



---

# ***JOURNAL***

---

***OF THE UKRAINIAN MEDICAL  
ASSOCIATION OF NORTH AMERICA, INC***

---

# ***ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК***

---

***ЖУРНАЛ УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО  
ТОВАРИСТВА ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ***

---

<http://www.umana.org>

**Vol. 49, No. 2 (152)  
Winter 2004  
Рік 49, ч. 2 (152)  
Зима 2004**

# Лікарський вісник

ЖУРНАЛ

УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО ТОВАРИСТВА  
ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ

JOURNAL

OF THE UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATION  
OF NORTH AMERICA, INC.

(ISSN – 0041607X)

---

Адреса редакції  
Address of the Editor

Journal of  
the Ukrainian Medical Association  
of North America, Inc.  
P.O. Box 162  
Mt. Vernon, VA 22121  
E-mail: jumana@umana.org

Адреса адміністрації  
Address of the Publisher

Ukrainian Medical Association  
of North America, Inc.  
2247 W. Chicago Avenue  
Chicago, Illinois 60622  
E-mail: umana@umana.org

**Редакційна колегія**

Д-р Роман Б. Воробець (США)  
Головний редактор

д-р Павло Й. Джуль (США)  
Редактор-емерит

Д-р Дмитро Заболотний (Україна)  
Д-р Василь Зарічний (США)  
Д-р Андрій Івах (США)  
Д-р Зірка Калинич (США)  
Д-р Василь Лончина (США)  
Д-р Володимир Павлюк (Україна)  
Д-р Любомир Пиріг (Україна)  
Д-р Михайло Цегельський (США)

**Editorial Board**

Roman B. Worobec, PhD (USA)  
Editor-in-chief

Paul J. Dzul, MD (USA)  
Editor emeritus

Michael Cehelsky, MD (USA)  
Andrew Iwach, MD (USA)  
Zirka Kalynych, MD (USA)  
Vassyl Lonchyna, MD (USA)  
Volodymyr Pavliuk, MD (Ukraine)  
Lubomir Pyrih, MD (Ukraine)  
Dmytro Zabolotny, MD (Ukraine)  
Basilius Zaricznyj, MD (USA)

Cover based on design by Lydia Palij

Printed by "World Medicine" Publishers  
Lviv, Ukraine

---

JOURNAL OF THE UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATION OF NORTH AMERICA (JUMANA).  
(ISSN – 0041607X) is published semiannually by the  
UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATION OF NORTH AMERICA (UMANA), INC.  
Periodicals Postage paid at Chicago, IL, USA.

POSTMASTER send address changes to:  
UMANA, 2247 W. Chicago Avenue, Chicago, IL 60622

---



# ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

Ж У Р Н А Л  
УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО ТОВАРИСТВА  
ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ

*Journal of the Ukrainian Medical Association of North America*

Рік 49, ч. 2 (152)  
Зима 2004

Vol. 49, No 2 (152)  
Winter 2004

## ЗМІСТ

### Наукові статті

- 3 М. Брей, М. Е. Райт: Прогресуюча вакцинаційна віспа.
- 16 У. Букгольз, Е. Мовзин, Р. Дікі та ін.: Сартланська (Haff) хвороба: від Балтійського моря до узбережжя США.
- 20 А. В. Владзимирський: Телемедицина у клінічній практиці: власний досвід.
- 26 Р. Грейгем, Р. Рабертс, Д. Остергаард та ін.: Звіт про стан сімейної медицини у США.
- 35 П. Гулбрандсен, Т. Шредер, Дж. Мілерад та ін.: Папір чи екран, рідна мова чи англійська: що ліпше? Рандомізоване дослідження.
- 39 Н. С. Кейдан-Латтик, Л. Л. Робісон, Дж. Дж. Гирні та ін.: Обізнаність уцілілих дорослих з діагнозом і лікуванням дитячого раку в минулому: проект вивчення уцілілих від дитячого раку.
- 52 А. С. Олеарчик: Сідлова емболія аорти з раптовою параплегією.
- 57 К. Д. Содек: Успіхи та сподівання в дослідженні діабету.
- 62 Н. М. Топчий, Г. Д. Бердишев, С. В. Демидов: Запрограмована загибель клітин. Захворювання і підходи до лікування: оглядова стаття.
- 78 Е. Б. Яковлева, Ю. М. Халецький: Лікування залізодефіцитної анемії у юних вагітних: проблема сучасного акушерства.

### Редакційна частина

- 84 Р. Б. Воробець: ВІЛ і СНІД у світли демографії України.

### Новини УЛТПА

- 87 Ю. Грицеляк: Поступ у діяльності УЛТПА.

### Посмертні згадки

- 91 Д-р М. О. Волянський, д-р Р. Й. Кисілевський, д-р М. Ріпецький, д-р Д. Ціпівник, д-р Я. Яринович.

### Рецензії

### Отримані книжки

### Повідомлення

### Вказівки для авторів

## CONTENTS

### Scientific Section

- 3 M. Bray, M.E. Wright: Progressive vaccinia.
- 16 U. Buchholz, E. Mouzin, R. Dickey, et al.: Haff disease: From the Baltic Sea to the U.S. shore.
- 20 A. V. Vladzimirsky: Telemedicine in clinical practice: Personal Experience.
- 26 R. Graham, R.G. Roberts, D.J. Ostergaard, et al.: Family practice in the United States: A status report.
- 35 P. Gulbrandsen, T.V. Schroeder, J. Milerad, et al.: Paper or screen, mother tongue or English: Which is better? A randomized trial.
- 39 N.S. Kadan-Lottick, L.L. Robison, J.G. Gurney, et al.: Childhood cancer survivors' knowledge about their past diagnosis and treatment: Childhood Cancer Survivor Study.
- 52 A.S. Olearchyk: Saddle embolism of the aorta with sudden paraplegia.
- 57 C.D. Saudek: Progress and promise of diabetes research.
- 62 N.M. Topchiy, H.D. Berdyshev, S.V. Demydov: Programmed cell death. Diseases and therapeutic approaches: A review article.
- 78 E.B. Yakovleva, Yu.M. Khalets'kyi: Treatment of iron-deficiency anemia in adolescent pregnant girls: A problem in current obstetrics.

### Editorial

- 84 R.B. Worobec: HIV, AIDS and Ukrainian Demographics.

### UMANA News

- 87 G. Hrycelak: UMANA Status Report.

### Obituaries

- 91 M.O. Wolansky, MD, R.J. Kysilewskyj, MD, M. Ripeckyj, MD, D. Cipywnyk, MD, J. Jarymowych, MD

### Book Reviews

### Books Received

### Announcements

### Instructions for Authors

### **ДО УВАГИ ВЕЛЬМИШАНОВНИХ АВТОРІВ**

*Редакція звертається до всіх читачів "Лікарського Вісника" з проханням про співпрацю.*

- 1. Надіслані статті повинні бути надруковані на машинці через два інтервали, із супровідним листом. Статті можна теж надсилати в формі файлів як причіпки до електронної пошти або на дискетах у форматах MS Word, WordPerfect, ASCII (.txt), PDF або RTF.*
- 2. На бажання авторів редакція може доповнити статті відповідними ілюстраціями.*
- 3. Редакція застерігає за собою право доповнювати, уточнювати або скорочувати статті залежно від змісту й місця на сторінках журналу та виправляти мову і правопис. У певних випадках статті можуть бути опубліковані як обширні реферати.*
- 4. Статті, написані англійською мовою, будуть перекладені українською.*
- 5. Статті приймаються за умови, що вони раніше не публікувалися деінде й не розглядаються для публікації в інших виданнях.*

*Твердження та думки висловлені авторами в ЛВ, не обов'язково збігаються з поглядами редакторів чи УЛТПА, якщо цього не зазначено окремо. Не пред'являється жодних вимог на авторське право щодо будь-якої праці уряду США чи оригінальної праці, друкованої деінде.*

*Statements and opinions expressed in JUMANA are those of the authors and do not necessarily reflect those of the editors or UMANA unless so stated. No copyright is claimed to any work of the U.S. government or original works published elsewhere.*

## НАУКОВА ЧАСТИНА

М. Брей, М. Е. Райт\*

### Прогресуюча вакцинаційна віспа\*\*

#### Оглядова стаття

Відновлення вакцинації проти віспи медичних працівників і працівників інших служб швидкого реагування зумовило занепокоєність щодо виникнення ускладнень в осіб з імунодефіцитами, включно з зараженими вірусом імунодефіциту людини. В епоху поголовної вакцинації випадки прогресуючої вакцинаційної віспи траплялись приблизно в однієї особи на 1 мільйон загального населення вакцинованих і характеризувались безупинним поширенням інфекції з місця введення вакцини та розповсюдженням на інші ділянки тіла. Огляд 56 описаних у англомовній медичній літературі випадків за період від 1893 по 1997 роки свідчить, що ускладнення виникало лише в осіб із важкою недостатністю клітинного імунітету. Випадки прогресуючої коров'ячої віспи були смертельними в немовлят з повною відсутністю клітинної імунної відповіді, однак зараження закінчувалась одужанням у багатьох осіб із набутими синдромами імунодефіциту. Майже в усіх випадках захворювання для лікування застосовували противісповий імуноглобулін, однак його ефективність ніколи не вивчали в рандомізованих дослідженнях із плацебо-контролем. Для вироблення ефективних методів лікування необхідні подальші наукові дослідження.

Унаслідок припинення рутинної вакцинації проти віспи після успішної глобальної кампанії ліквідації захворювання більшість людського населення стала сприйнятливою до виникнення важкої або смертельної інфекції в разі повторної появи захворювання. Занепокоєність можливістю застосування збудника природної віспи (вірусу віспи) як засобу біологічного тероризму спонукала уряд США відновити програму виготовлення вакцини і підготувати плани великомасштабної вакцинації в разі спалаху натуральної віспи<sup>1-3</sup>.

До моменту припинення примусової вакцинації у США в 1972 році одне з її найрідкісніших і найнебезпечніших ускладнень —

прогресуюча вакцинаційна віспа — траплялося з частотою приблизно 1 випадок на мільйон вакцинованих осіб<sup>4-9</sup>. Ускладнення виникало в немовлят і дорослих осіб із недостатністю клітинного імунітету і характеризувалось невпинним збільшенням первісного вогнища в місці введення вакцини (рисунки 1А і 1Б)<sup>10-12</sup>. Відтоді поширення ВІЛ-інфекції і збільшення кількості пацієнтів, які отримують імуносупресивні ліки, породжує занепокоєність тим, що кампанія вакцинації призведе до нечуваної кількості випадків прогресуючої вакцинаційної віспи.

Через три десятиліття після припинення рутинної вакцинації проти віспи лікарі змушені знову навчитись оцінювати нормальну відповідь на введення вакцини і вміти розпізнавати і лікувати ускладнення, що її супроводжують. У цьому огляді торкнемося патології вакцинації, підсумуємо супутні захворювання, лікування і наслідки інфекції в 56 пацієнтів з прогресуючою вакцинацій-

\* Biodefense Clinical Research Branch, Office of Clinical Research, Office of the Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

\*\* *Clin Infect Dis.* 2003;36(6):766-774

ною віспою, описані в англomовній медичній літературі за 1893-1997 роки, і запропонуємо ймовірну експериментальну терапію.

### **Вакцинація та її ускладнення**

Для вакцинації проти вірусу віспи застосовують вірус коров'ячої віспи (vaccinia) — споріднений ортопоксивірус. Наявна нині в США вакцина (Druvax, Wyeth) походить із штаму NYC360H (New York City Board of Health; Рада охорони здоров'я міста Нью-Йорк), який застосовували до 1972 року.

Вважають, що вона спричиняє виникнення аналогічних вислідів і ускладнень, що й у минулу добу її застосування<sup>13</sup>. Майже всі побічні ефекти можна передбачити, враховуючи незвичайну методику вакцинації проти віспи, при якій невелику ділянку шкіри практично використовують як “живильне середовище росту” для вірусу віспи.

**Патофізіологія нормальної вакцинації.** Вакцину вводять у шкіру шляхом нанесення множинних проколів із допомогою роздвоєної голки. Вірус розмножується в

**Таблиця 1.** Ускладнення вакцинації від віспи

Ускладнення	Механізм	Ознаки	Імунний статус	Частота на мільйон вакцинованих				Прогноз
				Огляд 1 <sup>а</sup>		Огляд 2 <sup>б</sup>		
				ПВ	ВВ	ПВ	ВВ	
Випадкове інфікування	Механічне перенесення вірусу з місця вакцинації	Інфекція ока або інших локалізацій	Нормальний	25,4	0,8	529,2	42,1	Інфекція ока може призвести до рубцювання рогівки; загалом доброякісний
Генералізована віспа	Гематогенна дисемінація	Утворення і швидке загоєння додаткових шкірних вогнищ	Нормальний	23,4	1,2	241,5	9,0	Доброякісний
Вакцинаційна екзема	Механічна і гематогенна дисемінація	Швидке поширення шкірної інфекції на різні ділянки	Дефект вродженого імунітету шкіри	10,4	0,9	38,5	3,0	Доброякісний або смертельний
Післявакцинаційна енцефалопатія	Нез'ясований	Дезорієнтованість, судоми, кома	Нормальний	2,9	–	12,3	2,0	Важкий або смертельний
	Прогресуюча вакцинаційна віспа	Нездатність ідентифікувати і стримати вірусну інфекцію	Збільшення первинного вогнища, утворення додаткових вогнищ	Дефект клітинного імунітету	0,9	0,7	1,5	3,0
Інші <sup>в</sup>	–	–	–	11,8	1,0	266,2	39,1	–

**Примітки.** ПВ — первинна вакцинація. ВВ — вторинна (“бустерна”) вакцинація.

<sup>а</sup> Загальнонаціональний огляд США ускладнень 1968 року з величиною вибірки 14 мільйонів вакцинованих (з<sup>5</sup>).

<sup>б</sup> Огляд ускладнень у 10 штатах 1968 року на матеріалі 1,6 мільйона вакцинованих (з<sup>6</sup>).

<sup>в</sup> Включно з бактеріальною суперінфекцією, мультиформною еритемою та іншими, менш поширеними ускладненнями.

базальному шарі і поширюється з однієї клітини на інші, спричиняючи некроз і виникнення пухирців, заповнених рідиною. На початкових етапах поширення вірусу сповільнюється вродженими противірусними механізмами, а на другому тижні система клітинного імунітету починає знищувати інфіковані клітини. Нейтрофіли, макрофаги і лімфоцити інфільтрують місце введення вакцини, утворюючи пустулу що зливаються одна в одну, і виділяють цитокіни і хемокіни, які спричиняють гіперемію і набряк у довколишніх тканинах. Клінічними проявами можуть бути скарги на нездужання та мляві конституціональні симптоми, лихоманку, збільшення і болючість пахвових лімфатичних вузлів. Інколи після вакцинації з'являються додаткові місцеві "сателітні" пустули, які загоюються одночасно з первісним ураженням.

Незважаючи на те, що вірус віспи загалом здатний поширюватися через кров, штам NYC30H спричинює лише незначну віремію в малої частки вакцинованих протягом періоду формування пустули<sup>13, 14</sup>. Процес запалення сягає вершку на 10-12 день з моменту введення вакцини, починає слабшати з 14-го дня, і струп відпадає приблизно на 21-й день. Послідовність подій, які стимулюють розвиток віспової пустули, називають реакцією "сприйняття". Ця реакція необхідна для вироблення противіспових антитіл і ефективності клітинної імунної відповіді<sup>15-18</sup>.

**Ускладнення.** Ускладнення вакцинації і їх частоту у двох великих епідеміологічних дослідженнях наведено в таблиці 1. За винятком післявакцинаційного енцефаліту, усі ускладнення є наслідком поширення вірусу за межі місця його введення. Найчастіше побічні ефекти є вислідом випадкового перенесення вірусу на інші ділянки тіла вакцинованої особи або інших людей з її/його найближчого оточення<sup>19</sup>. Набагато рідше внутрішня дисемінація вірусу призводить до розвитку "генералізованої вакцинаційної віспи", для якої характерна поява додаткових

пустул на різних ділянках шкіри протягом перших двох тижнів із моменту введення вакцини. Кількість таких пустул переважно мала і вони швидко загоюються без утворення рубця, що свідчить про те, що кількість і розмір вогнищ обмежується формуванням гуморального і клітинного імунітету. Зовнішнє і внутрішнє поширення вірусу може мати серйозні наслідки в осіб з екземою та іншими формами atopічних дерматитів; у цих пацієнтів недостатність вродженого імунітету і високий рівень активності Th2 клітин зумовлює високу схильність шкіри до ініціації і поширення інфекції віспи (таке ускладнення називають "вакцинаційною екземою")<sup>20, 21</sup>.

### **Прогресуюча вакцинаційна віспа**

Прогресуюча вакцинаційна віспа, відома також як "некротична віспа", "гангренозна віспа" і "дисемінована віспа", трапляється рідше, ніж ускладнення, про які згадувалось вище в тексті<sup>4, 5</sup>. Для неї характерне невпинне збільшення первісного вогнища і в більшості випадків виникнення подібних вогнищ на інших ділянках тіла (рис. 1)<sup>10, 12</sup>. Повільне і невпинне поширення вірусу у глибокі тканини призводить до некрозу і остеомієліту, що часто супроводжується бактеріальною суперінфекцією і призводить до смерті через кілька тижнів або місяців з моменту вакцинації. Незважаючи на те, що ранні дослідження пов'язували прогресуючу віспу з нездатністю організму виробляти противіспові антитіла, у середині 60-х років стало чітко відомо, що прогресуюча вакцинаційна віспа є наслідком недостатності клітинного імунітету<sup>10</sup>.

Перший задокументований випадок ускладнення стався в 1893 році у 3-місячного немовлятка<sup>22</sup>. Протягом наступних 50 років було описано кілька випадків "гангренозної вакцинаційної віспи", однак повторний огляд цих випадків свідчить, що в пацієнтів була важка узагальнена вакцинаційна віспа або вакцинаційна екзема. Під час вакцинації більш як 6 мільйонів жителів міста Нью-Йорк

в 1947 році було описано лише один випадок недіагностованої прогресуючої вакцинаційної віспи <sup>23</sup>. Це ускладнення чітко не диференціювали від інших ускладнень вакцинації до початку 50-х років, і тому більшість описаних випадків є описані протягом наступних двох десятиліть. Майже всі випадки спостерігали у крайніх вікових групах — у немовлят з вродженою недостатністю імунітету (таблиця 2) <sup>10, 22-37</sup> та осіб віком понад 50 років із набутими синдромами імунодефіциту (таблиця 3) <sup>38-66</sup>. На відміну від інших ускладнень частота прогресуючої вакцинаційної віспи не зменшувалась серед другісно вакцинованих осіб (таблиця 1), оскільки більшість дорослих, у яких виникло це ускладнення, були вакциновані в дитячому віці. За винятком одного випадку <sup>52</sup> усі інші випадки прогресуючої вакцинаційної віспи були наслідком самої вакцинації, а не контактного зараження.

**Діагноз.** Обов'язковою діагностичною ознакою прогресуючої вакцинаційної віспи є невинне збільшення первісного вогнища в місці вакцинації (рисунки 1А і 1Б). Наявність додаткових “метастатичних” вогнищ не є обов'язковою для встановлення діагнозу. Невідповідна слабкість або відсутність реакції запалення на поширення вірусу призводить до виникнення додаткових клінічних ознак, із допомогою яких можна діагностувати цей стан:

- Первісні пухирці утворюються на тлі нормальної шкіри без довколишньої еритеми чи набряку;
- Пухирці не перетворюються на пустули наприкінці першого тижня від дати вакцинації;
- Вогнище продовжує збільшуватись наприкінці другого тижня, після чого утворюється неглибока виразка з центральним некрозом і піднятими краями, на яких розміщені пухирці;

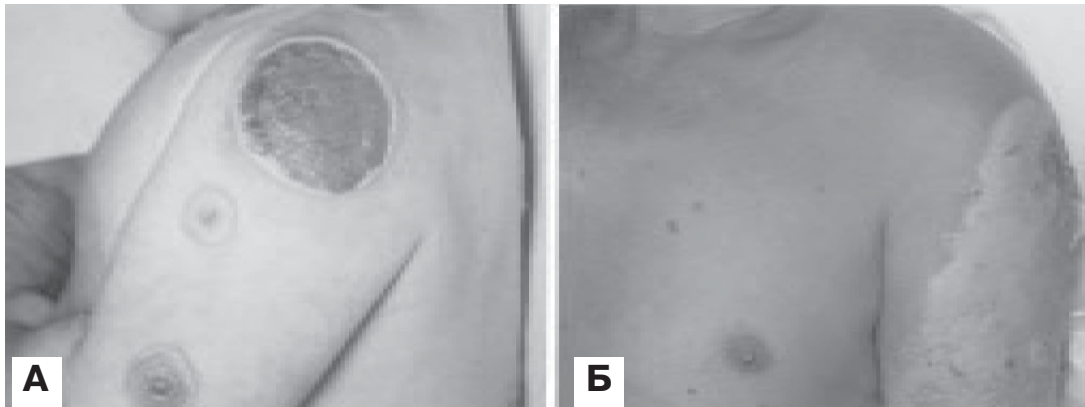
- Спостерігають незначну аксілярну лімфаденопатію або її зовсім немає;
- Коли з'являються нові вогнища, вони розвиваються подібним чином, що й первісне вогнище в місці вакцинації.

