-492.
21. Coughlin S. S. Post-traumatic Stress Disorder and Cardiovascular Disease. *Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011. Vol.5. P.164-170.
22. Halushka A., Kazmirchuk A., Sydorova N., Chaikovsky I. Cardiovascular pathology in combatants. Brookline: Toliman, 2018. 110 p.
23. Johnson A. M. Association between exposure to combat and burden of coronary heart disease, ischemic stroke and subclinical atherosclerosis in aging men: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study (dissertation manuscript). Chapel Hill 2008. 255 p.
24. Johnson A.M. et al. Military combat and burden of subclinical atherosclerosis in middle aged men: the ARIC study. *Prev Med*. 2010. Vol.50. P.277-281.
25. Karlovic D. et al. Serum lipid concentrations in Croatian veterans with post-traumatic stress disorder, posttraumatic stress disorder comorbid with major depressive disorder, or major depressive disorder. *J Korean Med Sci*. 2004. Vol.19. P.431-436.
26. Kibler J.L., Joshi K., Ma M. Hypertension in relation to posttraumatic stress disorder and depression in the US National Comorbidity Survey. *Behav Med*. 2009. Vol.34. P.125-132.
27. Maia D.B. et al. Abnormal serum lipid profile in Brazilian police officers with post-traumatic stress disorder. *J Affect Disord*. 2008. Vol.107. P.259-263.

28. Mason J.W., Giller E.L., Kosten T.R., Harkness L. Elevation of urinary norepinephrine/cortisol ratio in posttraumatic stress disorder. *J Nerv Mental Dis.* 1988. Vol.176. P.498-502.
29. Rohleder N., Karl A. Role of endocrine and inflammatory alterations in comorbid somatic diseases of post-traumatic stress disorder. *Minerva Endocrinologica.* 2006. Vol.31. P.273-288.
30. Roy S. S., Foraker R. E., Girton R. A., Mansfield A. J. Posttraumatic Stress Disorder and Incident Heart Failure Among a Community-Based Sample of US Veterans. *Am J Public Health.* 2015. Vol.105(4). P.757-763.
31. Schnurr P.P., Green B.L. Understanding relationships among trauma, post-traumatic stress disorder, and health outcomes. *Advances Spring.* 2004. Vol.20. P.18-29.
32. Spitzer C. et al. Trauma, posttraumatic stress disorder, and physical illness: findings from the general population. *Psychosom Med.* 2009. Vol.71. P.1012-1017.
33. Sydorova N, Halushka A. Approbation of predictive modeling technique for improvement of cardiological medical support organization for combatants with combat trauma. *Proceedings of the 4th International conference on Biology and Medical Sciences: Innovations and practice. Premier Publishing s.r.o. New York.* 2018. P.24-28.
34. Sydorova N, Halushka A. Math modeling of clinical processes for improvement of military therapeutcal assistance organization for combatants with battle trauma. *World Science.* 2018. № 6(34). Vol.5. P. 29-33.
35. V. Solter et al. Elevated serum lipids in veterans with combat-related chronic posttraumatic stress disorder. *Croat Med J.* 2002. Vol.43. P.685-689.
36. Vidovic A. et al. Exaggerated platelet reactivity to physiological agonists in war veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2011. Vol.36(2). P.161-172.