У сумнівних випадках для підтвердження діагнозу можна спробувати виростити культуру вірусу з матеріалу, взятого з шкірної виразки. Виконання біопсії не є необхідним для встановлення діагнозу, однак мікроскопічне дослідження матеріалу засвідчує недостатню кількість або відсутність клітин запалення. У немовлят з повною відсутністю клітинної імунної відповіді прогресуючі виразки плоскі і безболісні (рис. 1А), натомість у дорослих осіб тканини довкола некротичної виразки набрякають і болять, особливо після приєднання бактеріальної суперінфекції (рис. 1Б). “Метастатичні” вогнища переважно виникають одне за одним на будь-якій ділянці шкіри або слизових оболонок протягом кількох тижнів або місяців.

Важливо вміти диференціювати прогресуючу вакцинаційну віспу від більш поширених доброякісних випадків патологічно великого первинного вогнища в місці вакцинації, що є проявом сильної реакції сприйняття або бактеріальної суперінфекції, що в обох випадках супроводжується посиленою (на противагу ослабленій) запальною реакцією <sup>13</sup>. Повільні темпи розвитку прогресуючої вакцинаційної віспи дають змогу відрізнити її від генералізованої віспи, для якої характерне виникнення множинних додаткових пухирців одночасно з первинним вогнищем, а також від вакцинаційної екземи, при якій множинні вогнища поширення інфекції з'являються невдовзі після вакцинації або тісного контакту з недавно вакцинованою особою.

**Захворюваність у дітей.** В добу, коли вакцинацію здійснювали рутинно протягом перших місяців життя, більшість випадків прогресуючої вакцинаційної віспи траплялися в новонароджених. В огляді вислідів вак-





**Рисунок 1. (А)** Прогресуюча вакцинаційна віспа в немовлятка з важким комбінованим імунodefіцитом після вакцинації у віці 3 місяців (випадок 4 із <sup>10</sup>). Стан немовлятка тимчасово поліпшився після лікування з допомогою противіспового імуноглобуліну, метисазону і замінного переливання крові, однак він помер через 2 місяці після вакцинації. Зверніть увагу на повну відсутність запальної реакції довкола вогнища. **(Б)** Прогресуюча вакцинаційна віспа в 71-річного чоловіка з лімфосаркомою, якого агресивно лікували антиметаболітами і який був вакцинований перед запланованою подорожжю за кордон. На місці вакцинації — некротична виразка, на шкірі довкола неї розміщені множинні пухирці (V. Fulginiti, особисте повідомлення). (Обидві знімки є забезпечені правом © 2002 Logical Images Inc. Обидві фотографії використано з дозволу Logical Images Inc. і не можуть бути відображені без писемного дозволу Logical Images Inc. Усі права застережені).

цинації 5 мільйонів осіб у Великобританії протягом 1951–1960 років усі 8 випадків прогресуючої вакцинаційної віспи спостерігали в немовлятах віком до 1 року, з них 7 випадків закінчилися смертю <sup>67</sup>. Деякі немовлята в анамнезі мали часті інфекції, однак у багатьох випадках вакцинація була першим безсумнівним проявом дефекту імунної системи. З 23 дітей (таблиця 2) лише 4 залишились живими; троє з них мали більше одного року і, очевидно, дефект імунної системи в них був не повним, а частковим. У 1966 році уряд США доручив відкласти вакцинацію до другого року життя, очевидно, для того, щоб було достатньо часу для виявлення немовлят з імунodefіцитом і відміни вакцинації <sup>68, 69</sup>.

Протягом 50-х років випадки прогресуючої вакцинаційної віспи в дітей пов'язували з дефектом вироблення  $\gamma$ -глобуліну (таблиця 2), і майже всіх дітей лікували неодноразовим введенням противіспового імуноглобуліну (ПВІГ). У більшості випадків шкірні тести з основними антигенами свідчили про

відсутність підвищеної чутливості сповільненого типу, що було доказом дефекту клітинного імунітету. Пізніше з'ясувалося, що прогресуюча вакцинаційна віспа найчастіше трапляється в пацієнтів із важким комбінованим імунodefіцитом <sup>10</sup>. Критичну роль клітинного імунітету в загоєнні вакцинаційного вогнища підтверджували дослідження, які засвідчували, що дітей з агаммаглобулінемією можна безпечно вакцинувати <sup>70</sup>.

**Захворюваність у дорослих.** До іншої групи ризику розвитку прогресуючої вакцинаційної віспи належать дорослі особи з хронічною лімфоцитарною лейкемією, лімфомами або захворюваннями сполучної тканини, більшість із яких отримують лікування кортикостероїдами і/або антиметаболітами (таблиця 3). Лікарі, які вводили вакцину, переважно знали про супутні захворювання в пацієнтів, однак не вважали їх протипоказаннями для вакцинації. У 10 відомих випадках вакцину застосовували як лікування рецидивних герпетичних виразок. Таке ліку-

**Таблиця 2.** Клінічні випадки прогресуючої вакцинаційної віспи в дітей

Джерело	Рік	Вік пацієнта	Фонове захворювання	Спеціальне лікування	Клінічний перебіг; Вислід
[22]	1983	3 місяці	Невідоме	Жодне	Прогресування; смерть
[24]	1951	5 років	Невідоме (імовірно супутній кір)	Місцеві протинфекційні препарати, антибіотики	Прогресування; смерть
[25]	1952	4 місяці	Імовірно, комбінований дефіцит клітинного і гуморального імунітету	Місцеві протинфекційні препарати, антибіотики	Прогресування; смерть
[26]	1953	2 місяці	Імовірно, комбінований імунодефіцит	Антибіотики, переливання крові, $\gamma$ -глобулін	Прогресування; смерть
[27]	1955	5 років	Гіпогаммаглобулінемія	ПВІГ	Одужання
[28]	1955	3 місяці	Агаммаглобулінемія	ПВІГ, адренокортикотропний гормон	Прогресування; смерть
[29]	1956	9 місяців	Гіпогаммаглобулінемія	ПВІГ, $\gamma$ -глобулін	Прогресування; смерть
[30]	1957	6 місяців	Агаммаглобулінемія	ПВІГ	Відсутність поліпшення; смерть
[31]	1962	10 місяців	Комбінований імунодефіцит	ПВІГ, метисазон, інтерферон, переливання крові	Тимчасове поліпшення; смерть
[32]	1963	7 місяців	Гіпогаммаглобулінемія	ПВІГ, метисазон	Прогресування; смерть
[33]	1966	9 місяців	Дефіцит клітинного імунітету	ПВІГ, метисазон	Одужання
[10]	1968	20 місяців	Гіпогаммаглобулінемія	ПВІГ, метисазон, хірургічне втручання, переливання крові	Одужання
[10]	1968	11 місяців	Комбінований імунодефіцит	ПВІГ, метисазон, переливання крові	Прогресування; смерть
[10]	1968	8 місяців	Комбінований імунодефіцит	ПВІГ, метисазон, переливання крові	Прогресування; смерть
[10]	1968	3 місяці	Комбінований імунодефіцит	ПВІГ, метисазон, переливання крові	Тимчасове поліпшення; смерть
[10]	1968	10 місяців	Комбінований імунодефіцит	ПВІГ, метисазон, хірургічне втручання, переливання крові	Тимчасове поліпшення; смерть
[10]	1968	8 місяців	Комбінований імунодефіцит	ПВІГ, метисазон, хірургічне втручання, переливання крові	Прогресування; смерть
[10]	1968	26 місяців	Ахондроплазія, імовірно, дефект клітинного імунітету	Метисазон, хірургічне втручання	Одужання
[34]	1978	14 місяців	Дефіцит клітинного імунітету	ПВІГ, метисазон, трансферний фактор	Тимчасове поліпшення; смерть
[35]	1978	19 місяців	T-лімфоцитатний імунодефіцит	Метисазон, трансферний фактор	Прогресування; смерть
[36]	1980	3 місяці	Дефіцит клітинного імунітету	ПВІГ, метисазон, арабінозид аденозину, інтерферон	Прогресування; смерть
[36]	1980	2 місяці	Комбінований імунодефіцит	ПВІГ, метисазон	Прогресування; смерть
[37]	1981	7 місяців	Дефіцит клітинного імунітету	ПВІГ, метисазон, арабінозид аденозину	Прогресування; смерть

**Примітки.** Перераховані клінічні випадки взято з усіх публікацій англійською мовою, наявних у Національній медичній бібліотеці, що містили достатньо інформації про діагноз, лікування і наслідки ускладнення. ПВІГ — противісповий імуноглобулін; переливання цільної крові — переливання крові від недавно вакцинованої особи.

**Таблиця 3.** Клінічні випадки прогресуючої вакцинаційної віспи в дорослих

Джерело	Рік	Вік пацієнта, років	Фонове захворювання	Спеціальне лікування	Клінічний перебіг; наслідки
[38]	1956	42	ХЛЛ, хіміотерапія, стероїди (герпес)	Переливання крові, $\gamma$ -глобулін	Прогресування; смерть
[39]	1960	72	ХЛЛ (герпес)	Переливання крові, хірургічна обробка	Поліпшення; смерть
[40]	1961	58	ХЛЛ, хіміотерапія, стероїди	ПВІГ, переливання крові	Поліпшення; смерть
[41]	1961	66	ХЛЛ, хіміотерапія	ПВІГ	Одужання
[42]	1962	32	Лімфома, хіміотерапія, стероїди	ПВІГ, метисазон	Одужання
[43]	1962	21	Гостра лейкемія, хіміотерапія, стероїди	Метисазон	Одужування; смерть
[44]	1964	75	Дефіцит клітинного імунітету нез'ясованої етіології	ПВІГ, імунні лейкоцити	Одужання
[45]	1964	65	ХЛЛ, хіміотерапія, стероїди	Жодного	Одужання
[46]	1965	55	Лейкемія, стероїди	Метисазон	Одужування; смерть
[46]	1965	66	Лімфосаркома, стероїди, хіміотерапія	Метисазон	Одужання
[47]	1965	81	ХЛЛ, стероїди	ПВІГ	Одужування; смерть
[48]	1967	52	Хвороба Годжкіна (герпес)	ПВІГ, метисазон	Поліпшення; смерть
[49]	1967	55	Імунодефіцит нез'ясованої етіології (герпес)	ПВІГ, метисазон	Одужування; смерть
[50]	1968	73	Лімфосаркома	Жодного	Одужання
[10]	1968	66	Лімфосаркома, стероїди, хіміотерапія	ПВІГ, метисазон	Одужання
[51]	1969	67	Склеродерма, стероїди (герпес)	ПВІГ	Прогресування; смерть
[52]	1969	61	ХЛЛ, хіміотерапія, стероїди	ПВІГ, ідоксурудин	Прогресування; смерть
[53]	1970	68	ХЛЛ, хіміотерапія (герпес)	ПВІГ	Прогресування; смерть
[53]	1970	71	ХЛЛ, хіміотерапія (герпес)	ПВІГ	Одужання
[54]	1972	66	Лімфосаркома, стероїди, хіміотерапія	ПВІГ, метисазон, хірургічне втручання	Одужання
[55]	1972	64	Гіпогаммаглобулінемія	ПВІГ	Одужання
[56]	1972	69	ХЛЛ, хіміотерапія, стероїди	ПВІГ, метисазон	Прогресування; смерть
[57]	1977	69	Мієлоїдна лейкемія, хіміотерапія	ПВІГ, метисазон	Одужання
[58]	1977	59	Імунобластна саркома	ПВІГ, метисазон	Поліпшення; смерть
[59]	1979	53	ХЛЛ (герпес)	ПВІГ, метисазон	Одужання
[59]	1979	56	ХЛЛ, хіміотерапія	ПВІГ, метисазон, арабінозид аденозину	Одужання
[60]	1981	50	Зниження рівня IgM (герпес)	ПВІГ, метисазон, хірургічне втручання	Одужання
[61]	1982	61	Гіпогаммаглобулінемія (герпес)	ПВІГ, метисазон, інтерферон	Невідомо
[62]	1983	56	Комбінований імунодефіцит	ПВІГ, метисазон	Одужання
[63]	1987	19	ВІЛ-інфекція	ПВІГ	Одужання
[64]	1991	36	СНІД	Жодного	Прогресування; смерть
[64]	1991	32	СНІД	Жодного	Прогресування; смерть
[65, 66]	1994	67	ХЛЛ, меланома	ПВІГ, рибавирин	Одужування; смерть

**Примітки.** Наведені клінічні випадки взято з усіх публікацій англійською мовою, наявних у Національній медичній бібліотеці, що містили достатньо інформації про діагноз, лікування і наслідки ускладнення. Хіміотерапія — лікування антиметаболітами; ХЛЛ — хронічна лімфоцитарна лейкемія; герпес — вакцинація як метод лікування рецидивної герпетичної інфекції; ПВІГ — протівісповий імуноглобулін; переливання цільної крові — переливання крові від недавно вакцинованої особи.

вання рекомендували у 20-х роках на основі помилкового припущення, що віруси віспи і герпесу близько споріднені<sup>71</sup>. Рекомендацію офіційно не спростовували до 1982 року<sup>61, 72, 73</sup>. Оцінюючи досвід минулого, герпес можна вважати проявом опортуністичної інфекції внаслідок наявності імунодефіциту.

Загалом імовірно, що опубліковані повідомлення описують лише найважчі випадки прогресуючої вакцинаційної віспи. У двох випадках ускладнення регресувало без лікування<sup>45, 50</sup> і, можливо, у великій кількості дорослих осіб з хронічними захворюваннями й імунодефіцитом легкого ступеня процес загоєння вогнища в місці вакцинації був тривалим і про нього не повідомляли.

#### **Захворюваність у ВІЛ-інфікованих.**

Про ризик вакцинації від віспи у ВІЛ-інфікованих відомо мало. Рутинну вакцинацію цивільного населення припинили до появи ВІЛ-інфекції на початку 80-х років, однак збройні сили США продовжували свою програму до 1984 року і припинили її в 1989 році. Тому відомо лише про один випадок ускладнення у ВІЛ-інфікованого вояка, вакцинованого у травні 1984 року<sup>63</sup>. Будучи, видимо, здоровим на час вакцинації, через 2 тижні він захворів на криптококовий менінгіт, а через 4 тижні після вакцинації з'явилась велика кількість вогнищ віспи на нижній половині тіла. Аналізи засвідчили зниження кількості Т-гелперів нижче 25 клітин/мкл, що є ознакою важкого імунодефіциту. Пацієнта пролікували 12-ма тижневими дозами ПВІГ, і вогнища віспи регресували. Після цього з'ясувалося, що кількість Т-гелперів у нього збільшилася до 300 клітин/мкл, тому одужання могло бути наслідком поліпшення функції клітинного імунітету.

Ретроспективний аналіз свідчить, що серед вакцинованих військовослужбовців було значно більше ВІЛ-заражених осіб. Коли в 1985 році у збройних силах розпочали скринінг із метою запобігання зачисленню на військову службу ВІЛ-заражених осіб, частота

серопозитивності становила 1,5 випадку на тисячу поданців<sup>74-76</sup>. Враховуючи ймовірність серопозитивності в 1-2 осіб на тисячу рекрутів серед 909 541 особи, зачисленої в лави збройних сил у 1983-1985 роках<sup>77</sup>, стає очевидно, що як мінімум кілька сотень ВІЛ-заражених рекрутів було вакциновано без серйозних побічних ефектів, що свідчить про низьку небезпеку вакцинації в осіб протягом перших років ВІЛ-інфекції. Це дуже відрізняється від наслідків вакцинації в осіб з важким імунодефіцитом, наприклад, у вищезгаданого вояка і двох пацієнтів з кількістю CD4-лімфоцитів < 50 клітин/мкл, у яких спостерігали швидке прогресування вогнища після введення препарату, виготовленого з клітин, інфікованих вірусом віспи<sup>64</sup>.

#### **Лікування**

Після 1960 року всі випадки прогресуючої вакцинаційної віспи лікували ПВІГ або комбінацією ПВІГ із противірусним препаратом метисазоном, і дуже мала кількість осіб отримала лише метисазон (таблиці 2 і 3). Не виконували жодних досліджень застосування цих препаратів із плацебо-контролем. Кількох пацієнтів пролікували інтерфероном фібробластів людини або місцевим введенням арабінозиду аденозину чи ідоксуридином, однак без очевидної ефективності. Були також спроби посилити клітинний імунітет із допомогою переливань імунних клітин або крові від попередньо вакцинованих донорів, однак у новонароджених це часто призводило до розвитку реакції "трансплантат проти господаря"<sup>10</sup>. У багатьох випадках захворювання в дорослих поліпшення могло, імовірноше, бути наслідком зменшення або припинення імуносупресивної терапії, ніж будь-яких лікувальних втручань.

**ПВІГ.** ПВІГ було розроблено в ті часи, коли прогресуючу вакцинаційну віспу пов'язували з недостатністю вироблення антитіл у відповідь на вакцинацію<sup>78</sup>. Її виготовляли шляхом  $\approx 20$ -кратної концентрації  $\gamma$ -глобуліну

сироватки, взятої від недавно вакцинованих рекрутів. Один застрик в дозі 0,6–1 мл/кг маси тіла приводив до швидкого регресу генералізованої віспи і швидкого поліпшення в багатьох випадках вакцинаційної екземи<sup>11, 12, 27, 47, 78, 79</sup>. Натомість пацієнти з прогресуючою вакцинаційною віспою часто отримували неодноразові застрики препарату протягом кількох тижнів або місяців. ПВІГ застосовували в лікуванні практично всіх опублікованих випадків прогресуючої вакцинаційної віспи після 1955 року, і висліди в цих пацієнтів відображали загальний досвід. Отже, усіх 9-х пацієнтів з прогресуючою вакцинаційною віспою в США в 1963 році лікували з допомогою ПВІГ і всі вижили, натомість у 1968 році 10 з 11 пацієнтів отримали ПВІГ, із них 6 осіб одужали<sup>4, 6</sup>. Незважаючи на те, що позитивні висліди переважно пов'язували з ПВІГ, не було здійснено жодного дослідження з плацебо-контролем. У багатьох випадках поліпшення функції клітинного імунітету могло відіграти критично важливу роль для виживання пацієнтів.

**Метисазон.** У 50-х роках було виявлено здатність пригнічувати реплікацію вірусу в низки похідних тіосемікарбазону, і одна з цих речовин (метисазон) стала першим противірусним препаратом у клінічній практиці<sup>80</sup>. Метисазон при системному введенні був досить токсичним препаратом, однак його швидко почали застосовувати в лікуванні прогресуючої вакцинаційної віспи в комбінації з ПВІГ<sup>6, 10, 42, 46, 48, 54, 57</sup>. Усі 4 пацієнти, проліковані метисазоном, мали вік більше одного року, двоє з них залишилися живими<sup>6, 10, 46</sup>. Через відсутність контрольованих досліджень важко оцінити значення лікування для одужання пацієнтів. Нині препарат уже не застосовують.

**Рибавирин.** Противірусний препарат широкого спектра дії рибавирин застосовували в лікуванні одного випадку прогресуючої вакцинаційної віспи в пацієнта з лейкемією, якого випадково інокулювали матеріалом,

інфікований вірусом віспи (рисунок 1)<sup>65, 66</sup>. Під час лікування лише рибавирином у пацієнта виникали нові вогнища, однак після його комбінації з ПВІГ через 12 днів процес виникнення нових вогнищ припинився.

**Цидофовір.** Ця сполука, що має сильнішу противірову активність і більшу системну токсичність порівняно з рибавирином, є фосфатним похідним цитозину й офіційно затверджена для лікування цитомегаловірусної інфекції (Vistide, Gilead Sciences)<sup>81</sup>. Цидофовір має значні захисні властивості проти швидкої смертельної ортопоксивірусної інфекції в лабораторних тварин<sup>82</sup>, що засвідчує імовірну користь від застосування препарату в лікуванні відносно повільної віспової інфекції у людей. Лік слід вводити внутрішньовенно в комбінації з пробеніцидом і гідратіоном для запобігання нефротоксичності<sup>83</sup>. Довгий внутріклітинний період напіврозпаду цидофовіру дає змогу вводити препарат із довгими інтервалами. Тривають розробки усної форми препарату<sup>84</sup>.

Застосування комбінації цидофовіру і ПВІГ приводить до ліквідації інфекції в мишей з імунодефіцитом<sup>85</sup> і, ймовірно, при експериментальному застосуванні цидофовіру в людей його комбінуватимуть з ПВІГ у синхронних і послідовних схемах. Цидофовір також ефективний при місцевому застосуванні в лікуванні двох поксвірусних інфекцій шкіри — контагіозного моллюска й орфи<sup>86, 87</sup>. Важливо з'ясувати, чи дасть змогу подібне лікування віспової виразки ліквідувати вірус.

**Імуномодулятори.** Також заслуговують уваги дослідження застосування цитокінів та інших імуномодуляторів із метою стимуляції залишкової функції клітинного імунітету організму. Дослідження на мишах засвідчили, що цитокіни Th1 лімфоцитів IL-2 і IFN- $\gamma$  стимулюють ліквідацію вірусу, натомість IL-4 та інші цитокіни Th2 лімфоцитів сприяють поширенню вірусу<sup>21, 88-90</sup>. Отже, миші без виличкової залози (тимусу), які не можуть контролювати віспову інфекцію, здатні ліквіду-

вати рекомбінантні віруси, що кодують IL-2 і IFN- $\gamma$ <sup>89, 90</sup>. Реплікація вірусу, що кодує IL-2, значно обмежена у не-людяних приматів<sup>91</sup>. Ці висліди натякають на те, що місцеве або системне лікування з допомогою імуномодуляторів, які стимулюють відповідь Th1 лімфоцитів, може дати змогу пригнітити віспову інфекцію в пацієнтів з імунодефіцитом.

### **Висновки**

Для вакцинації проти віспи необхідна здатність організму до ідентифікації і знешкодження вірусу шляхом розвитку клітинної імунної відповіді. Невдача цього процесу призводить до прогресуючої вакцинаційної віспи. Огляд опублікованих випадків свідчить, що в минулому це ускладнення не мало аналогічного вигляду в усіх пацієнтів з імунодефіцитом. Зокрема, прогноз суттєво відрізнявся в немовлятах і дорослих осіб. Немовлята з вродженою недостатністю клітинного імунітету практично завжди помирали, натомість дорослі особи з набутими синдромами імунодефіциту одужували від віспової інфекції або їх стан частково поліпшувався перед смертю від основного захворювання.

Малоймовірно, що особи з імунодефіцитом матимуть значний ризик розвитку прогресуючої вакцинаційної віспи в майбутньому, оскільки вони не включені до планів вакцинації у США. Однак залишається занепокоєність тим, що деяких очевидно здорових людей з не діагностованими імунодефіцитними станами, зокрема, СНІДом, може бути вакциновано. Дані програми вакцинації у збройних силах свідчать, що ризик розвитку прогресуючої вакцинаційної віспи низький у загалом здорових ВІЛ-інфікованих осіб, однак це не підтверджено у клінічних дослідженнях.

Практично всіх пацієнтів з прогресуючою вакцинаційною віспою лікували з допомогою ПВІГ, однак ефективність такого лікування ніколи не було засвідчено у проспективних дослідженнях з контролем. Ці та інші проблемні

питання патогенезу і лікування прогресуючої вакцинаційної віспи потребують докладного вивчення у тваринних моделях. Зокрема, ефективність ПВІГ і системного або місцевого застосування цидофовіру треба дослідити в моделях ретровірусної інфекції у не-людяних приматів, що симулюють ВІЛ-інфекцію у людей. Сподіваємось, що випадки прогресуючої вакцинаційної віспи будуть рідкісними в майбутніх програмах вакцинації, однак визначення ефективного лікування залишається надзвичайно важливим.

### **SUMMARY**

*Progressive vaccinia*

*Bray M, Wright ME*

*JUMANA. 2004; 49(2/152):3-15*

The resumption of smallpox vaccination for health care workers and other first responders has raised concern about the occurrence of complications in people with immunodeficiency disorders, including those infected with human immunodeficiency virus. During the era of universal vaccination, roughly 1 person per million vaccinees in the general population developed progressive vaccinia, which is characterized by the relentless outward spread of infection from the vaccination site and eventual dissemination to other areas on the body. Review of 56 cases reported in the English-language medical literature from 1893 through 1997 indicates that the condition occurred only in persons with severe cell-mediated immunodeficiency. Progressive vaccinia was found to be lethal in infants who completely lacked cellular immune function, but infection resolved in many adults with acquired immunodeficiency. Almost all cases were treated with vaccinia immune globulin, but its efficacy has never been tested in a placebo-controlled trial. Further research is needed to develop effective forms of therapy.

## Література

1. Henderson D. Bioterrorism as a public health threat. *Emerging Infect Dis* 1998; 4:488–92.
2. Henderson D, Inglesby T, Bartlett J, et al. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 1999; 281: 2127–37.
3. Kemper AR, Davis MM, Freed GL. Expected adverse events in a mass smallpox vaccination campaign. *Eff Clin Pract* 2002; 5:84–90.
4. Neff JM, Lane MM, Pert J, Moore R, Millar JD, Henderson DA. Complications of smallpox vaccination. I. National survey in the United States, 1963. *N Engl J Med* 1967; 276:125–32.
5. Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination, 1968: national surveillance in the United States. *N Engl J Med* 1969; 281:1201–8.
6. Lane JM, Ruben F, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination, 1968: results of ten statewide surveys. *J Infect Dis* 1970; 122:303–9.
7. Lane JM, Ruben FL, Abrutyn E, et al. Deaths attributable to smallpox vaccination, 1959 to 1966 and 1968. *JAMA* 1970; 212:441–4.
8. Lane JM, Millar JD. Risks of smallpox vaccination complications in the United States. *Am J Epidemiol* 1971; 93:238–42.
9. Goldstein J, Neff J, Lane J, Koplan J. Smallpox vaccination reactions, prophylaxis and therapy of complications. *Pediatrics* 1975; 55:342–7.
10. Fulginiti V, Kempe C, Hathaway W, Pearlman D, et al. Progressive vaccinia in immunologically deficient individuals. *Birth Defects Original Articles Series* 1968; 4:129–45.
11. Kempe CH, Benenson AS. Smallpox and vaccinia. *Pediatr Clin North Am* 1955; 7:19–32.
12. Kempe CH. Studies on smallpox and complications of smallpox vaccination. *Pediatrics* 1960; 26:176–89.
13. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi I. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health Organization, 1988.
14. Blattner RJ, Normal JO, Heys FM, Aksu I. Antibody response to cutaneous inoculation with vaccinia virus: viremia and viruria in vaccinated children. *J Pediatr* 1964; 64:839–52.
15. Frey S, Couch RB, Tacket CO, et al. Clinical responses to undiluted and diluted smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002; 346:1265–74.
16. Frey SE, Newman FK, Cruz J, et al. Dose-related effects of smallpox vaccine. *N Engl J Med* 2002; 346:1275–80.
17. Ennis FA, Cruz J, Demkowicz WE Jr, Rothman AL, McClain DJ. Primary induction of human CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes and interferon- $\gamma$ -producing T cells after smallpox vaccination. *J Infect Dis* 2002; 185:1657–9.
18. McClain DJ, Harrison S, Yeager CL, et al. Immunologic responses to vaccinia vaccines administered by different parenteral routes. *J Infect Dis* 1997; 175:756–63.
19. Neff JM, Lane JM, Fulginiti VA, Henderson DA. Contact vaccinia — transmission of vaccinia from smallpox vaccination. *JAMA* 2002; 288:1901–5.
20. Copeman PWM, Wallace HJ. Eczema vaccinatum. *BMJ* 1964; 2:906–8.
21. Engler R, Kenner J, Leung D. Smallpox vaccination: risk considerations for patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 357–65.
22. Acland TD, Fisher CH. A case of generalised vaccinia. *Trans Clin Soc London* 1893; 26:114–7.
23. Greenberg M. Complications of vaccination against smallpox. *Am J Dis Child* 1948; 76:492–502.
24. Bigler JA, Slotkowski EL. Smallpox vaccination with prolonged vaccinia. *Pediatrics* 1951; 7:24–33.
25. Laurance B, Cunliffe AC, Dudgeon JA. Vaccinia gangrenosa: report of a case of prolonged generalized vaccinia. *Arch Dis Child* 1952; 27: 482–6.
26. Keidan SE, McCarthy K, Haworth JC. Fatal generalized vaccinia with failure of antibody production and absence of serum gamma globulin. *Arch Dis Child* 1953; 28: 110–6.
27. Barbero GJ, Gray A, Scott TFM, Kempe CH. Vaccinia gangrenosa treated with hyperimmune vaccinal gamma globulin. *Pediatrics* 1955; 16:609–14.
28. Kozinn PJ, Sigel M, Gorrie R. Progressive vaccinia associated with agammaglobulinemia and defects in immune mechanism. *Pediatrics* 1955; 16:600–7.
29. Carson MJ, Donnell GH. Vaccinia gangrenosa: a case in a child with hypogammaglobulinemia. *California Med* 1956; 85:335–9.
30. Somers K. Vaccinia gangrenosa and agammaglobulinemia. *Arch Dis Child* 1957; 32:220–5.
31. Connolly JH, Dick GWA, Field CMB. A fatal case of progressive vaccinia. *BMJ* 1962; 1:1315–7.
32. White CM. Vaccinia gangrenosa due to hypogammaglobulinemia. *Lancet* 1963; 1:969–71.
33. Hansson O, Johansson SGO, Vahlquist B. Vaccinia gangrenosa with normal humoral antibodies. *Acta Paed Scand* 1966; 55:264–72.
34. Timar L, Budd J, Nyerges G, Szigeti R, Hollos I, Sonkoly I. Progressive vaccinia: immunological aspects and transfer factor therapy. *Infection* 1978; 6:149–53.
35. Virelizier JL, Hamet M, Ballet JJ, Reinert P, Griscelli C. Impaired defense against vaccinia in a child with T-lymphocyte deficiency associated with inosine phosphorylase defect. *J Pediatr* 1978; 92:358–62.
36. Olding-Stenkvist E, Nordbring F, Larsson E, Lindblom B, Wigzell H. Fatal progressive vaccinia in two immunodeficient infants. *Scand J Infect Dis Suppl* 1980; 24:63–7.
37. Chudwin D, Cowan M, Wara D, Johnson A. Lung involvement in progressive vaccinia. *West J Med* 1981; 134: 446–8.
38. Olansky S, Smith J, Hansen-Pruss O. Fatal vaccinia associated with cortisone therapy. *JAMA* 1956; 162:887–8.
39. Medansky RS, Brennan BB, Kenedy RP. Severe vaccination reaction in a leukemic patient. *Arch Derm Syph* 1960; 81:601–3.
40. Erichson RB, McNamara MJ. Vaccinia gangrenosa: report of a case and review of the literature. *Ann Intern Med* 1961; 55:491–8.
41. Fekety FR, Malawist ST, Young DL. Vaccinia gangrenosa in chronic lymphatic leukemia. *Arch Intern Med* 1961; 109:205–8.
42. Daly JJ, Jackson E. Vaccinia gangrenosa treated with N-methylsatin b-thiosemicarbazone. *BMJ* 1962; 2:1300.
43. Davidson E, Hayhoe FGJ. Prolonged generalized vaccinia complicating acute leukemia. *BMJ* 1962; 2:1298–9.
44. O'Connell C, Karzon D, Barron A, Plaut M, Ali V. Progressive vaccinia with normal antibodies: a case possibly due to deficient cellular immunity. *Ann Intern Med* 1964; 60:282–9.

45. Ulmann J. Generalized vaccinia in a patient with chronic lymphocytic leukemia and hypogammaglobulinemia. *Ann Intern Med* 1964; 61: 728–32.
46. Bauer DJ. Chemoprophylaxis of smallpox and treatment of vaccinia gangrenosa with 1-methylisatin 3-thiosemicarbazone. *Antimicrob Agents Chemother* 1965; 544–7.
47. Sussman S, Grossman M. Complications of smallpox vaccination: effects of vaccinia immune globulin therapy. *J Pediatr* 1965; 67:1168–73.
48. Brainerd H, Hanna L, Jawetz E. Methisazone in progressive vaccinia. *N Engl J Med* 1967; 276:620-4.
49. Van Rooyen CE, Casey J, Lee SHS, Faulkner R, Dincsoy HP. Vaccinia gangrenosa and 1-methylisatin 3-thiosemicarbazone (methisazone). *CMAJ* 1967; 97:160-5.
50. Colon V, Lee L. Vaccinia necrosum as a clue to lymphatic lymphoma. *Geriatrics* 1968; 23:81-2.
51. Levy JS. Vaccinia gangrenosum: rare complication of smallpox vaccination. *South Med J* 1969; 62:1408-11.
52. MacKenzie NG, Chapman OW, Middleton PJ. Progressive vaccinia with chronic lymphatic leukaemia: a case report. *N Z Med J* 1969; 70:324–7.
53. Neff J, Lane J. Vaccinia necrosum following smallpox vaccination for chronic herpetic ulcers. *JAMA* 1970; 213:123-5.
54. Douglas R, Lynch E, Spira M. Treatment of progressive vaccinia: use of methisazone, vaccinia immune serum globulin and surgical debridement. *Arch Intern Med* 1972; 129:980-3.
55. Freed E, Duma R, Escobar M. Vaccinia necrosum and its relationship to impaired immunologic responsiveness. *Am J Med* 1972; 52:411-20.
56. Paradinas F, Wiltshaw E. Necropsy findings in a case of progressive vaccinia. *J Clin Pathol* 1972; 25:233-9.
57. McLean D. Methisazone therapy in pediatric vaccinia complications. *Ann N Y Acad Sci* 1977; 284:118-26.
58. Turkel S, Overturf G. Vaccinia necrosum complicating immunoblastic sarcoma. *Cancer* 1977; 40:226-33.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Adverse reactions to smallpox vaccination, 1978. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1979; 28:265–7.
60. Funk E, Strausbaugh L. Vaccinia necrosum after smallpox vaccination for herpes labialis. *South Med J* 1981; 74:383–4.
61. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccinia necrosum after smallpox vaccination—Michigan. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31:501–2.
62. Keane J, James K, Blankenship M, Pearson R. Progressive vaccinia associated with combined variable immunodeficiency. *Arch Derm* 1983; 119:404-8.
63. Redfield R, Wright D, James W, Jones T, Brown C, Burke D. Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. *N Engl J Med* 1987; 316:673-6.
64. Guillaume JC, Saiag P, Wechsler J, Lescs MC, Roujeau JC. Vaccinia from recombinant virus expressing HIV genes. *Lancet* 1991; 337: 1034–5.
65. Kesson A, Ferguson J, Rawlinson W, Cunningham A. Progressive vaccinia treated with ribavirin and vaccinia immune globulin. *Clin Infect Dis* 1997; 25:911-4.
66. Wills V, Boorer C, Foster H, Hersey P, Kesson A. Vaccinia necrosum: a forgotten disease. *Aust N Z J Surg* 2000; 70:149-50.
67. Conybeare ET. Illness attributed to smallpox vaccination during 1951–1960. *Monthly Bulletin of the Ministry of Health and the Public Health Laboratory Service* 1964; 23:126–33.
68. Communicable Disease Center. Recommendation of the Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practices: smallpox vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1966; 15:404-6.
69. Neff JM, Lane JM. Smallpox vaccination: before or after one year of age? *Pediatrics* 1968; 42:986-9.
70. Good RA, Zak SJ, Condie RM, Bridges, RA. Clinical investigation of patients with agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia. *Pediatr Clin North Am* 1956; 7:397-433.
71. Gildemeister E, Herzberg K. Experimentelle Untersuchungen über Herpes. *Deutsch Med Wochenschrift* 1925; 51:1647–51.
72. Kern AB, Schliff BL. Smallpox vaccinations in the management of recurrent herpes simplex: a controlled evaluation. *J Invest Dermatol* 1959; 33:99–102.
73. US Food and Drug Administration. Inappropriate use of smallpox vaccine. *FDA Drug Bull* 1982; 12:12.
74. Burke DS, Brundage JF, Herbold JR, et al. Human immunodeficiency virus infections among civilian applicants for United States military service, October 1985 to March 1986. *N Engl J Med* 1987; 317:131-6.
75. Brown AE, Brundage JF, Tomlinson JP, Burke DS. The US Army HIV testing program: the first decade. *Mil Med* 1996; 161:117–22.
76. Sateron WB, Renzullo PO, Carr JK, Bix DL, McNeil JG. HIV-1 infection among civilian applicants for US military service, 1985 to 2000: epidemiology and geography. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 215-22.
77. Population representation in the military services. Washington, DC: Office of the Assistant Secretary of Defense, 2001. Available at: <http://dod.mil/prhome/poprep2000/>; accessed 12 February 2003.
78. Kempe CH, Berge T, England B. Hyperimmune vaccinal gamma globulin: source, evaluation and use in prophylaxis and therapy. *Pediatrics* 1956; 18:177–88.
79. Sharp J, Fletcher W. Experience of anti-vaccinia immunoglobulin in the United Kingdom. *Lancet* 1973; 1(7804):656–9.
80. Rao M, McFadzean J, Squires S. The laboratory and clinical assessment of an isothiazole thiosemicarbazone (M & B 7714) against pox viruses. *Ann N Y Acad Sci* 1965; 130:118–27.
81. De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antiviral Res* 2002; 55:1–13.
82. Bray M, Martinez M, Smee DF, Kefauver D, Thompson E, Huggins JW. Cidofovir protects mice against lethal aerosol or intranasal cowpox virus challenge. *J Infect Dis* 2000; 181:10–9.
83. Naesens L, Snoeck R, Andrei G, et al. HPMP (cidofovir), PMEA (adefovir) and related acyclic nucleoside phosphonate analogues: a review of their pharmacology and clinical potential in the treatment of viral infections. *Antivir Chem Chemother* 1997; 8:1–23.
84. Kern ER, Hartline C, Harden E, et al. Enhanced inhibition of orthopoxvirus replication in vitro by alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:991-5.
85. Hanlon CA, Niezgoda M, Shankar V, et al. A recombinant vaccinia rabies virus in the immunocompromised host: oral innocuity, progressive parenteral infection, and therapeutics. *Vaccine* 1997; 15:140-8.
86. Calista D. Topical cidofovir for severe cutaneous human



- papillomavirus and molluscum contagiosum infections in patients with HIV/AIDS: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14:484-8.
87. Geerinck K, Lukito G, Snoeck R, et al. A case of human orf in an immunocompromised patient treated successfully with cidofovir cream. *J Med Virol* 2001; 64:543-9.
88. Jackson RJ, Ramsay AJ, Christensen CD, Beaton S, Hall DF, Ramshaw IA. Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. *J Virol* 2001; 75:1205-10.
89. Hugin AW, Flexner C, Moss B. Clearance of recombinant vaccinia virus expressing IL-2: role of local host immune responses. *Cell Immunol* 1993; 152:499-509.
90. Kohonen-Corish MR, King NJ, Woodhams CE, Ramshaw IA. Immunodeficient mice recover from infection with vaccinia virus expressing interferon-g. *Eur J Immunol* 1990; 20:157-61.
91. Flexner C, Moss B, London WT, Murphy BR. Attenuation and immunogenicity in primates of vaccinia virus recombinants expressing human interleukin-2. *Vaccine* 1990; 8:17-21.
- 
- 
-

## Сартланська (Haff) хвороба: від Балтійського моря до узбережжя США\*\*

*Сартланську хворобу вперше було виявлено в Європі в 1924 році — рабдоміоліз невідомої етіології в осіб, які споживали рибу протягом 24 годин до початку захворювання. Тут ми описуємо випадки захворювання в шести пацієнтів у США з 1997 року [33-87 р. за віком; 5 українських імігрантів, 1 афроамериканець] та доповідаємо про нові епідеміологічні та етіологічні аспекти. Хоча сартланська хвороба традиційно вважається епідемічним харчовим захворюванням, ці шість випадків хвороби виникли двома спалахами та як один спорадичний випадок.*

Улітку та восени 1924 року лікарі біля Königsberger Haff уздовж Балтійського узбережжя виявили спалах захворювання, яке характеризувалося раптовим розвитком ригідності м'язів важкого ступеня<sup>1-3</sup>. Жодних ознак патології нервової системи, гарячки, спленомегалії або гепатомегалії не спостерігалось<sup>1</sup>. У пацієнтів часто спостерігалось виділення сечі кольору кави. Спектр клінічних проявів захворювання був різноманітним, кілька пацієнтів померло, а більшість хворих, які вижили, швидко одужали. Протягом наступних 9 років вздовж узбережжя "haff" (мілководної лагуни) траплялися подібні сезонні спалахи (влітку та восени), уразивши приблизно 1000 осіб. Для захворілих було характерне споживання риби, як звичайно, звареної: минька, вугра та щуки. Були повідомлення про загибель у дикій природі морських птахів та котів після поїдання риби. Усі відомі інфекційні причини захворювання було виключено через відсутність гарячки та того факту, що риба була звареною. Зроблено кілька припущень про токсичну етіологію, проте їх не вдалося підтвердити. Серед них згадувалось отруєння миш'яком<sup>4</sup>, яке все ще цитують у сучасних медичних слов-

никах як причину сартланського захворювання<sup>5</sup>. З 1934 по 1984 роки у Швеції та Радянському Союзі описано інші спалахи захворювання, подібного на сартланське<sup>6-9</sup>. Перші два випадки, описані у Сполучених Штатах, трапилися в Техасі в червні 1984 року. До 1996 року повідомлено тільки про чотири нові випадки: два в Лос-Анджелесі, Каліфорнія, у 1985 році, та два у Сан-Франциско, Каліфорнія, у квітні 1986 року (М. Тормей, особисте повідомлення). Усі пацієнти перед початком захворювання споживали рибу буфало. Лабораторне дослідження однієї з риб виявило, що причиною захворювання міг бути нейтральний ліпід. Повідомлення про шість випадків сартланського захворювання в Каліфорнії та Міссурі протягом 5-місячного періоду (березень-серпень) у 1997 році спонукали до проведення дослідження з метою опису епідеміології та клініки випадків сартланського захворювання у США в 1997 році, і для виявлення походження ураженої риби та встановлення етіології сартланського захворювання.

### Опис дослідження

На основі опису клініки перших випадків захворювання в період між 1924 і 1933 роками ми прийняли таке визначення сартланської хвороби: це захворювання в особи з раб-

\* U. Buchholz, Department of Health Service, County of Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

\*\* *Emerg Infect Dis.* 2000;6(2):192-195.

доміолізом невідомої етіології, яка споживала рибу протягом 24 годин до початку хвороби. Лабораторним маркером виявлення рабдоміолізу було 5-кратне або вище зростання рівня креатинкінази (КК) з вмістом ММ-фракції (м'язи/мозок) < 5%<sup>10</sup>. Випадки виявляли за допомогою епідеміологів штатів і округів, а також лабораторій Управління харчів та ліків (FDA) в Ботелі, Вашингтон, та Дофін Айленді, Алабама. Ми провели співбесіди з усіма хворими, про яких було повідомлено Департаментом охорони здоров'я округу Лос-Анджелес або FDA. Проаналізовано медичну документацію щодо демографічних даних, анамнезу, перебігу хвороби, споживання їжі, включаючи спосіб приготування та місце її придбання. У випадках, які трапилися в Каліфорнії (8–9 березня та 8 серпня), проведено активне спостереження в міських або громадських лікарнях неподалік місця проживання хворих протягом 5 днів від дати початку спалаху хвороби. Спостереження включало перегляд даних лабораторій (для випадків зі значним підвищенням рівня КК та низьким вмістом ММ-фракції) та приймальні невідкладної медичної допомоги щодо всіх пацієнтів з підозрою на отруєння рибою.

Штатові і місцеві працівники охорони довілля відвідували крамниці та ринки, де була куплена риба, для відстеження походження партій підозрілої риби. Проведено співбесіди з оптовими торговцями рибою для з'ясування, скільки рибалок та де ловили рибу буфало. Оскільки риба, спожита хворими, походила з Луїзіани та Міссурі, з департаментами охорони здоров'я та знатоками з охорони довілля обговорено можливі джерела отруєння риби. Залишки спожитої їжі та неприготовлену рибу з тієї ж партії обстежили на наявність біотоксинів, які діють на натрієві канали (наприклад, цигуатоксин — токсин цигуатери, або сакситоксин — токсин паралітичного отруєння молюсками) та ціанобактеріальних токсинів (напри-

клад, мікроцистин або нодулярин — токсини синьо-зелених водоростей)<sup>11, 12</sup>. У випадку з Бейкерсфілда рибу тестували на наявність органофосфатів, а в інших випадках — на миш'як.

Для виявлення фізико-хімічних властивостей токсину екстракт з вареної та сирої риби розділили на водорозчинну, неполярну ліпідну (гексанову) та полярну ліпідну (хлороформну) фракції. Їх вводили лабораторним мишам внутрішньоочеревинно та усно. Фракції, токсичні для мишей, пізніше аналізували для ідентифікації токсину.

З березня по серпень 1997 року в Лос-Анджелесі, Каліфорнія, та Сент-Луїсі, Міссурі, сталися два кластерні спалахи хвороби<sup>13</sup>; один ізольований випадок стався в Бейкерсфілді, Каліфорнія. Випадки в Лос-Анджелесі включали двох сестер, які мешкали разом, та третього пацієнта, якого госпіталізували до тієї ж лікарні протягом того ж тижня. У Сент-Луїсі захворіло подружжя. Чотири страви (усі з'їдені вдома) були приготовлені з риби буфало. Шестеро (75%) з восьми осіб, які їли рибу буфало, захворіли. Вік усіх хворих був більш як 30 років (33–87 років); п'ятеро були українськими іммігрантами, а один — афроамериканцем. Троє з шести пацієнтів приймали ліки, включаючи аспірин, кодеїн та симвастатин, які могли посилити рабдоміоліз. У двох осіб, у яких виникло блювання незабаром після вживання їжі, була або легша симптоматика, або нижчі лабораторні показники. Середній інкубаційний період до розвитку клініки після вживання риби становив 8 годин (6–21 години). Усіх хворих було госпіталізовано, жоден з них не помер, середня тривалість перебування у лікарні становила 3 дні. Клінічно у п'яти з шести пацієнтів швидко розвинулися генералізований біль у м'язах та їх ригідність, причому настільки виражені, що в одному випадку виникла необхідність у штучній вентиляції легенів (див. таблицю). В одного пацієнта з клінікою лише болю у грудях діагноз

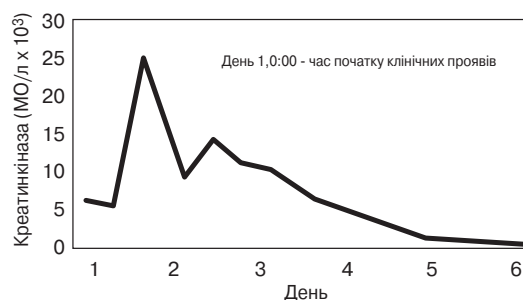
**Таблиця.** Симптоматика сартланської хвороби, США, 1997 рік

Симптом (n = 6) *	Кількість випадків
Міальгія	5
Ригідність м'язів	5
Біль при легкому дотику	5
Сухість у роті	3
Болючість при диханні	2
Біль у грудях	2
Нудота або блювання (протягом однієї години після прийому їжі)	2
Онiмiння стегон	1
Онiмiння цілого тіла	1

\*Пацієнти могли виявляти по кілька симптомів.

сартланської хвороби встановлено методом виключення іншої етіології болю у грудях та підтвердженням епідеміологічного зв'язку з двома іншими подібними пацієнтами, які їли рибу буфало, придбану на тому ж ринку.

Домінуючими змінами в лабораторних показниках було підвищення рівня КК та міоглобіну. Рівень інших м'язових ферментів — глютамат-оксалацетаттрансамінази, глютамат-піруваттрансамінази і лактатдегідрогенази — був також підвищений. Рівень КК був підвищений у середньому до 12 700 МО/л (у нормі звичайно < 300 МО/л) (див. рисунок). При найвищому рівні КК вміст ММ-фракції у всіх випадках був < 5%. У середньому максимальний рівень міоглобіну, виявлений у трьох



**Рисунок.** Зростання рівня креатинінази після початку клінічних проявів у пацієнта із сартланською хворобою, Каліфорнія, 1997 рік.

пацієнтів, становив 6997 МО/л (верхня межа норми — 100 МО/л). Лікування включало внутрішньовенну інфузію рідини на додаток до манітолу або бікарбонату. У кількох хворих розвинулися різноманітні ускладнення, включаючи слабкість та втому протягом кількох місяців після гострого періоду хвороби. Активне спостереження не виявило жодних подальших випадків захворювання.

Великоротий буфало (*Ictiobus cyprinellus*) — риба, подібна до карпа, яка водиться у прісній воді та живиться з дна водойми. У чотирьох випадках риба була смаженою, а у двох — вареною протягом 3,5 години (фарширована риба). Рибу придбали або в супермаркеті (Каліфорнія), або живу з резервуару на ринку (Міссурі). Партії риби ловили приблизно 25 комерційних рибалок у річках Луїзіани (три випадки) або п'ять рибалок у річках та озерах поблизу Сент-Луїса, Міссурі (один випадок). Не вдалося виявити окремих водних просторів як джерела токсичної риби. У місцях, де спіймано рибу буфало, не виявлено жодних ознак незрозумілого вимирання риби або тварин.

Результати тестування риби на наявність токсинів були або негативними, або нижче порога токсичності. Той факт, що з'їдена риба була ретельно зварена, свідчить, що імовірний токсин є термостійким. Миші, які їли гексанорозчинні продукти, екстраговані зі звареної риби, мали зміни поведінки, що пояснюються порушенням функції м'язів; у сечовому міхурі містилася сеча червоно-бурого кольору.

### Висновки

Історично сартланське захворювання виявляли під час сезонних спалахів у Європі. Це дослідження вказує на те, що хвороба може також виникати спорадично або невеликими спалахами. Десять із 12 випадків у США, зареєстровані з 1984 року, траплялися в період з березня по серпень (М. Тормей, особисте повідомлення). Усі пацієнти перед захворюванням споживали рибу буфало; 8 з 12 хво-

рих були жителями Каліфорнії, хоча рибу буфало ввіймали у водах Луїзіани або Міссурі.

Більшість зареєстрованих випадків або спалахів сартланської хвороби пов'язані із прісноводною рибою, на відміну від більшості інших пов'язаних із продуктами моря хвороб (наприклад, сігуатера, отруєння скумбрією або паралітичне отруєння молюсками), які асоціюються з морською рибою<sup>14</sup>. Клінічна симптоматика сартланської хвороби також відрізняється від інших захворювань, пов'язаних з рибними токсинами або бактеріями. На відміну від цігуатери та різноманітних форм отруєння молюсками, домінують симптоми рабдоміолізу, а неврологічних — немає<sup>14</sup>. Враховуючи спектр симптоматики, існує значний ризик встановлення неправильного діагнозу. До того ж усе більше осіб, занепокоєних своїм здоров'ям, віддає перевагу дієті, що містить рибу. У 1998 році у США спожито більш як 4 мільярди фунтів риби як домашнього вилову, так і імпортованої (веб-сайт Національної адміністрації з контролю за океаном та атмосферою: [www.nmfs.org](http://www.nmfs.org)). Токсичну рибу не можна відрізнити за допомогою незвичного запаху або смаку, і звичайні методи приготування не здатні детоксикувати рибу, яка може викликати сартланську хворобу. Оскільки сартланська хвороба може виникати не тільки епідемічно, а й невеликими спалахами, під час збирання анамнезу у хворих з рабдоміолізом невідомої етіології слід звертати увагу на факт споживання риби.

### SUMMARY

*Haff Disease: From the Baltic Sea to the U.S. Shore*

*U. Buchholz, MD, E. Mouzin, MD, R. Dickey, PhD, et al.*

*JUMANA. 2004; 49(2/152): 16-19*

Haff disease, identified in Europe in 1924, is unexplained rhabdomyolysis in a person who

ate fish in the 24 hours before onset of illness. We describe a series of six U.S. patients from 1997 (33-87 years old; 5 Ukrainian immigrants, 1 Afro-American) and report new epidemiologic and etiologic aspects. Although Haff disease is traditionally an epidemic foodborne illness, these six cases occurred in two clusters and as one sporadic case.

### Література

1. Zu Jeddelloh B. Haffkrankheit [Haff disease]. [Ger]. Ergebnisse in der inneren Medizin 1939;57:138-82.
2. Assmann H, Bielenstein H, Habs H, zu Jeddelloh B. Beobachtungen und Untersuchungen bei der Haffkrankheit 1932 [Observations and investigations about Haff disease 1932]. [Ger]. Dtsch Med Wochenschr 1933;1:122-6.
3. Lentz O. Über die Haffkrankheit [About Haff disease]. [Ger]. Med Klin 1925;1:4-8.
4. Lockemann G. Chemische Untersuchungen zur Haffkrankheit [Chemical investigations about Haff disease]. [Ger]. Biochemische Zeitschrift 1929;207:194-216.
5. Taylor EJ, editor. Dorland's illustrated medical dictionary. 28th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1994. Disease, Haff: 483.
6. Berlin R. Haff disease in Sweden. Acta Med Scandinavica 1948;129:560-72.
7. Leschenko PD, Khoroshilova NV, Slipchenko LM, Kaznachei RY. Observation of Haff-Uchs disease cases. [Rus]. Vopr Pitan 1965;24:73-6.
8. Strusevich AV. Haff-Iuksov-Sartlan Disease. [Alimentary-toxic paroxysmal myoglobinuria]. [Rus] Arkh Patol 1966; 28:56-60.
9. Sidorova LD. Iuksovsk-Sartlansk disease. Kidney lesions in dietary and toxic paroxysmal myoglobinuria. [Rus]. Ter Arkh 1985;57:120-3.
10. Salluzzo RF. Rhabdomyolysis. In: Rosen P, Barkin R, editors. Emergency medicine: concepts and clinical practice. 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1997; p. 2478-87.
11. Manger RL, Leja LS, Lee SY, Hungerford JM, Hokama Y, Dickey RW, et al. Detection of sodium channel toxins: directed cytotoxicity assays of purified ciguatoxins, brevetoxins, saxitoxins, and seafood extracts. J AOAC Int 1995;78:521-7.
12. Honkanen RE, Mowdy DE, Dickey RW. Determination of DSP-toxins, okadaic acid and dinophysin toxin-1 in shellfish by Serine/Threonine Protein Phosphatase Assay. J AOAC Int 1996;79:1336-43.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Haff disease associated with eating buffalo fish—United States, 1997. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47:1091-3.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Tetrodotoxin poisoning associated with eating puffer fish transported from Japan—California, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:389-91.

## Телемедицина у клінічній практиці: власний досвід

**Мета.** Аналіз вислідів застосування різних видів телеконсультування у клінічній практиці.

**Матеріал і методи.** Проведено 168 телеконсультаций (107 чоловіків і 61 жінка віком від 3 місяців до 80 років). Застосовувалися Інтернет-технології для синхронного й асинхронного телеконсультування.

**Висліди.** Розроблено алгоритм вибору телемедичної технології і показання до проведення клінічного телеконсультування в робочій станції такої комплектації: персональний комп'ютер, цифрова фотокамера, комутований канал Інтернет, принтер. У повсякденній клінічній практиці найдоцільніше використовувати асинхронні неформальні і формальні телеконсультации на основі Інтернет-технологій і синхронні консультації за схемою "ICQ + e-mail". Точність діагностики різних травм і захворювань за оцифрованими зображеннями досягає 88%. Ефективність використання рекомендацій віддалених консультантів становить 88,3%.

**Ключові слова:** телемедицина, телеконсультування, лікування, діагностика.

Розвиток інформаційних, комп'ютерних та телекомунікаційних технологій дозволив відкрити нові грані у спільному лікуванні пацієнтів із найрізноманітнішими захворюваннями. За допомогою телемедицини біля ліжка хворого опиняються не тільки лікуючий лікар і місцеві консультанти, а теоретично й увесь "колективний розум" лікарів нашої планети. Стає можливим негайне використання клінічного досвіду і знань консультанта, віддаленого від хворого на тисячі кілометрів, і надання спеціалізованої та кваліфікованої допомоги пацієнтові, де б він не перебував, — у лікарні, вдома, на полі бою, у лісі, на морському кораблі та ін. Телемедицина широко впроваджується у всіх галузях сучасної медицини. Встановлюються базові робочі станції (БРС), і розробляється й серійно випускається спеціалізоване устаткування для проведення телеконсультування (телемікроскопи, телеофтальмоскопи, телеендоскопи, тощо). Про важливість і актуаль-

ність розвитку і застосування телемедицини у практичній охороні здоров'я відзначено в урядових документах України та інших країн<sup>1-9, 11, 15, 18</sup>.

Безсумнівно, що нині телеконсультування є найпоширенішою телемедичною процедурою. Мало того, елементи віддалених консультацій використовуються в дистанційному навчанні та моніторингу.

У 2000 р. в Донецькому НДІТО (ДНДІТО) створена робоча група "Телемедицина", а з 01.01.2001 р. на її основі відкритий перший в Україні відділ інформатики і телемедицини. 25 січня 2000 р. відбулася перша телеконсультація — професор М. Нерліх з Регенсбургу (Німеччина) провів віддалене консультування в справі пацієнта в Донецьку з важкою травмою таза.

Розроблено Інтернет-сайт „Телемедицина в Україні” (<http://www.telemed.org.ua>), та налагоджено партнерські стосунки з іншими телемедичними центрами України, як також Норвегії, Індії, Росії, і Швеції. Здійснено розробку мультимедійної системи для віддаленого навчання. Тепер виконується науководослідна праця спрямована на поліпшення

\* НДІ травматології та ортопедії (НДІТО) Донецького державного медичного університету, Донецьк, Україна

вислідів лікування пацієнтів з ортопедо-травматологічними проблемами шляхом розробки і використання інформаційних технологій. У рамках цієї праці автор підготував і успішно захистив кандидатську дисертацію на тему використання телемедичних технологій у лікуванні постраждалих з політравмою. Науково-практичну працю відділу інформатики і телемедицини відображено у 30 статтях і 4 монографіях, і оприлюднено на всеукраїнських і міжнародних конференціях та з'їздах в Швеції, Італії, Україні, та Росії.

**Мета** цього дослідження — аналіз вислідів застосування різних видів телеконсультування у клінічній практиці.

#### **Матеріал і методи**

Від 2000 до жовтня 2003 року включно відділом інформатики і телемедицини ДНДІТО проведено 168 телеконсультаций. При цьому ми були абонентами в 60 випадках, консультантами — у 102, посередниками — у 6. Група пацієнтів складалася з 107 чоловіків і 61 жінка віком від 3 місяців до 80 років.

Для телеконсультаций використано БРС такої комплектації: персональний комп'ютер (AMD 1000), цифрова фотокамера (Olympus C100), слайд-сканер (Epson Perfection 1200), веб-камера, лазерний принтер, виділений і комутований канали Інтернет.

Застосовувалися такі Інтернет-технології: електронна пошта, аркуші розсилання (Orthopod, Orthoforum, L-Trauma, L-Ort, IndiaOrth, RussianSurginet, Rusonkonet тощо), спеціалізований оф-лайн форум<sup>13</sup>, спеціалізований сервер<sup>6</sup>, відеоконференція з використанням NetMeeting, та Інтернет-додаток "Регіональна система телемедицини"<sup>8</sup>.

#### **Вислиди та обговорення**

Для побудови і використання телемедичних систем ми використовували власні теоретичні розробки, а також етико-деонтоло-

гічні принципи телемедицини, розроблені й опубліковані нами раніше<sup>1-5, 9, 11</sup>.

Нами проводилося формальне і неформальне синхронне й асинхронне телеконсультування. У результаті аналізу причин для скерування того чи іншого пацієнта на телеконсультацію ми розробили показання для проведення віддаленого консультування<sup>1</sup>:

- визначення (підтвердження) діагнозу;
- визначення (підтвердження) тактики лікування;
- необхідність діагностики і визначення тактики лікування рідких, важких чи з атипичним перебігом захворювань;
- визначення методів профілактики ускладнень;
- необхідність виконання нового і/чи рідкісного виду оперативного (лікувального чи діагностичного) втручання, процедури й т. ін.;
- відсутність безпосереднього фахівця в певній чи суміжній медичній галузі чи відсутність достатнього клінічного досвіду для діагностики чи лікування захворювання;
- сумніви пацієнта у правильності встановленого чи не встановленого діагнозу, рекомендованого чи не рекомендованого лікування і його результатів, розбір скарг;
- можливість зниження економіко-фінансових витрат на діагностику і лікування пацієнта без шкоди для їх якості й ефективності;
- пошук і визначення найкращої медичної установи для невідкладного і планового лікування пацієнта, узгодження умов і термінів госпіталізації;
- надання медичної допомоги при значному віддаленні пацієнта від медичних осередків (авіапереліт, мореплавання, гірські райони, бойові умови й т. ін.), неможливість подолання географічної відстані між медичним працівником і пацієнтом;
- географічна віддаленість окремих фахівців, яких необхідно відвідати пацієнтові під час обстеження;

**Таблиця 1.** Структура медичних профілів телеконсультацій відділу інформатики і телемедицини ДНДІТО.

Профіль	Структура	
	Абс.	Відносн., %
Травматологія	93	55,3
Ортопедія	41	24,3
Нейрохірургія	9	5,4
Онкологія	7	4,2
Гематологія	3	1,8
Ревматологія та кардіологія	4	2,4
Офтальмологія	2	1,2
Тератологія	6	3,6
Ендокринологія	1	0,6
Венерологія	1	0,6
Пластична хірургія	1	0,6
Всього	168	100

- пошук альтернативних шляхів вирішення клінічної задачі; та
- одержання додаткових знань й умінь з певної клінічної проблеми.

Аналіз використання устаткування БРС показав що для повсякденного застосування у клінічній практиці найбільш доцільна і цілком достатня “скорочена” комплектація яка складається з персонального комп’ютера, цифрової фотокамери, комутованого каналу Інтернету і принтера.

Із числа 168 телеконсультацій 58,9% проведено протягом 1 доби, 20,9% — протягом 2–3 діб, 12,5% — 4–7 діб, 7,7% — понад 7 діб. У 65,6% випадків висновок давав один консультант, у 16,1% — два, у 7,6 — три, а в 10,7 — більше трьох фахівців. 112 консультантів були кандидатами медичних наук, 8 — докторами медичних наук, 20 — професорами, а 2 — академіками. Вісім консультантів були завідувачами спеціалізованих відділень. Тут слід відзначити також високу ефективність рекомендацій, що їх давали практичні лікарі.

Формальні телеконсультації становили 8,9% усіх консультацій, неформальні —

82,8% , а телеконсультацій за самозверненнями — 8,3%.

У таблицях 1–2 наведено медичні профілі і нозологічні одиниці, які спонукували до телеконсультацій.

Як видно з таблиць 1-2, більшість телеконсультацій проведено з різних проблем травматології та ортопедії (основний профіль нашої установи), кісткової онкології, нейрохірургії й інших суміжних спеціальностях. В інших випадках ми виступали як по-

**Таблиця 2.** Кількість нозологічних одиниць, розглянутих під час телеконсультацій відділу інформатики та телемедицини ДНДІТО.

Нозологія	Кількість, абс.
Політравма	55
Травма опорно-рухової системи	36
Ускладнення травм (хибний суглоб, неправильне зрощення перелому, контрактура, посттравматична деформація, дефекти тканин)	10
Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів	9
Онкологічні захворювання	8
Уроджена патологія	9
Ускладнення ендопротезування	6
Ревматологічні захворювання	4
Ортопедичні захворювання	6
Перелом металоконструкції для остеосинтезу	3
Патологічний перелом	2
Сколиоз, остеохондроз	2
Вторинне пошкодження опорно-рухової системи при різних захворюваннях	2
Черепно-мозкова травма	4
Остеохондропатія	2
Остеомієліт (посттравматичний, мікозний)	2
Хондроматоз	2
Хвороби крові	2
Сифілітичний плантарний кератоз	1
Вірусний цироз печінки	1
Травма ока	1
Келоїдні рубці	1
Всього	168



середник-координатор між абонентом і консультантом.

Окремо слід згадати про висліди телеконсультування проведені на бажання пацієнта отримати другу медичну опінію (second opinion). Щоби це уможливити, на сайті "Телемедицина в Україні"<sup>12</sup> поміщено спеціальну сторінку для пацієнтів з окремою поштовою скринькою. 8,3% усіх наших телеконсультаций проведено з цієї причини. Профілі цієї категорії віддаленого консультування були такі: травматологія й ортопедія — 50,0%, уроджена патологія — 33,4%, нейрохірургія — 8,3%, пластична хірургія — 8,3%. Характерно, що 50% усіх "second opinion" телеконсультаций стосувалися травм, набутих захворювань і уроджених пороків кисті.

У переважній більшості випадків (> 90%) здійснювалися асинхронні телеконсультации. При синхронному віддаленому консультуванні використовувалися відеоконференції

(NetMeeting) і схема "ICQ + e-mail". На нашу думку, для повсякденної клінічної практики найдоцільніше використовувати асинхронні неформальні і формальні телеконсультации і синхронні консультації за схемою "ICQ + e-mail". У таблиці 3 наведено географічний показник наших телеконсультаций.

Під час телеконсультаций по різних телекомунікаційних системах було передано: епікризів — 168, цифрових клінічних фотографій — 49, рентгенограм — 382, томограм — 89, МРТ — 231, сонограм — 4, графічних зображень — 9, інших даних (мієлограми, аналізи крові, висновки фахівців, енцефалограми, дані біопсії, клінічні аналізи) — 31, цифрових фотознімків цитологічних препаратів — 5.

Аналіз якості встановлення діагнозу за оцифрованими зображеннями виявив що вірогідність подібної діагностики становить 88%.

**Таблиця 3.** Географічний показник телеконсультаций відділу інформатики та телемедицини ДНДІТО (2000-2003 рр.)

Країна	Наші абоненти	Наші консультанти
Китай	2	–
Куба, Канада, Франція, Саудівська Аравія, Швейцарія, Грузія	–	По 1
Бельгія, Венесуела, Туреччина, Великобританія	–	По 2
Німеччина	1	11
США	2	13
Росія	48	94
Казахстан	2	1
Киргизстан	2	1
Іспанія	2	1
Індія	21	5
Італія	2	1
Греція, Голландія, ПАР, Португалія, Бразилія, Естонія, Хорватія, Кіпр	По 1	–
Україна	9	10
Ізраїль	–	3
Намібія	–	6
Пакистан, Непал	По 3	–

У таблиці 4 наведено кількісну характеристику питань, розглянутих при телеконсультуванні.

Як видно з таблиці 4, у переважній більшості випадків розглядалися питання, що стосуються тактики лікування, а також уточнення ряду особливостей і термінів хірургічного лікування. Тобто в більшості випадків консультант підтверджував раніше встановлено абонентом діагноз і формулював чи виправляв схему лікування. Іноді під час телеконсультацій ставилося не одне, а кілька питань. Наприклад, "тактика лікування і місце його проведення", "установлення діагнозу і тактика лікування" й т. ін.

Окремо варто виділити "суспільну групу" питань, що стосуються кошту і місця проведення лікування. Найчастіше такі проблеми розглядаються під час телеконсультування за самозверненням.

Підсумовуючи, ми виступали як абоненти 60 разів. На кожен запит було отримано від 1 до 8 відповідей (у середньому 2,6), що цілком вистачало для остаточного рішення про підхід до лікування пацієнта. Запропонована тактика лікування була прийнята у 88,3% випадків, не прийнята — в 11,7% (з них у 5% випадках запропонована тактика могла би бути прийнята, але в нашому розпорядженні не було необхідних фіксаторів чи інструментів). Таким чином, ефективність

використання запропонованих методик лікування при віддаленому консультуванні становить понад 88%.

#### **Висновки**

У висліді аналізу отриманих результатів ми дійшли таких висновків.

Сучасна класифікація видів віддаленого консультування вимагає реорганізації і виділення асинхронного і синхронного видів телеконсультування. Наш алгоритм дозволяє швидко прийняти рішення про вибір найбільш доцільної телемедичної технології в певній клінічній ситуації. Розроблено показання до проведення клінічного телеконсультування.

Для клінічного телеконсультування доцільно використовувати БРС такої комплектації: персональний комп'ютер, цифрова фотокамера, комутований канал Інтернет, принтер.

У повсякденній клінічній практиці найдоцільніше використовувати асинхронні неформальні і формальні телеконсультації на основі Інтернет-технологій, і синхронні консультації за схемою "ICQ + e-mail".

Точність діагностики різних травм і захворювань за оцифрованими зображеннями сягає 88%. Ефективність використання рекомендацій віддалених консультантів становить 88,3%.

**Таблиця 4.** Структура питань, обговорюваних при телеконсультуванні

Питання	Кількість (абс.)
Установлення (уточнення) діагнозу	12
Тактика лікування	103
Методи дообстеження пацієнта	3
Особливості хірургічного втручання	17
Терміни оперативних втручань	5
Відновні заходи, профілактика ускладнень	2
Прогноз (відновлення функції, розвитку)	5
Місце і можливість проведення лікування	6
Клінічна оцінка проведеного лікування	6

#### **SUMMARY**

*Telemedicine in clinical practice:  
Personal experience*

*A.V. Vladzimirskyy, MD*

*JUMANA. 2004; 49(2/152):20-26*

**Key words:** *Telemedicine, teleconsultation, therapeutics, diagnostics.*

In January 2000 a Telemedicine Working Group was established at the Institute of Trau-

matology and Orthopedics in Donetsk, Ukraine, to ensure a global reach in tapping into medical talent for expert consultations. A special section on the "Telemedicine in Ukraine" website (<http://www.telemed.org.ua>) enables patients to seek a second opinion.

Through October 2003 a total of 168 synchronous and asynchronous (>90%) formal and informal bidirectional teleconsultations were carried out. The patient cohort consisted of 107 males and 61 females, ranging in age from 3 months to 80 years. 79.6% of the consultations dealt with traumatology and orthopedic problems, and 15.6% with issues in neurosurgery, oncology, rheumatology, cardiology, and teratology. Ophthalmology, endocrinology, plastic surgery, and STDs accounted for the remaining consultations. Patients seeking a second opinion initiated 8.3% of the teleconsultations.

Analysis of the results showed that 58.9% of the consultations were completed within 24 h, 20.9% in 2-3 days, 12.5% in 4-7 days, and 7.7% took more than a week. Diagnostic accuracy approached 88%. Recommended therapeutic approaches were utilized in 88.3% of the cases (in 5% they could not be implemented for lack of appropriate instrumentation.) Accordingly, teleconsultation was found to be a useful and efficient modality that fosters "best practices" and should be considered for wider integration into health care.

#### Література

1. Владимирский АВ, Клиническое телеконсультирование. Руководство для врачей, Севастополь: Вебер, 2003, 125 с.
2. Владимирський АВ, Лікування потерпілих із множинними і сполучними ушкодженнями на догоспітальному і госпітальному етапах з використанням телемедичних систем. Автореф...канд. мед. н. Вінниця, 2003, 20 с.
3. Владимирский АВ, Проблема формирования терминологии в телемедицине, *Арх. клин. эксп. Мед.* 2001; 10(1):108-112.
4. Владимирский АВ, Экономические аспекты использования телемедицины в практическом здравоохранении Украины, *Травма.* 2001; 2(2): 185-192.
5. Владимирський АВ, Дорохова ОТ, Етико-деонтологічні аспекти телемедицини, *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2001; 5(1): 8-11.
6. "Интермаг". Сервер отсроченных телеконсультаций. — <http://www.intermag.kiev.com.ua>. Доступ перевірено 5 січня 2004.
7. Казаков ВН, Климовицкий ВГ, Владимирский АВ, Телемедицина, Донецк: Типография ООО "Норд", 2002, 100 с.
8. Лесничев АГ, Панов АН, Герасименко ИН, и др. Опыт внедрения системы телемедицины в отдаленном районе Алтайского края. Современные проблемы информатизации. *Тез. докл. IV Международной электронной научной конференции.* Воронеж: Воронежский государственный педагогический университет, 1999. — С. 138.
9. Лях ЮЕ, Владимирский АВ, Введение в телемедицину. Серия: Очерки биологической и медицинской информатики. Донецк: ООО "Лебедь", 1999, 102 с.
10. Мионов СП, Эльчиан РА, Емелин ИВ, Практические вопросы телемедицины. Москва: ГНИВЦ МЦ Управления делами президента Российской Федерации, 2002, 180 с.
11. Столяр ВЛ, Атьков ОЮ, Четырехлетний опыт телемедицинских консультаций и телеобучения врачей на основе видеоконференцсвязи. Телемедицина и проблемы передачи изображений. — *Тез. докл. третьего ежегодного Московского международного симпозиума по телемедицине.* Москва: МАКС Пресс, 2000, с. 51-52.
12. Телемедицина в Украине. Монотематический специализированный сайт. — <http://www.telemed.org.ua>. Доступ перевірено 5 січня 2004.
13. Челноков АН, Кутепов СМ, Особенности подготовки изображений для телеконсультаций в ортопедии и травматологии. Телемедицина и проблемы передачи изображений. *Тез. докл. третьего ежегодного Московского международного симпозиума по телемедицине.* Москва: МАКС Пресс, 2000, с. 68-69.
14. Яценко ВП, Стратегия развития телемедицины. *Международная электронная научная конференция "Высокие технологии в медицине".* Донецк, 1999, с. 39-40.
15. Bergeron BP, Telepresence and the practice of medicine. Look for machines to assist you, not replace you. *Postgrad Med.* 1998; 103(4): 37-38, 41-42.
16. Demartines N, Mutter D, Vix M, et al. Assessment of telemedicine in surgical education and patient care. *Ann. Surg.* 2000; 231(2): 282-291.
17. Nerlich M, Kretschmer R, The Impact of Telemedicine on Health Care Management, Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington: IOS Press, 1999: 281 p.

Д-р Р. Грейгем, д-р Р. Рабертс, д-р Д. Остергаард та ін.\*

## Звіт про стан сімейної медицини у США\*\*

**Реферат.** Відтоді, як у кінці 60-х років сімейну медицину було визнано окремою спеціальністю у США, у медицині сталися значні інтелектуальні й організаційні зміни, особливо протягом 90-х років. Щоб обміркувати і розглянути роль сімейної медицини в системі охорони здоров'я США, у цій статті автори підсумовують розвиток сімейної медицини як спеціальності, оцінюють сучасний стан сімейної медицини у США та обговорюють проблеми, що постійно мають важливе значення для її розвитку.

### Вступ

У кінці 60-х років сімейну медицину у США було визнано окремою спеціальністю, і відтоді періодичні огляди спрямовували її розвиток у напрямку досягнення цілей цієї галузі медицини<sup>1-4</sup>. Враховуючи інтелектуальні та організаційні зміни, що сталися в 90-х роках, необхідно обговорити і повторно оцінити роль сімейної медицини в системі охорони здоров'я США. У цій статті ми оцінимо сучасний стан сімейної медицини та обговоримо деякі з її важливіших проблем.

### Передпосилки

Ухил до спеціалізації серед лікарів у США значно посилювався після Другої світової війни<sup>5</sup>. Відсоток лікарів, які вважали себе спеціалістами, швидко збільшився з 20,8% у 1938 році до 75,7% у 1970 році<sup>6,7</sup>. Водночас із збільшенням числа лікарів, які обмежували клінічний обсяг своєї медичної практики, відсоток лікарів, які вважали себе лікарями загальної практики, зменшився з 79,2% у 1938 році до 17,3% у 1970 році.<sup>6,7</sup>

На початку 60-х років було сформовано кілька дослідницьких груп для перегляду статусу лікарів загальної практики і вироблення рекомендацій для задоволення потреб суспільства в достатньому числі лікарів загальної практики в даній групі осіб. Найвідомішими з них були Національна комісія з питань громадських послуг охорони здоров'я, Комісія громадян з питання післядипломної медичної освіти і Спеціальний комітет з питань освіти в галузі сімейної медицини. Висліди праць цих груп відомі відповідно як звіт Фолсома, звіт Мілліса і звіт Вілларда<sup>8-10</sup>.

У цих звітах було викладено низку спостережень і рекомендацій, які вражали своєю узгодженістю<sup>11</sup>. Серед них основними були такі висновки: кожна особа повинен мати доступ до кваліфікованих лікарів, які лікуватимуть його цілісно, а не лише реагуватимуть на окремі захворювання чи порушення функцій певної системи органів; обсяг медичних послуг кожного такого лікаря повинен бути всеохоплюючим; повинен існувати постійний зв'язок між пацієнтом і лікарем; діапазон компетенції лікаря повинен бути достатньо широким для лікування всіх членів сім'ї; та що ця професія повинна вишколювати нових сімейних лікарів у найближчому

\* R. Graham, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD

\*\* JAMA. 2002;288(9):1097-1101

майбутньому. У звітах Мілліса і Вілларда було наведено певні особливості рекомендованої структури і суті таких програм вишколу лікарів.

У 1969 році, значною мірою у відповідь на рекомендації, викладені в цих звітах, і обґрунтованість їх даних, було засновано Оглядовий комітет з питань резидентури з сімейної медицини й сформовано Американську колегію сімейної медицини (АКСМ), а в 1970 році Американську академію лікарів загальної практики було перейменовано на Американську академію лікарів сімейної медицини.

У багатьох відношеннях поява сімейної медицини як 20-ї медичної спеціальності та першої визнаної з 1940 року було унікальним явищем. Інші спеціальності переважно створювались під впливом внутрішніх сил у медичній професії і мали на меті захист інтересів лікарів у формуванні галузей обмеженого клінічного спрямування. Натомість рух за створення спеціальності сімейної медицини виник з поєднання суспільних і професійних інтересів і кінцевою метою було збереження категорії лікарів з таким обсягом клінічного вміння, що дозволило б пацієнтові, а не хворобі, бути в центрі уваги<sup>12,13</sup>. Таке поєднання суспільної і професійної відповідальності мало значний вплив на подальший розвиток спеціальності.

### ***Розвиток спеціальності***

Новостворена спеціальність відразу зіткнулась з проблемою самовизначення. Незважаючи на те що бажана сфера діяльності і компетенції "нових" сімейних лікарів була предметом жвавого обговорення в літературних публікаціях у 50-х і 60-х роках<sup>14,15</sup>, не було згоди щодо певного визначеного стандарту. Однак після інтеграції даних цих публікацій і вислідів звіту груп Мілліса і Вілларда почала з'являтися певна згода щодо основних компетенцій і характерних ознак, які пізніше матимуть визначальне значення у

програмах вишколу і сертифікації. Центральним елементом цього визначення було те, що сучасні сімейні лікарі повинні виконувати такі функції:

1. Бути особистим лікарем пацієнта і забезпечувати йому доступ до системи охорони здоров'я.

2. Надавати комплекс діагностичних, профілактичних і загальномедичних послуг.

3. Нести постійну відповідальність за свого пацієнта, включно з необхідною координацією лікування і лікарськими скеруваннями.

4. Виконувати роботу таким чином, щоб відчувати і реагувати на проблеми і потреби громади.

5. Надавати медичні послуги відповідно до фізичних, емоційних і соціальних проблем пацієнтів у контексті сім'ї і громади.

Відображаючи чітку відмінність від домінуючої парадигми вузької медичної спеціалізації, що зосереджує увагу на прямому причинно-наслідковому зв'язку між етіологічним чинником і захворюванням<sup>16</sup>, сімейна медицина розглядає охорону здоров'я в її цілісності і використовує біопсихологічні моделі для пояснення дисфункції людського організму<sup>17</sup>. Сімейні лікарі відчувають себе відповідальними за загальний стан здоров'я окремих осіб, їхніх сімей і їхньої громади. Якщо традиційні медичні науки можуть допомогти в лікуванні окремої людини, інші знання, зокрема, теорія сімейних систем і епідеміології, були необхідними для розуміння здоров'я сім'ї і населення.

Програми практичного вишколу лікарів у резидентурі було розроблено з застосуванням широкого визначення сучасного сімейного лікаря як організаційного елемента. Незважаючи на те, що тоді вже існували кілька десятків прототипів програм резидентури для підготовки лікарів загальної практики і сімейних лікарів, їх усіх необхідно було узгодити з новими вимогами Оглядового комітету з питань резидентури з сімейної медицини.

Пізніше стало очевидним, що для цих нових програм практичної підготовки буде мати важливе значення оточення громадської лікарні. Враховуючи екологію системи охорони здоров'я<sup>18,19</sup>, основна маса клінічних установ, пов'язаних з сімейною медициною, перебувають за межами академічних центрів. Громадські лікарні мають сильну кадрову базу лікарів загальної практики і зобов'язання щодо надання медичних послуг своєму населенню. У висліді такого успішного поєднання інтересів понад 80% програм резидентури з сімейної медицини почалися в таких лікарнях. Унаслідок значного і стійкого збільшення зацікавленості студентів кількість програм резидентури з сімейної медицини зросла і стала найбільшою серед усіх інших спеціальностей у 2000 році — сьогодні 10 530 резидентів отримують вишкіл у 472 програмах в усіх 50 штатах США (рисунк).

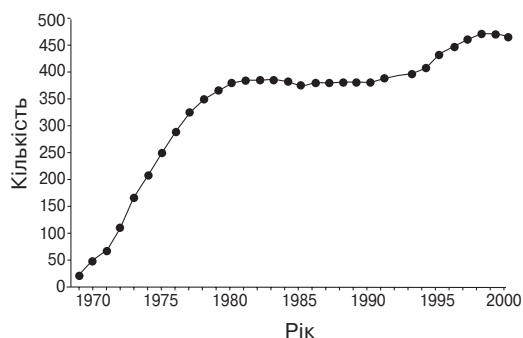
На початку 70-х років також почали розвиватися академічні програми з сімейної медицини у вищих медичних навчальних закладах у США. Академічні медичні центри були

менш сприятливим ґрунтом порівняно з громадськими лікарнями, і темпи відкриття факультетів сімейної медицини у вищих медичних навчальних закладах у США значно відставав від темпів розвитку програм резидентури з цієї спеціальності. Незважаючи на те що звіти Фолсома, Мілліса і Вілларда чітко обґрунтовували необхідність академічного розвитку спеціальності, професорсько-викладацький склад медичних шкіл виявив менше ентузіазму. Майже без винятків успішне відкриття академічного факультету в даній медичній школі було наслідком багатьох років досліджень, обговорення, лобювання і пошуку компромісів<sup>20</sup>.

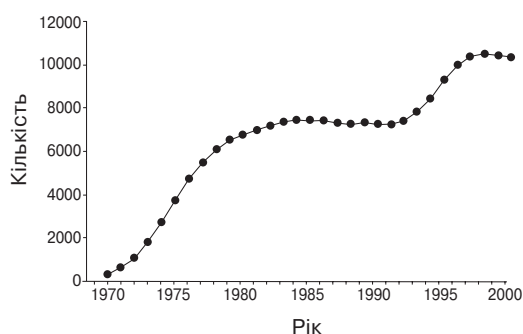
Однак до 2000 року було відкрито 113 повних факультетів і 2 відділення у вищих медичних навчальних закладах США, після чого залишилось лише 10 установ, у яких у переліку академічних підрозділів не було цієї спеціальності<sup>21</sup>.

Зобов'язання щодо налагодження наявності спеціальності в академічних установах стало важливим елементом. Дані з кінця 90-х років засвідчили, що в медичних школах з на-

**А.** Затверджені програми резидентури з сімейної медицини



**Б.** Резиденти з сімейної медицини



**Рисунк.** Кількість затверджених програм резидентури з сімейної медицини і резидентів, що проходять у них практичну підготовку, 1969-2000 рр.

Дані Американської академії сімейної медицини, Щорічного перепису резидентів, 1969-2000 рр. Немає даних про кількість резидентів з сімейної медицини до 1970 року, оскільки програми резидентури з сімейної медицини не були затверджені до 1969 року.

явністю повного факультету і обов'язковою клінічною ротацією медичних студентів на циклах з сімейної медицини в середньому 16,7% випускників розпочали навчання у програмах резидентури з сімейної медицини. У вузах без факультету або відділення сімейної медицини лише 1,94% випускників вирішили пройти практичну підготовку в резидентурі з сімейної медицини<sup>22</sup>.

Ключовим фактором у підготовці сімейних лікарів була підтримка з боку федерального уряду й урядів окремих штатів. Академічний розвиток інших спеціальностей залежав від навчальних стипендій і досліджень, фінансованих спеціальними програмами Національного інституту здоров'я. Однак сімейна медицина залежала від Статті VII федеральних вишкільних фондів і державних грантів штатів для відкриття і підтримки діяльності факультетів і програм резидентури з сімейної медицини<sup>23</sup>. Певну частину фінансування наукових досліджень у галузі сімейної медицини отримували від Агенції досліджень охорони здоров'я і якості.

Іншим важливим елементом у розвитку спеціальності було заснування АКСМ. На початку діяльності АКСМ відмовилась від стандартної практики інших колегій, утворених раніше, заявивши, що жоден лікар не отримує сертифікату "заднім числом". Мало того, від усіх кандидатів вимагали наявності 300 годин курсів підвищення кваліфікації кожні 6 років і, що ще важливіше, усі лікарі з сертифікатом АКСМ були змушені повторно скласти сертифікаційні іспити не рідше ніж раз на 7 років<sup>24</sup>. АКСМ зберегла ці критерії в силі. У 2000 році АКСМ мала у своєму реєстрі 60 612 лікарів з дійсними сертифікатами<sup>25</sup>, поступаючись за цим показником лише Американській колегії внутрішніх хвороб.

#### **Сучасний стан сімейної медицини**

Нині, після 30 років розвитку спеціальності, практикуючі сімейні лікарі відіграють важ-

ливу роль у системі охорони здоров'я США. З статистичної точки зору, вони є представниками модної медичної професії у США і щодня лікують значно більше пацієнтів, ніж лікарі будь-якої іншої спеціальності<sup>26</sup>. У 2000 році на сімейних лікарів і лікарів загальної практики припадало близько 199 мільйонів з 822 мільйонів візитів пацієнтів до лікаря. На загальних інтерністів і педіатрів припадало відповідно 126 і 104 мільйони візитів.<sup>27</sup>

У 2000 році серед 71 156 практикуючих сімейних лікарів було близько 28,5% жінок<sup>28</sup>. Ця частка збільшиться в недалекому майбутньому, оскільки 46,5% нинішніх резидентів з сімейної медицини становлять жінки<sup>29</sup>. Стиль роботи сімейних лікарів показав поступовий поступ у напрямку більших груп за останнє десятиріччя. Менше 15% недавніх випускників обрали індивідуальну або парну практику, натомість 53,8% приєдналися до сімейних або багатодисциплінарних медичних груп<sup>30</sup>.

Перелік клінічних станів, які належать до компетенції сімейних лікарів, є надзвичайно великим. У таблиці наведено 20 найпоширеніших причин звернення пацієнтів до сімейних лікарів<sup>27</sup>. Сімейні лікарі переважно самостійно лікують медичні стани, які стали причиною звернення, і лише 6,3% усіх візитів потребують подальшого скерування до інших спеціалістів.<sup>27</sup>

Мало того, найновіші дані Панелі дослідження медичних витрат виявили, що 62% пацієнтів, які відповіли, що мають особистого лікаря, вважали ним свого сімейного лікаря. На другому місці за частотою були терапевти (16%)<sup>31</sup>. Серед пацієнтів із важкими хронічними захворюваннями, які мали особистого лікаря, частка згадування сімейного лікаря як надавача медичних послуг становила 62% при тривожних станах/депресії, 60% при злоякісних пухлинах, 67% при діабеті, 56% при захворюваннях серця і 63% при гіпертензії.

Модель сімейної медицини також проявила високу здатність до пристосування у

різних географічних теренах. Розселення сімейних лікарів по всій країні прямо відповідає розселенню населення США<sup>32</sup>. Наприклад, станом на 1995 рік близько 20% громадян США проживали в округах без великих міст, що відповідало розподілу 21% випускників резидентур у такі округи<sup>33</sup>. Ступінь надання населенню широкого доступу до охорони здоров'я сімейними лікарями засвідчується аналізом, згідно з яким при вилученні з системи охорони здоров'я всіх сімейних лікарів, то тоді 58% усіх округів США стали б теренами з нестачею первинних ме-

дичних працівників. З іншого боку, якщо б подібним чином вилучити з системи охорони здоров'я всіх терапевтів, педіатрів і акушерів-гінекологів, то менше 8% округів США стали б теренами з нестачею первинних медичних працівників<sup>14</sup>.

Розуміння того, що сімейна медицина стане широкою спеціальністю і сімейні лікарі будуть компетентними в наданні комплексної допомоги пацієнтам, великою мірою вже стало реальністю. Практикуючі сімейні лікарі зустрічаються з пацієнтами, які мають різні недиференційовані проблеми (наприклад, із пацієнтами з симптомами або скаргами без попередньо встановленого діагнозу)<sup>35</sup>. Майже 40% причин усіх візитів до сімейного лікаря перебувають за межами 25 найпоширеніших діагностичних груп, що є відображенням широкої сфери діяльності сімейної медицини<sup>36</sup>.

Діяльність сімейних лікарів і лікарів загальної практики дуже корисна для всього населення<sup>37</sup>. Наприклад, у країнах з відносно великою часткою лікарів первинної ланки спостерігають відносно високу частоту раннього виявлення і ймовірного вилікування раку грудної залози і товстої кишки<sup>38,39</sup>. Висліди багатонаціональних порівнянь свідчать, що країни з найліпшими показниками діяльності системи охорони здоров'я (середня тривалість життя, смертність новонароджених та ін.) і високим рівнем задоволення пацієнтів мають найвищий відсоток сімейних лікарів<sup>40</sup>. Лише соціально-економічний статус є сильнішим прогностичним фактором стану здоров'я людини порівняно з рівнем доступу до сімейного лікаря<sup>41</sup>.

Клінічна ефективність моделі сімейної медицини пов'язана з її економічною ефективністю. Дослідження, здійснені протягом останнього десятиліття, засвідчили, що сімейним лікарям вдається досягти однакових або ліпших результатів при нижчих затратах на одного пацієнта порівняно з іншими ліка-

**Таблиця.** Розподіл кількості візитів до сімейних лікарів за 20-ма найпоширенішими причинами звернень\*

Основна причина звернення	Кількість візитів, у тисячах
Загальний медичний огляд	19185
Симптоми, пов'язані з горлом	9251
Кашель	7899
Контрольний візит, без уточнень	5364
Медикаменти (певні, а також неуточнені їх види)	4723
Симптоми, пов'язані зі спиною	4615
Зараження вуха або біль у вусі	3998
Біль у животі чи шлунку, коліка або спазми	3952
Гіпертензія	3882
Висипка	3763
Болі голови	3608
Медичний огляд для працевлаштування чи навчання	3599
Вимірювання артеріального тиску	3512
Висліди певних аналізів	3462
Застуда, інфекції верхніх дихальних шляхів (нежить)	3178
Цукровий діабет	3005
Проблеми з приносними пазухами	2691
Стенокардія і споріднені симптоми	2506
Головокружіння	2467
Закупорка носових ходів	2367
Всього	97027

\* Дані Департаменту здоров'я і медичних послуг США, Служби громадського здоров'я, Центрів контролю захворювань і запобігання недугам, Національного центру статистики здоров'я, 2000 рік.



рями первинної ланки, незважаючи на наявність у них більшої кількості пацієнтів з розмаїтнішими проблемами<sup>42-44</sup>.

### **Сучасні проблеми**

Наведений вище в тексті підсумок сучасного стану не означає, що сімейна медицина входить у четверте десятиліття свого існування без проблем. Сімейним лікарям, як і всім іншим лікарям у США, доводиться працювати у системі охорони здоров'я, яка стає дедалі більше роздробленою щодо лікування, фінансування та організаційної структури. На тлі такого загального безладу в системі охорони здоров'я США на шляху сімейної медицини стоять деякі унікальні перешкоди. Найважливішими серед них є такі:

1. Центральні принципи сімейної медицини (комплексність, координованість, цілісність і зосередження на інтересах пацієнта) часто конфліктують зі суттєво фрагментованою системою надання послуг у сучасній системі охорони здоров'я. Деякі пацієнти і платники віддають більшу перевагу епізодичним медичним втручанням без постійного контакту з надавачем медичних послуг порівняно з моделлю роботи сімейних лікарів, що базується на постійному зв'язку з пацієнтом і дає змогу здійснювати лікування в ширшому обсязі і з вищою економічною ефективністю.

2. Багато академічних медичних центрів продовжують перешкоджати розвитку сімейної медицини і системи первинної допомоги. У більшості медичних шкіл віддають перевагу вузько спеціалізованій моделі медичних дисциплін. За своєю суттю і в щоденній дійсності сімейна медицина є абсолютною протилежністю цим середовищам і студентам-медикам доводиться стикатись зі значним опором у відповідь на їх зацікавленість у виборі спеціальності сімейного лікаря.

3. Діапазон клінічних послуг сімейних лікарів може зазнавати змін залежно від стану медичного ринку, принципів відшкодування

фінансових затрат і рішень щодо стилю життя окремих лікарів. Такий широкий діапазон компетенції і послуг, що було сильною стороною спеціальності протягом останніх 30 років, нині є предметом повторної оцінки. Наприклад, деякі сімейні лікарі вирішують стати клініцистами і внаслідок чого їх консультативний прийом обмежується або взагалі припиняється<sup>45</sup>. Тривають пошуки нової рівноваги між потребами пацієнта в доступі до медичної опіки і її постійністю та потребами лікарів у раціональній і стабільній формі медичної практики.

4. Широка сфера клінічних інтересів сімейної медицини і високий ступінь задоволення пацієнтів створили привабливий ринок для медичних працівників інших спеціальностей. У медичних колах модель роботи терапевт/педіатр інколи вважають аналогом сімейної медицини в містах, а деякі академічні провідники в галузі медсестринства вважають, що практикуюча медсестра у своїй роботі в галузі охорони здоров'я може отримати такі ж висліди, що й лікар<sup>46</sup>. Багато медичних працівників можуть надавати і справді надають вибрані первинні медичні послуги, і деякі дослідження засвідчують успішні висліди<sup>47-49</sup>. Однак у жодному з них не було продемонстровано аналогічного обсягу послуг і ліпшої економічної ефективності первинної допомоги порівняно з сімейною медициною.

5. Система регульованої медицини має потенціал ліпшої координації й ефективності лікування внаслідок її спрямованості на первинну допомогу і профілактичні заходи. Первинну допомогу завжди вважали основною причиною успіху системи регульованої медичної допомоги. Однак, погоня компаній регульованої медицини за короткотерміновими прибутками і їхнє намагання консолидувати ринок розірвали давно налагоджені зв'язки багатьох пацієнтів з їхніми лікарями первинної ланки, які відступили внаслідок натиску на них і змінили

свою роль захисника на роль сторожа. Однак навіть у схемах страхування з правом вільного вибору лікаря понад 95% пацієнтів воліють консультиватися у свого лікаря первинної ланки<sup>50</sup>.

6. Наукові дослідження в галузі сімейної медицини залишаються сферою недовикористаних можливостей. Недавні ініціативи у спеціальності продемонстрували широкий спектр зацікавлень у цій галузі, однак брак досвідчених дослідників і відносно низький рівень фінансової підтримки з боку федеральних та добровільних джерел є причинами обмеженого росту. Важливі питання, пов'язані з середовищем системи охорони здоров'я і ефективністю певних терапевтичних стратегій, очевидно, добре підходять для популяції і практичної парадигми збору даних, характерних для сімейної медицини. Продовження розвитку можливостей у цій галузі вважають важливим пріоритетом спеціальності.

7. Зацікавленість медичних студентів у кар'єрі сімейного лікаря хвилеподібно змінювалась протягом останніх трьох десятиліть. Після стійкого зростання в 70-х роках відсоток став загалом стабільним у межах від 10% до 12% випускників у 80-х роках. На початку і в середині 90-х років спостерігали другий період швидкого росту з найвищим показником 17% у 1996 році, після чого відбулося повільне зниження протягом наступних років<sup>51,52</sup>. Постійна привабливість спеціальності для наступних поколінь матиме критичне значення для виживання дисципліни.

8. Загалом медична професія стане об'єктом уважного спостереження щодо проблем якості медичних послуг і медичних помилок. Оскільки щодня найбільша кількість консультацій пацієнтів відбувається в кабінетах сімейних лікарів, центральним обов'язком спеціальності стане розроблення цілісних, правомірних і відкритих для громадськості методів оцінки клінічної якості та безпеки послуг, які надаються.

### **Висновки**

У середині 60-х років незвичайна збіг громадських і професійних інтересів створила середовище, з якого виникла сучасна спеціальність сімейної медицини. Усвідомлюючи потребу відновлення практики громадських лікарів з широкою клінічною компетенцією, автори звітів Фолсом, Мілліс і Віллард, разом із поколінням провідників загальної медичної практики розробили обґрунтування і критерії нової медичної спеціальності. Велику частку їх положень було реалізовано через тридцять років.

Нині сімейна медицина є важливою медичною спеціальністю в системі охорони здоров'я США. За кількістю спеціалістів сімейні лікарі посідають друге місце після терапевтів, вони добре розселені географічно, щодня консультиують більше пацієнтів, ніж представники будь-якої іншої спеціальності, а їх практика характеризується значною економічною ефективністю та високим ступенем задоволення пацієнтів. Це не означає, що спеціальність позбавлена проблем. Дехто в системі охорони здоров'я недооцінює її цілісність і безперервність. Сімейні лікарі, які в щоденній роботі стикаються з проблемами регульованої системи надання медичної допомоги, конкуренцією на ринку і пацієнтами, які не завжди поділяють точку зору щодо профілактики і збереження здоров'я, можуть інколи сумніватись у тому, що вони йдуть шляхом, прокладеним засновниками спеціальності. Однак навіть порівняно недавно, у 1996 році, Інститут медицини запропонував оновлене визначення первинної медичної допомоги і бажаної моделі функціонування: "...Надання інтегрованих доступних медичних послуг клініцистами, які несуть відповідальність за задоволення значної більшості особистих медичних потреб, розвиток стійкого партнерства з пацієнтами і діють у контексті сім'ї і суспільства"<sup>23</sup>. Через тридцять років після рекомендацій, викладених у звітах Фолсома, Мілліса і Віллар-

да, визначення Інституту медицини є схваленням їхніх положень і влучним описом основних цінностей і характеристик сімейної медицини.

### SUMMARY

#### *Family Practice in the United States: A Status Report*

R. Graham MD, R.G. Roberts, MD,  
D.J. Ostergaard, MD, et al.

JUMANA. 2004; 49(2/152): 26-34

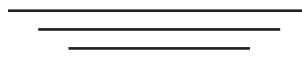
Since family practice was first recognized as a specialty in the late 1960s, considerable intellectual and organizational change has occurred in medicine, especially during the 1990s. To reflect on and reconsider the role of family practice in US health care, this article reviews the development of family practice as a specialty, provides a current assessment of the status of family medicine in the United States, and comments on issues that are of ongoing importance to family practice.

### Література

- Willard WR, Ruhe CH. The challenge of family practice reconsidered. *JAMA*. 1972; 2-10:454-458.
- Geyman JP. Family practice in evolution: progress, problems and projections. *N Engl J Med*. 1978; 298: 593-601.
- The future of family practice: implications of the changing environment of medicine. *JAMA*. 1988; 260: 1272-1279.
- Stephens GG. Our 20th anniversary year: remembering the Willard Report. *J Am Board Fam Pract* 1989; 2:288-290.
- Stevens R. *American Medicine and the Public Interest* Updated ed. Berkeley: University of California Press; 1998.
- Percentage of physicians in general practice and limited specialties by geographic divisions. In: *Factual Data on Medical Economics*. Chicago, IH: American Medical Association; 1939.
- Haug JN. Federal and nonfederal physicians in United States and possessions by specialty and activity, December 31, 1970. In: Haug JN, Roback GA, Martin BC. *Distribution of Physicians in the United States. 1970; Regional, State, County, Metropolitan Areas*. Chicago, Ill: American Medical Association; 1971.
- National Commission on Community Health Services. *Health Is a Community Affair*. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1966; 26.
- Citizens Commission on Graduate Medical Education. *The Graduate Education of Physicians*. Chicago, Ill: American Medical Association; 1966.
- Ad Hoc Committee on Education for Family Practice. *Meeting the Challenge of Family Practice*. Chicago, Ill: American Medical Association; 1966.
- Christalds NA. The similarity and frequency of proposals to reform US medical education: constant concerns. *JAMA*. 1995; 274:706-711.
- Stephens GG. *The Intellectual Basis of Family Practice*. Tucson, Ariz: Winter Publishing; 1982.
- Carmichael LP. The family in medicine, process or entity? ; *Fam Pract* 1976; 3:562-563.
- Curry HB. The family as our patient. *J Fam Pract* 1974; 1:70-71.
- Ransom DC. The evolution from an individual to a family approach. In: Heno S, Grose NP, eds. *Principles of Family Systems in Family Medicine*. New York, NY: Brunner/Mazel; 1985; 5-23.
- MacWhinney IR. Family medicine in perspective. *N Engl J Med*. 1975; 293:176-181.
- Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 1977; 196:129-136.
- White KL, Williams TF, Greenberg BC. The ecology of medical care. *N Engl J Med*. 1961; 65:885-892.
- Green LA, Fryer GE Jr, Yawn BP, et al. The ecology of medical care revisited. *N Engl J Med*. 2001; 334:2021-2025.
- Pellegrino ED. The academic viability of family medicine: a triad of challenges. *JAMA*. 1978; 240:132-135.
- Activity in Family Medicine at the 125 US Medical Schools and n Geographically Separated Campuses*. Leawood, Kan: American Academy of Family Physicians; January 2001. AAFP Reprint No. 164.
- Pugno PA, Schmittiing CT, McPherson DS, Kahn NB Jr. Entry of US medical school graduates into family practice residencies. *Fam Med*. 2000; 32:534-542.
- Donaldson MS, Yordy KD, Lohr KN, Vanselow NA, eds. *Primary Care: America's Health in a New Era*. Washington, DC: National Academy Press; 1996.
- Adams DP. *American Board of Family Practice: A History*. Lexington, Ky: American Board of Family Practice; 1999.
- American Board of Family Practice. Diplomate statistics. Available at: <http://www.abfp.org/stats.htm>. Accessed May 31, 2001.
- Rosenblatt RA, Chercin DC, Schneeweiss R, Hart LG. The content of ambulatory medical care in the United States. *N Engl J Med*. 1983; 09:892-897.
- Ambulatory Health Care Data: National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS)*. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics, US Public Health Service; 2002. Available at <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/ahcd/ahcd1.htm>. Accessibility verified July 29, 2002.
- Pasko T, Seidman B, Birkhead S. *Physician Characteristics and Distribution in the US*. Chicago, Ill: American Medical Association; 2001.
- Number and Percentage of Women in FP Residency Programs*. Leawood, Kan: American Academy of Family Physicians; 2000. AAFP Reprint No. 150-E.
- Report on Survey of 2000 Graduating Family Practice Residents*. Leawood, Kan: American Academy of Family Physicians; 2000. Reprint No 155-Z.
- Fryer G, Dovey S, Green L. The importance of having a

- usual source of health care. *Am Fam Physician*. 2000; 62:477.
32. *Facts About Family Practice, 2000*. Leawood, Kan: American Academy of Family Physicians; 2000; 8-9.
  33. *Area Resource File*. Rockville, Md: Health Resources and Services Administration, US Dept of Health and Human Services; 2000.
  34. Fryer GE, Green LA, Dovey SM, Phillips RI Jr. The United States relies on family physicians unlike any other specialty. *Am Fam Physician*. 2001; 63:1669.
  35. Stange KC, Jaen CR, Flocke SA, et al. The value of a family physician. *Fam Pract* 1998; 46:363-368.
  36. Stange KC, Zyzanski SJ, Jaen CR, et al. Illuminating the black box: a description of 4454 patient visits to 138 family physicians. *J Fam Pract* 1998; 46:377-389.
  37. Starfield B. *Primary Care: Concept Evaluation, and Policy*. New York, Ill: Oxford University Press; 1992.
  38. Ferrante JM, Gonzalez EC, Pal N, Roetzheim RG. Effects of physician supply on early detection of breast cancer. *J Am Board Fam Pract* 2000; 13:408-414.
  39. Roetzheim RG, Conzatec EC, Ramirez A, et al. Primary care physician supply and colorectal cancer. *J Fam Pract* 2001; 50:1027-1031.
  40. Starfield B. Primary care and health: a cross-national comparison. *JAMA*. 1991; 256:2268-2271.
  41. Shi L, Starfield B, Kennedy B, Kawachi I. Income inequality, primary care, and health indicators. *J Fam Pract* 1999; 48:275-284.
  42. Greenfield S, Nelson EC, Zubknff M, et al. Variations in resource utilization among medical specialties and systems of care. *JAMA*. 1992; 257:1624-1630.
  43. Bowman MA. The quality of care provided by family physicians. *J Fam Pract* 1939; 23:346-355.
  44. Mark DH, Gottlieb MS, Zeilner BB, et al. Medicare costs in urban areas and the supply of primary care physicians. *J Fam Pract* 1996; 43:33-39.
  45. Undenauer PK, Pantilat SZ, Kate FP, Wachter RM. Hospitalists and the practice of inpatient medicine. *Ann Intern Med*. 1999; 130:343-349.
  46. Munding MO, Kane RL, Lenz ER, et al. Primary care outcomes in patients treated by nurse practitioners or physicians. *JAMA*. 2000; 283:S9-63.
  47. Majumdar SR, Inui TS, Curwte JH, et al. Influence of physician specialty on adoption and relinquishment of calcium channel blockers and other treatments for myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2001; 16:351-359.
  48. Rhee SO, Luke RD, Lyons TF, Payne BC. Domain of practice and the quality of physician performance. *Med Care*. 1981; 19:14-23
  49. Rosenblatt RA. Specialists or generalists: on whom shall we base the American health care system? *JAMA*. 1992; 267:1665-1666.
  50. Forrest CB, Weiner JP, Fowles J, et al. Self-referral in point-of-service health plans. *JAMA*. 2001; 285:2223-2231.
  51. *Cumulative Results of Annual Surveys of Family Practice Residency Programs as of July 1st of Each Year (1973-2000)*. Leawood, Kan: American Academy of Family Physicians; 2000. AAFP Reprint No. 151.
  52. Pugno PA, McPherson DS, Schmittling CT, Kahn NB Jr. Results of the 2000 National Resident Matching Program: family practice. *Fam Med*. 2000; 32:543-550.

**Translated and published with the permission of the Journal of American Medical Association (JAMA).  
Copyright © 2002, American Medical Association (AMA).**



## Папір чи екран, рідна мова чи англійська: що ліпше? Рандомізоване дослідження

**Суть.** Порівняння здатності сімейних лікарів засвоювати інформацію при читанні оглядової статті з паперу та з екрана комп'ютера рідною мовою або англійською.

**Методи.** Рандомізоване дослідження серед 114 скандинавських сімейних лікарів, від яких вимагали прочитати оглядову статтю з жовтневого або листопадового номера журналу *Journal of Trauma* за 2000 рік протягом 10 хвилин з паперу англійською мовою, з екрана комп'ютера англійською мовою, з паперу рідною мовою або з екрана комп'ютера рідною мовою. Для оцінки засвоєння змісту вони відразу після читання заповнювали анкету з 6-ма відкритими питаннями на тему 13-ти ключових фактів з оглядової статті. Сумарний показник оцінювали за шкалою від 0 (жодної правильної відповіді) до 13 пунктів (правильні відповіді на всі питання).

**Висліди.** Не спостерігали значної різниці між читачами паперової і комп'ютерної версій з медіаною (міжквартирний діапазон [МЧД]) відповідно на рівні 4 (2-6) і 4 (2-5) ( $p = 0,97$ ). Лікарі, які читали рідною мовою, продемонстрували значно вищий сумарний показник порівняно з лікарями, які читали англійською мовою з медіаною (МЧД) 4 (3-6) порівняно з 3 (2-4) ( $p = 0,01$ ).

**Висновок.** Носій інформації (папір або екран комп'ютера) не має впливу на здатність сімейних лікарів засвоювати медичну інформацію. Лікарі найліпше засвоювали матеріал при читанні рідною мовою.

Для останніх подій у галузі видання літератури на медичні теми характерні дві риси — нахил до публікування інформації англійською мовою<sup>1</sup> і широке застосування глобальної комп'ютерної мережі Інтернет. Виникло занепокоєння долею національних і паперових журналів<sup>2-4</sup>. Однак не було спроб порівняти ефект читання одного й того ж медичного тексту в різних його формах і різними мовами. Метою цього дослідження було оцінити вплив носія інформації (папір або екран комп'ютера) чи мови (англійська чи рідна мова) на здатність скандинавських сімейних лікарів засвоювати інформацію з оглядової статті.

### Методи

Для дослідження було обрано оглядову статтю з журналу *Journal of Trauma*<sup>5</sup> на тему

\* P. Gulbrandsen, MD, Center for Health Services Research, Nordbyhagen, Norway.

\*\* JAMA. 2002;288(21):2851-2853

лікування легких та помірних травм голови. Було також сформовано анкету з 6 відкритих запитань щодо 13-ти ключових фактів, наведених у статті. Висліди оцінювали за шкалою від 0 (жодної правильної відповіді) до 13 пунктів (правильні відповіді на всі запитання). Враховуючи різницю між середніми величинами у 2 пункти, рівень достовірності 0,05, силу 80% і обчислене приблизно СВ на рівні 3, нам для аналізу була потрібна вибірка з 96 лікарів (по 48 лікарів у кожній групі). Крім того, в анкету були включені запитання про частоту чи воліють читати з паперу чи з екрана комп'ютера, а також щодо читання рідною мовою чи англійською, які оцінювали за 5-бальною шкалою Лікерта. Також занотовували рік народження, стать і національність лікаря.

Було перекладено оглядову статтю трьома скандинавськими мовами. Паперову і електронну версію підготовлено за одним зразком, унаслідок чого статті мали однако-

вий вигляд у версіях англійською і рідною мовами в кожній країні відповідно до звичайного їх вигляду в національному медичному журналі (наприклад, паперова та електронна версія статті [англійською і данською мовами] у Данії були змакетовані аналогічно до паперовій чи електронній версіям журналу Данської медичної асоціації [*Journal of the Danish Medical Association*]). Ми застосовували наколінні комп'ютери з 13-дюймовою (33 см) діагоналлю рідкокристалічного дисплея (LCD) та електронні версії статті у форматі *pdf* у Данії та 17-дюймові дисплеї (43 см) й електронні версії статті у форматі *html* у Норвегії і Швеції.

Сімейних лікарів запрошували до участі в дослідженні на перервах під час щорічного з'їзду національних товариств сімейної медицини в жовтні чи листопаді 2000 року. Усіх 122-х лікарів, які погодилися взяти участь у дослідженні, поінформували про його мету. Вісім лікарів після отримання такої інформації відмовилися брати участь, решта 114 було залучено в дослідження.

Шляхом витягування з коробки непрозорих заклеєних конвертів учасників рандомізовано розподілили на 4 групи: читання рідною мовою з паперу або екрану комп'ютера й англійською мовою з паперу або екрану комп'ютера. Кожному учаснику давали рівно 10 хвилин для прочитання статті. Відразу після цього учасники заповнювали анкети. Ми застосовували подвійний *U* тест Манна-Вітні (Вількоксона) для порівняння вислідів у групах. Для аналізу використовували статистичне програмне забезпечення SPSS 10,0 (фірми SPSS Inc., Чикаго, ІЛ, США).

### Висліди

Зі 114 учасників двоє не були скандинавськими лікарями і 1 лікар не заповнив анкети, унаслідок чого в дослідженні залишилось 111 лікарів (32 з Данії, 36 з Норвегії і 43 з Швеції). Їх розподіл за віком, статтю, національністю і звичками читання наведено в таблиці 1.

У таблиці 2 наведено основні результати. Ми не виявили значної різниці у здатності засвоювати інформацію між групами читання статті з паперу чи екрана комп'ютера (міжчетвертинний діапазон [МЧД]) відповідно на рівні 4 (2-6) і 4 (2-5) ( $p = 0,97$ ). Лікарі, які читали статтю рідною мовою, мали кращі висліди порівняно з тими, які читали її англійською (медіана (МЧД) 4 [3-6] порівняно з 3 [2-4]) ( $p = 0,01$ ). Тенденцію до ліпших результатів при читанні рідною мовою спостерігали в усіх підгрупах.

Лікарі віком до 40 років мали кращі висліди порівняно з лікарями віком понад 40 років (медіана (МЧД) 6 [3,75-8] порівняно з 3 [2-5]) ( $p = 0,001$ ). Показник був вищим у лікарів-чоловіків порівняно з жінками (медіана (МЧД) 4 [3-6] порівняно з 3 [1,5-5]) ( $p = 0,05$ ).

**Таблиця 1.** Характерні ознаки досліджуваної групи лікарів (N = 111)

Ознака	Кількість (%)
Чоловіки	66 (59)
Жінки	45 (41)
Вік, років	
< 40	18 (16)
40-49	44 (40)
≥ 50	49 (44)
Данці	32 (29)
Норвежці	36 (32)
Шведи	43 (39)
Читають статті мінімум раз на тиждень*	
З паперу	97 (91)
З екрана комп'ютера	39 (36)
Рідною мовою	97 (88)
Англійською мовою	46 (42)
Віддають перевагу†	
Паперовим версіям	86 (78)
Електронним версіям	16 (15)
Рідній мові	85 (77)
Англійській мові	15 (14)

\*Деякі лікарі не відповідали на всі запитання.

†Одинадцять лікарів не вказали своїх переваг щодо мови і дев'ять — щодо носія інформації.

**Таблиця 2.** Показники медіани і міжквартирні діапазони (МЧД) (від 0 до 13) після читання оглядової статті протягом 10 хвилин

Ознака	Англійською мовою на папері		Англійською мовою на екрані		Рідною мовою на папері		Рідною мовою на екрані		Всього	
	К-сть	Медіана (МЧД)	К-сть	Медіана (МЧД)	К-сть	Медіана (МЧД)	К-сть	Медіана (МЧД)	К-сть	Медіана (МЧД)
Чоловіки	16	4 (2-4,75)	17	4 (2,5-5,5)	16	6 (3-7)	17	4 (3-4,5)	66	4 (3-6)
Жінки	12	2 (1-3,75)	9	2 (1-4)	13	5 (2-6)	11	4 (3-6)	45	3 (1,5-5)*
Вік, років										
< 40	2	5,5 (3-) <sup>†</sup>	5	5 (2,5-7,5)	8	6 (3,5-8)	3	7 (5-) <sup>†</sup>	18	6 (3,75-8) <sup>‡</sup>
40-49	14	2 (1-4)	13	3 (2-4,5)	9	5 (2-6)	8	4 (2,25-4,75)	44	3 (2-5)
≥ 50	12	4 (2,25-4,75)	8	3 (1,25-4)	12	3 (2-6)	17	4 (3-4,5)	49	4 (2-4)
Данці	8	3,5 (1,25-5,5)	8	2,5 (1,25-3,75)	8	5,5 (2,5-6)	8	2,5 (2-4)	32	3 (2-4,75)
Норвеги	10	2,5 (2-4,5)	7	4 (3-6)	10	6 (2,75-7,25)	9	4 (3,5-6)	36	4 (3-6)
Шведи	10	3 (1-4,25)	11	3 (1-5)	11	3 (2-6)	11	4 (3-6)	43	4 (2-5)
Всього <sup>§</sup>	28	3 (2-4)	26	3 (2-4,25)	29	5 (2-6)	28	4 (3-5)	111	4 (2-5)

\*P = 0,05 для різниці між усіма чоловіками і жінками. <sup>†</sup>Через малу кількість відповідей повний МЧД з'ясувати не вдалося. <sup>‡</sup>P = 0,001 для різниці між лікарями віком до 40 років і 40 років і понад. <sup>§</sup>P = 0,01 для різниці між англійською і рідною мовою в усьому ряді.

### Зауваження

Ми свідомо обрали оглядову статтю і короткий час для ознайомлення з нею, оскільки побутує думка, що паперові статті переглянути легше, ніж статті на екрані комп'ютера. Єдиним свідченням того, що паперові статті легше читати порівняно з електронними, були спостереження у групі лікарів із Данії. Якість дисплея комп'ютера і формат тексту можуть бути поясненням цієї різниці, оскільки в Данії ми застосовували формат *pdf* у наколінних комп'ютерах. Читання з екрана комп'ютера порівняно з читанням з паперу, очевидно, не має впливу на здатність до засвоєння інформації.

Велика частка лікарів повідомили, що вони читають медичні матеріали англійською мовою мінімум раз на тиждень. Однак ми з'ясували, що при читанні рідною мовою засвоюється більше медичної інформації порівняно з читанням англійською мовою. Медіана різниці за нашою шкалою свідчить про 25-відсоткову різницю у засвоєнні інформації, що має велике практичне значення. Публікація наукового матеріалу рідною мовою читачів має значні переваги.

Нам не вдалося знайти в літературі свідчень на підтримку різниці між статтями<sup>6,7</sup>. Можливо, що тематика цієї оглядової статті більше зацікавила чоловіків, ніж жінок. При оцінці здатності до засвоєння інформації слід враховувати відповідність матеріалу для читача.

Лікарі, які відвідують національні з'їзди, переважно читають частіше і ліпше володіють англійською мовою. Різниця між читанням рідною та англійською мовами могла би бути ще значнішою в більш репрезентативній групі сімейних лікарів.

### SUMMARY

*Paper or Screen, Mother Tongue or English: Which Is Better? A Randomized Trial*

*P. Gulbrandsen, MD, T. V. Schroeder, MD, J. Milerad, MD, et al.*

*JUMANA. 2004; 49(2/152): 35-38*

**Context:** To compare family physicians' ability to retain information when reading a

review article on paper vs on screen, and in their mother tongue vs in English.

**Methods:** Randomized trial of 114 Scandinavian family physicians who read a review article in October or November 2000 from the *Journal of Trauma* for 10 minutes either on paper and in English, on screen and in English, on paper in their mother tongue, or on screen in their mother tongue. To assess comprehension, they immediately completed a questionnaire with 6 open questions about 13 key facts from the review article. Sum score was on a scale from 0 (no correct answers) to 13 points (all questions answered correctly).

**Results:** There was no significant difference between readers of paper vs screen versions, with a median (interquartile range [IQR]) of 4 (2-6) vs 4 (2-5), respectively ( $P = .97$ ). Physicians who read in their mother tongue scored significantly higher than those who read in English, with a median (IQR) of 4 (3-6) vs 3 (2-4) ( $P = .01$ ).

**Conclusion:** The medium (paper vs screen) did not influence the ability of family

physicians to retain medical information. They best retained medical information when reading in their mother tongue.

### **Література**

1. Sousa Escandon MA, Gonzalez Guitian C, Gonzalez Fernandez MM. Which language will Medline speak in the next millennium [in Spanish]? *Arch Esp Urol*. 2000; 53:93-99.
2. Nylenna M, Hagve T-A. Small journals and non-English language journals. In: Godlee F, Jefferson T, eds. *Peer Review in the Health Sciences*. London, England: BMJ Books; 1999.
3. Beller FK. The future of German language in science [in German]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*. 2000; 40: 50-54.
4. Delamothe T, Smith R. Pub Med Central: creating an Aladdin's cave of ideas. *BMJ*. 2001; 322:1-2.
5. Ingebrigtsen T, Romner B, Kock-Jensen C. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild, and moderate head injuries. *J Trauma*. 2000; 48:760-766.
6. Richardson JTE. Gender differences in imagery, cognition, and memory. In: Logie RH, Denis M, eds. *Mental Images in Human Cognition*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 1991;271-303.
7. Hyde JS, McKinley NM. Gender differences in cognition; results from meta-analyses. In: Caplan PJ. *Gender Differences in Human Cognition*. New York, NY: Oxford University Press; 1997;30-51.

**Translated and published with the permission of the Journal of American Medical Association (JAMA).  
Copyright © 2002, American Medical Association (AMA).**



## Обізнаність уцілілих дорослих з діагнозом і лікуванням дитячого раку в минулому: проект вивчення уцілілих від дитячого раку\*\*

**Вступ.** Дорослі особи, які пережили рак у дитинстві, мають підвищений ризик небажаних наслідків у подальшому житті, однак їх доступ до інформації про діагноз та лікування, яке вони отримали, може бути обмеженим. Така інформація вкрай необхідна для того, щоб спонукати уцілілих піддатися постійному лікарському обстеженню і щоб вони поінформували медичних працівників про свій суттєвий анамнез.

**Мета.** Оцінити обізнаність уцілілих від дитячого раку з їхнім первісним діагнозом раку і сукупним лікуванням.

**Протокол, методи і матеріал дослідження.** Виконано перехресний аналіз 635 послідовних пацієнтів (приблизно 5%) з когорти 12156 осіб віком понад 18 років, які брали участь у дослідженні пацієнтів, що хворіли на рак у дитинстві (група осіб з різних медичних установ, у яких було діагностовано рак у віці до 21 року в період від 1 січня 1970 року по 31 грудня 1986 року, і які прожили 5 років від моменту встановлення діагнозу). Аналізу надавали поінформованість цих осіб про свій діагноз і лікування, про що довідувались під час 3–5-хвилинного телефонного опитування.

**Основні кінцеві показники.** Відповіді учасників порівнювали з медичними архівними даними для оцінки їх точності, чутливості, специфічності, позитивної та негативної прогностичної цінності.

**Результати.** Загалом 72% опитаних чітко повідомили про свій діагноз точно, і 19% чітко знали його, однак не були точними у своїх відповідях. Особи, які хворіли на злоякісні новоутвори центральної нервової системи (ЦНС) (коефіцієнт різниці 5, 1; 95% інтервал довіри, 2,6–9,9) і нейробластому (КР 4,2; 95% ІД, 1,8–9,6), частіше не знали про свій діагноз. Точність правильного згадування минулого лікування становила 94% для хіміотерапії, 89% для променевої терапії і 93% для спленектомії. Серед осіб, які отримували хіміотерапію з антрациклінами, лише 30% пригадали лікування даунорубіцином і 52% згадали про доксорубіцин, навіть після підказування їм назв ліків. Серед осіб, яких лікували променевою терапією, 70% згадали ділянку, що підлягала опроміненню. Пам'ятання свого анамнезу не залежало від отримання виписки поштою, довготривалого відвідування клініки для контролю чи занепокоєння віддаленими наслідками.

**Висновки.** Дорослі особи, які хворіли на рак у дитинстві, мають недостатні знання щодо важливих аспектів свого минулого діагнозу й лікування. Це може негативно вплинути на їх здатність звертатись до лікаря й отримувати відповідну допомогу.

\* N. S. Kadan-Lottick, MD, Department of Pediatrics, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, MN.

\*\*JAMA. 2002; 287(14):1832-1839.

Ефективність лікування злоякісних пухлин дитячого віку значно зросла протягом останніх десятиліть, і нині 5-річне виживання пацієнтів перевищує 70%<sup>1</sup>. Усе більший контингент пролікованих осіб має ризик появи небажаних наслідків, що пов'язані з хворобою чи отриманим лікуванням. Такими наслідками є другі пухлини, порушення функції органів, рання смерть, ендокринні розлади і дисфункція нейропсихологічної сфери<sup>2-7</sup>. Проліковані уцілілі могли б скористатись попереджувальними вказівками і перебувати під постійним спостереженням для зменшення смертності і частоти ускладнень<sup>8</sup>. Вони мусять достатньо знати свій онкологічний діагноз і отримане лікування, щоб мати мотивацію до звернення на контрольні огляди і змогти чітко розповісти про свій анамнез медичним працівникам.

На відміну від дорослих пацієнтів, діти з діагнозом раку, імовірно, мають обмежений доступ до інформації про свою хворобу в час встановлення діагнозу і початку лікування. Вони можуть бути надто молодими, щоб зрозуміти пояснення про своє захворювання і лікування. Батьки цих дітей могли прийняти рішення не казати їм подробиці діагнозу, у тому числі не вживати таких термінів, як "рак" і "хіміотерапія". Крім того, батьки переважно беруть на себе відповідальність приймати рішення за своїх дітей, зокрема, щодо лікування. Таким чином, особи з діагнозом раку в дитинстві не здатні згадати відповідну інформацію про свій медичний анамнез.

На основі матеріалу триваючого когортного дослідження ми зробили перехресний аналіз 635 осіб, у яких діагностували рак у дитячому віці у 1970–1886 роках, з метою визначення точності, чутливості, специфічності і прогностичної цінності поданої ними інформації про свої первинні онкологічні діагнози та отримане лікування порівняно з архівними медичними даними. Ми припустили, що менша обізнаність про свій діаг-

ноз матиме зв'язок з молодим віком на момент встановлення діагнозу раку, виявлення хвороби протягом ранішої доби лікування, опроміненням шиї чи голови в минулому, обмеженим періодом контрольного спостереження, меншою кількістю років формальної освіти, молодшим віком у нинішній час, відсутністю пізніших онкологічних захворювань і меншою занепокоєністю потенційними віддаленими наслідками.

## **МЕТОДИ**

### **Піддослідні**

Проект вивчення уцілілих від дитячого раку (Childhood Cancer Survivor Study; CCSS) — це коопероване дослідження пацієнтів з 25 клінічних центрів, які прожили більше 5 років після встановлення діагнозу "раку, лейкемії чи іншого подібного захворювання в дитинстві". Протокол дослідження і характеристики когорти описано раніше<sup>2,4,5,9</sup>. З 20 276 відповідних пацієнтів 14054 осіб (69,0%) взяли участь у дослідженні; 2996 осіб (14,8%) було втрачено протягом періоду контрольного спостереження; 3132 (15,4%) пацієнти відмовились від участі і 94 особи (< 1%) ще не повернули вихідної анкети. З 14054 учасників 12156 були живі і мали як мінімум 18 років станом на 1 квітня 2001 року.

Починаючи з 1 серпня 1994 року, учасники заповнювали докладні вихідні анкети про свої демографічні дані, соціально-економічний статус, стан здоров'я, звички і сімейний анамнез. Досвідчені спеціалісти зі збору даних переглянули архівні медичні документи учасників для верифікації діагнозу раку та інформації про лікування. Занесені дані містили якісну і кількісну інформацію про хіміотерапію, поля променевого лікування і виконані оперативні втручання. Усі записи щодо опромінення було переглянуто окремо одним радіологом-онкологом для запевнення їх правильності й обґрунтованості. Докладну інформацію про анкетні

бланки, які застосовували для збору вихідних даних і роботи з медичними архівними документами, можна отримати в Інтернеті за адресою [www.cancer.umn.edu/ccss](http://www.cancer.umn.edu/ccss). Особливості кодування медичної документації і міждослідницької відповідальності було описано раніше <sup>9</sup>.

Після в середньому 5,2 року з часу вихідного дослідження було розповсюджено контрольну анкету (починаючи з 1 травня 2000 року) усім членам когорти з метою поновлення даних, пов'язаних із їх життям після лікування. У нашому дослідженні недібрана група з 643 послідовних учасників CCSS віком понад 18 років, із якими успішно вдалось зв'язатись для контрольного опитування п'ятьом дібраним телефонним опитувачам, пройшла додаткове 3–5-хвилинне анкетування перед співбесідою. Метою було отримати 5% вибірку. Насамперед було підраховано, що максимальні 95% інтервали довіри (ІД) для учасників, які знали свій діагноз, становили +/- 3,5% при частці правильних відповідей 75% (середня точка між випадковим вгадуванням 50% і бездоганим вгадуванням 100%). Для виконання цієї умови була необхідна мінімальна вибірка 588 учасників, яку заокруглили до 5% усієї когорти (n = 625).

З 643 осіб 6 респондентів було вилучено внаслідок втручання сторонньої особи під час телефонної розмови і 2 особи відмовились від участі у цьому додатковому опитуванні. Решта 635 учасників адекватно представляли всю когорту CCSS (Таблиця 1). Дев'ять учасників не повернули підписаної згоди на доступ до своєї медичної документації, чим перешкодили аналізу інформації про їх лікування.

Усі протоколи і контактні документи CCSS було переглянуто і затверджено комітетом людських піддослідних Університету Міннесоти і, в разі потреби потреби — у кожній із залучених до дослідження медичних установ.

### **Оцінка обізнаності**

Під час додаткового телефонного опитування (див. у рамці) відповідачів просили згадати назву свого “раку, лейкемію, пухлини чи подібного захворювання у дитинстві” і відповісти, чи їх лікування полягало в хіміотерапії, опроміненні чи хірургічній операції. Учаснику ставили навідні запитання для отримання найдокладнішої відповіді (наприклад, підтипу лейкозу чи лімфоми або гістологічного виду пухлини мозку). Якщо учасник дав стверджувальну відповідь на запитання щодо лікування, його просили згадати назви будь-яких хіміопрепаратів, ділянок опромінення чи хірургічних операцій. Тих осіб, які пам'ятали про хіміотерапію, запитували безпосередньо, чи вони пригадують лікування даунорубіцином (дауноміцином) або доксорубіцином (адриаміцином). Крім того, учасників питали, чи вважають вони, що лікування раку може спричинити серйозні проблеми зі здоров'ям у майбутньому. Після пілотного опитування 110 осіб до анкети було додано 2 додаткові запитання про відвідування клініки і наявності в учасників виписки з поясненням лікування. У групі пілотного опитування частка пацієнтів з лейкемією була незначно більша (46% на противагу 35%), однак особи в цій групі були подібними до решти когорти за віком на момент встановлення діагнозу, часовим періодом діагностики і лікуванням.

Було зроблено аналіз відповідей у попередньо заповнених вихідних анкетах для збору демографічної інформації про відповідачів (вік, стать, освіта і рівень доходів) і виявлення наявності серцевих ускладнень (серцеві симптоми, консультації кардіолога і т. ін.).

### **Аналіз даних**

Відповіді кожного з учасників на додаткові запитання про отримане лікування порівнювали з їх медичною документацією. Точність згадування діагнозу зараховували до

**Таблиця 1.** Порівняння вибірки з незалученою частиною когорти пацієнтів з Проекту вивчення уцілілих від дитячого раку (CCSS)\*

Ознаки	Вибірка	Незалучена частина когорти	Число <i>p</i> †
К-сть випадків	635	11521	
Жінки, к-сть (%)	295 (46)	5402 (47)	0,83
Діагноз, к-сть (%)			
Лейкемія	221 (35)	3895 (34)	0,7
Пухлини центральної нервової системи	82 (13)	1427 (12)	
Хвороба Годжкіна	86 (14)	1582 (14)	
Негоджкінська лімфома	53 (8)	931 (8)	
Пухлина Вільмса	65 (10)	988 (9)	
Нейробластома	47 (7)	682 (6)	
Саркоми м'яких тканин	35 (6)	1031 (9)	
Пухлини кісток	46 (7)	985 (8)	
Вік на момент встановлення діагнозу, років			
Середній вік (СВ)	7,9 (5,5)	8,0 (5,8)	0,67
Медіана віку (МВ)	7 (0–20)	7 (0–20)	
Нинішній вік, роки			
Середній вік (СВ)	29,3 (6,8)	29,3 (7,2)	0,78
Медіана віку (МВ)	29 (18–49)	29 (18–51)	
Час, що минув із моменту встановлення діагнозу			
Середнє значення (СВ)	20,9 (4,4)	20,9 (4,5)	0,79
Медіана (МВ)	21 (14–31)	20 (14–31)	

\*Когорта незалучених осіб, які були живими і мали понад 18 років станом на 1 квітня 2001 року.

†Незалучену частину когорти CCSS порівнювали з вибіркою з допомогою тесту  $\chi^2$  для категорійних змінних і тесту *t* для постійних змінних.

однієї з 5 категорій відповідно до докладності найкращої відповіді відповідача: (1) точна і докладна відповідь; (2) точна недокладна відповідь; (3) згадування назви “рак” чи “пухлина” без чіткішого уточнення; (4) неправильна відповідь і (5) відповідь невідома. Прикладом точної недокладної відповіді було згадування діагнозу “лімфома” без розрізнення між лімфомою Годжкіна і негоджкінською лімфомою. Усі випадки згадування “пухлин мозку” зараховували до точних недокладних відповідей, подібно як і 7 випадків захворювання на астроцитому чи ювенільну пілоцитарну астроцитому, яких учасники називали “доброякісними пухлинами мозку”. Згадування про “лімфобластну лейкемію” замість “лімфобластної лімфоми” вважали

точною докладною відповіддю, оскільки критерії щодо залучення кісткового мозку змінилися.

Ми підраховували чутливість і специфічність подання діагнозу раку, згадування лікування хіміотерапією, антрациклінами, опроміненням і операцією спленектомії. Було приділено увагу спленектомії, оскільки ця хірургічна операція має важливі віддалені наслідки. Точність відповідей, їх чутливість, специфічність, позитивну і негативну прогностичну цінність розподіляли за характерними ознаками учасників, зокрема, типом пухлини, віком пацієнта на момент встановлення діагнозу (< 5 років чи  $\geq$  5 років), часовим періодом діагностики (1970–1977 рр. чи 1978–1986 рр.), нинішнім віком (18–24 роки,

**Телефонна анкета оцінки поінформованості пацієнтів**

1. Назвіть діагноз первісного раку, лейкемії чи іншого подібного захворювання в дитинстві.

Чи є більш специфічна назва?

Який тип лейкемії: гостра лімфобластна лейкемія, гострий мієлогенний лейкоз чи хронічна мієлогенна лейкемія?

Який вид лімфоми: хвороба Годжкіна чи негоджкінська лімфома?

2. Чи отримували ви хіміотерапію, променеве лікування чи хірургічне лікування? (так/ні/не знаю)

3. Назвіть хіміопрепарати, якщо ви отримали хіміотерапію.

4. Назвіть ділянки опромінення, якщо ви отримали променеве лікування.

5. Назвіть оперативні втручання, якщо ви отримали хірургічне лікування.

6. Якщо ви відповіли "так" чи "не знаю" на запитання про хіміотерапію, то чи отримували ви антрацикліни?

Даунорубіцин чи дауноміцин (так/ні/не знаю)

Доксорубіцин чи адриаміцин (так/ні/не знаю)

7. Чи вважаєте ви, що отримане лікування може спричинити серйозні проблеми зі здоров'ям у подальшому житті? (так/ні/не знаю)

**Запитання, яких не ставили учасникам пілотного дослідження**

8. Чи відвідували ви коли-небудь клініку для контролю віддалених наслідків? (так/ні/не знаю)

9. Чи отримували ви коли-небудь письмову виписку з описом вашого діагнозу і лікування? (так/ні/не знаю)

25–34 роки чи  $\geq 35$  років), рівнем освіти (незакінчена шкільна освіта, шкільна освіта без диплома вузу чи диплом вузу), наявністю рецидивів чи вторинних злоякісних пухлин, опромінення голови чи шиї, занепокоєнням майбутнім станом здоров'я, звертанням на контрольні огляди і наявністю у пацієнтів виписки з описом отриманого лікування. Статистичні результати, чутливість і специфічність у цьому аналізі виконували роль функціональних підсумків для двійкових оцінок (наприклад, вгадування, передбачення чи рішення) щодо справжнього двійкового статусу.

Для вивчення зв'язку між певними характерними ознаками учасників і поданням ними неправильних відповідей щодо різних

аспектів свого медичного анамнезу застосовували аналіз коефіцієнта різниці (KR) на основі принципу імовірності, у разі потреби — із використанням методів точного втручання. Ми також вивчали, чи зв'язок між встановленням діагнозу у віці до 5 років і знанням свого анамнезу залежить від часового періоду встановлення діагнозу раку. Для врахування всіх факторів, які були пов'язані з неправильним згадуванням діагнозу при однофакторному аналізі, ми побудували численні логістичні моделі регресії. Перед виконанням аналізу множинної логістичної регресії ми оцінили колінеарність з допомогою перекресної табуляції й побудови діаграм для змінних. Не вдалося виявити суттєвої колінеарності. Дані обробляли з допомогою програмного забезпечення SAS PC версії 6.12 (Інститут SAS, Кері, Північна Кароліна, США) методом статистичного аналізу з двосторонніми критеріями.

**ВИСЛІДИ**

**Згадування діагнозу**

При підказуванні назв різних діагнозів 72% учасників правильно і докладно згадали свій діагноз, 19% подали правильну, не докладну відповідь (таблиця 2). Ці показники залежали від категорії діагнозу раку. Лише 75% осіб, які хворіли на пухлини головного мозку, змогли правильно згадати діагноз. Дев'яносто вісім відсотків пацієнтів з хворобою Годжкіна, пухлиною Вільмса чи пухлинами кісток правильно і докладно пам'ятали свій діагноз.

Ми не виявили характерної закономірності відповідей серед осіб, які неправильно згадали діагноз. Сімома неправильними відповідями осіб, які хворіли на пухлини ЦНС, були "аденома", "щось на букву А", "пухлинний склероз", "малігнома", "природна бластома", "горбистий склероз" і "нейрофіброматоз". Двоє з шести пацієнтів із нейробластомою відповіли, що вони хворіли на лейкемію. Один учасник із діагнозом хворо-

би Годжкіна сказав, що в нього була негоджкінська лімфома. Один пацієнт, якого лікували від гострого мієлоїдної лейкемії, відповів, що він хворів на гострий лімфобластний лейкемію. Жодну з цих неправильних відповідей не подали особи, які в подальшому житті хворіли на вторинні пухлини (n = 14).

Без додаткового підказування назв різних діагнозів частка правильних докладних відповідей була б меншою в пацієнтів із лейкозом (53% на противагу 61% при підказуванні), хворобою Годжкіна (67% на противагу 97%) і пухлинами ЦНС (24% на противагу 34%). Підказування зумовило мінімальну зміну в частці осіб, які подали неправильні відповіді.

Встановлення діагнозу в раніший часовий період, чоловіча стать учасників, захворювання на пухлину ЦНС чи нейробластому мало чіткий зв'язок з непоінформованістю про свій діагноз при невивіреному аналізі (Таблиця 3). Порівняно з усіма іншими пухлинами разом, захворювання на хворобу Годжкіна мало зв'язок із вищою імовірністю правильного згадування діагнозу. При виконанні аналізу множинної регресії захворювання на пухлини ЦНС в анамнезі було найсильнішим прогностичним фактором непоінформованості про назву свого діагнозу (КР 5,1; 95% ІД, 2,6–9,9).

#### **Анамнез лікування хіміотерапією**

Серед усіх учасників 94% осіб правильно згадали, що вони отримували хіміотерапію в дитинстві, 3% подали неправильну відповідь, і 3% не могли згадати нічого (таблиця 4). Серед тих, хто відповів, 10% хибно повідомили про лікування хіміотерапією, хоча насправді вони її не отримували. Один відсоток учасників, навпаки, не змогли пригадати отриману хіміотерапію. Особи, які хворіли на пухлини ЦНС, найрідше (84%) знали про своє хіміотерапевтичне лікування.

При невивіреному аналізі встановлення діагнозу до досягнення 5-річного віку, виявлення хвороби протягом ранішої доби лікування і наявність пухлини ЦНС мали зв'язок із необізнаністю про отриману хіміотерапію (таблиця 3). Усі особи з діагнозом негоджкінської лімфоми і сарком м'яких тканин пам'ятали про те, що їх лікували хіміотерапією. Після врахування одночасно всіх важливих змінних в однофакторному аналізі зв'язок із непоінформованістю про отриману хіміотерапію зберігся для встановлення діагнозу в молодшому віці (КР 2,8; 95% ІД, 1,3–5,8), виявлення хвороби протягом ранішої доби лікування (КР 2,3; 95% ІД, 1,1–4,6) і діагнозу пухлини ЦНС (КР 3,6; 95% ІД, 1,5–8,0).

**Таблиця 2.** Відповіді пацієнтів на запитання про діагноз раку за категоріями

Змінна	К-сть пацієнтів	К-сть (%)						
		Точні відповіді			Неточні відповіді			
		Докладні	Недокладні	Усього	Рак	Неправильні	Не знаю	Усього
Лейкемія	221	134 (61)	74 (33)	208 (94)	0 (0)	2 (1)	11 (5)	13 (6)
Пухлини ЦНС	82	28 (34)	34 (41)	62 (75)	7 (9)	7 (9)	6 (7)	20 (25)
Хвороба Годжкіна	86	83 (97)	1 (1)	84 (98)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Негоджкінська лімфома	53	38 (72)	9 (17)	47 (89)	1 (2)	5 (9)	0 (0)	6 (11)
Пухлина Вільмса	65	63 (97)	1 (1)	64 (98)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Нейробластома	47	36 (77)	1 (2)	37 (79)	3 (6)	6 (13)	1 (2)	10 (21)
Саркоми м'яких тканин	35	27 (78)	4 (11)	31 (89)	1 (3)	2 (5)	1 (3)	4 (11)
Пухлини кісток	46	45 (98)	0 (0)	45 (98)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Усі діагнози	635	454 (72)	124 (19)	578 (91)	23 (4)	23 (4)	22 (3)	57 (9)

**Таблиця 3.** Аналіз неправильного згадування діагнозу, хіміотерапії і променевого лікування методом множинної логістичної регресії\*

Змінна	Критерій різниці (95% інтервал довіри)					
	Діагноз		Анамнез хіміотерапії		Анамнез опромінення	
	Невиважений	Виважений <sup>†</sup>	Невиважений	Виважений <sup>†</sup>	Невиважений	Виважений <sup>†</sup>
Вік, років						
На момент діагнозу						
< 5	1,2(0,7–2,1)	...	2,6(1,3–5,3) <sup>‡</sup>	2,8(1,3–5,8) <sup>‡</sup>	4,8(2,7–8,3) <sup>§</sup>	2,0(1,0–3,8) <sup>‡</sup>
≥ 5, відносний	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
На момент опитування						
18-24	0,7(0,3–1,5)	...	1,1(0,5–2,7)	...	16-3(3,8–42,0) <sup>§</sup>	3,5(0,8–15,0)
25-34	0,9(0,5–1,8)	...	0,7(0,3–1,7)	...	4,7(1,4–16,0)	2,7(0,8–9,5)
≥ 35, відносний	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Рік встановлення діагнозу						
1970–1977	2,4(1,4–4,2) <sup>‡</sup>	2,7(1,5–4,9) <sup>§</sup>	2,1(1,1–4,2) <sup>‡</sup>	2,3(1,1–4,6) <sup>‡</sup>	0,5(0,3–1,1)	...
1978–1986, відносний	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Діагноз <sup>‡</sup>						
Лейкемія	0,5(0,3–1,1)	...	0,5(0,2–1,2)	...	1,6(0,9–2,7)	...
Пухлини ЦНС	4,5(2,4–8,2) <sup>§</sup>	5,1(2,6–9,9) <sup>§</sup>	3,2(1,4–6,9) <sup>‡</sup>	3,6(1,5–8,0) <sup>‡</sup>	0,5(0,2–1,4)	...
Хвороба Годжкіна	0,2(0,1–0,9) <sup>‡</sup>	0,4(0,1–1,6)	1,4(0,5–3,4)	...	0,1(0,0–0,6) <sup>‡</sup>	0,2(0,0–1,8)
Негоджкінська лімфома	1,3(0,5–3,2)	...	0,0(0,0–0,6)	0,0(0,0–1,2)	0,9(0,3–2,3)	...
Нейробластома	0,1(0,0–1,1)	...	1,2(0,4–3,6)	...	1,5(0,7–3,2)	...
Пухлина Вільмса	3,1(1,5–6,6) <sup>‡</sup>	4,2(1,8–9,6) <sup>§</sup>	2,2(0,8–6,1)	...	2,9(1,4–6,0) <sup>‡</sup>	1,6(0,8–3,7)
Саркоми м'яких тканин	1,3(0,4–3,8)	...	0,0(0,0–0,9) <sup>‡</sup>	0,0(0,0–1,1)	0,2(0,0–1,7)	...
Пухлини кісток	0,2(0,0–1,6)	...	0,4(0,1–2,9)	...	0,8(0,29–2,4)	...
Рівень освіти						
≤ 11 класів	1,8(0,8–4,3)	...	2,4(0,9–6,9)	...	16,0(3,9–70,0) <sup>§</sup>	6,7(1,4–33,0) <sup>‡</sup>
Закінчена шкільна освіта, початкові роки коледжу	2,2(1,0–5,0)	...	1,6(0,5–4,4)	...	8,8(2,1–37,0)	6,4(1,5–28,0)
≥ Диплом коледжу, відносно	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Чоловіки	2,0(1,1–3,6) <sup>‡</sup>	2,1(1,1–3,9) <sup>‡</sup>	1,4(0,7–2,9)	...	1,5(0,9–2,5)	...
Анамнез опромінення голови і шиї	0,9(0,6–1,7)	...	1,8(0,8–3,9)	...	0,3(0,2–0,5)	...
Не занепокоєні станом здоров'я	1,4(0,1–2,7)	...	1,0(0,5–)	...	2,0(1,0–3,9) <sup>‡</sup>	1,4(0,7–2,5)
Не отримували медичної довідки	0,9(0,4–2,0)	...	1,6(0,4–)	...	1,2(0,5–2,8)	...
Не відвідували клініки для контролю	1,0(0,8–1,3)	...	2,2(0,9–5,0)	...	1,8(0,9–3,3)	...
Наявність рецидивів	0,5(0,2–1,6)	...	1,3(0,4–3,8)	...	0,6(0,2–1,6)	...
Наявність вторинних пухлин	0,0(0,0–1,5)	...	3,0(0,6–14,0)	...	0,0(0,0–1,2)	...
Дохід менше \$20 000/рік	1,4(0,7–2,7)	...	1,3(0,5–3,0)	...	1,4(0,7–2,6)	...

\* Три крапки вказують, що змінні не мали статистичної ваги в однофакторному аналізі і були виключені з аналізу множинної логістичної регресії. Неточними відповідями вважали відповіді респондентів із раком, які згадували лише діагноз раку, пам'ятали його неправильно чи відповідали, що вони не знають, чи був у них рак. Подібним чином відповіді "не знаю" на запитання про хіміотерапію чи променеве лікування вважали неточними. <sup>†</sup> Для оцінки моделей множинної логістичної регресії застосовували тест Госмера і Лемешова (Hosmer and Lemeshow). Для показників поінформованості про діагноз ( $P = 0,57$ ), хіміотерапію ( $P = 0,24$ ) і променеве лікування ( $P = 0,88$ ) застосовували цей тест. <sup>‡</sup>  $P < 0,01$ . <sup>§</sup>  $P < 0,001$ . <sup>‡</sup>  $P < 0,05$ . <sup>‡</sup> Об'єктом посилання для змінної кожної діагностичної категорії були решта 7 діагностичних категорій.

На прохання перерахувати отримані хіміопрепарати 61 (33%) з 185 учасників згадали лікування доксорубіцином порівняно з 6 (8%) з 81 осіб, які отримали даунорубіцин. Коли учасникам підказували назви ліків, 15% з 188 осіб, які отримали доксорубіцин, і 18% з 81 пацієнтів, яких лікували даунорубіцином, відповіли, що вони не знають, чи отримували названі ліки. Серед тих, хто відповів ствердно чи заперечно, 52% з 163 осіб, які отримували доксорубіцин, і 30% з 66 учасників, яких лікували даунорубіцином, змогли згадати про отримане лікування. Підказування назв ліків знижувало позитивну прогностичну цінність стверджувальної відповіді з 94% до 75% для доксорубіцину і з 58% до 46% для даунорубіцину порівняно з відповідями, які отримали спонтанно. Особи, які мали обтяжений сімейний анамнез захворювань серця, дещо точніше згадували про лікування антрациклінами порівняно з рештою учасників (54% на противагу 45% для доксорубіцину; 32% на противагу 25% для даунорубіцину відповідно) при підказуванні назв цих ліків.

#### **Анамнез променевої терапії**

Вісімдесят дев'ять відсотків учасників точно згадали, що вони отримували опромінення, 3% подали хибні відповіді і 8% відповіли, що вони не знають. Десять відсотків осіб, яких не лікували променевою терапією, вважали, що вони отримали це лікування в минулому, натомість 1% учасників, навпаки, не знали про отримане в минулому опромінення. Точність відповідей серед осіб із діагнозом нейробластоми становила 77%, пухлини Вільмса — 83% і лейкемії — 85% порівняно з 99% точністю серед пацієнтів, які хворіли на хворобу Годжкіна. П'ятнадцять відсотків осіб з нейробластомою, 11% пацієнтів з пухлинами Вільмса та 11% осіб із лейкозом відповіли, що вони не знають, чи отримували променеве лікування.

Встановлення діагнозу у віці до 5 років, молодший вік на момент опитування, діагноз

нейробластоми, низький рівень освіти і менше занепокоєння віддаленими наслідками для здоров'я в майбутньому мали зв'язок із необізнаністю про отримане променеве лікування (Таблиця 3). Захворювання на хворобу Годжкіна корелювало з правильним згадуванням про отриману променеву терапію. Після врахування віку на момент опитування особи з діагнозом хвороби Годжкіна, нейробластомою, молодим віком на момент встановлення діагнозу (КР 2,0; 95% ІД, 1,0–3,8) і незакінченою шкільною освітою (КР 6,7; 95% ІД, 1,4–33,0), на противагу особам із дипломом вузу, рідше знали про отримане променеве лікування.

Здатність згадати загальну ділянку опромінення становила 70%, однак це залежало від локалізації пухлини. Правильні відповіді дали 73% осіб, які отримали опромінення голови чи шиї, 62% — хребта, 64% — грудної клітки, 67% — живота і таза, 81% — кінцівок і 74% осіб після тотального опромінення тіла. Двадцять п'ять осіб (8%) помилково розповіли про опромінення голови чи шиї, хоча вони його не отримували. У цих осіб були діагнози лейкемії (n = 6), пухлини ЦНС (n = 10), хвороби Годжкіна (n = 4) і негоджкінської лімфоми (n = 5).

#### **Анамнез спленектомії**

Шістдесят сім відсотків усіх відповідачів після спленектомії правильно відповіли на запитання про їх попередні хірургічні операції, подібно до частки (69%) серед пацієнтів з діагнозом хвороби Годжкіна. Однак 14% осіб, які хворіли на хворобу Годжкіна, помилково розповіли про операцію спленектомії, хоч у них її не виконували.

Аналіз потенційних факторів, пов'язаних із непоінформованістю про свій медичний анамнез, був обмежений особами з хворобою Годжкіна (58 з 63 спленектомій виконали в пацієнтів із цим діагнозом). При здійсненні аналізу множинної логістичної регресії не було з'ясовано жодного іншого фактору,



що мав би значний зв'язок із необізнаністю про спленектомію.

#### **Обізнаність про стан здоров'я і відповідні дії**

На запитання, чи отримане лікування може спричинити серйозні проблеми для здоров'я в майбутньому, 35% відповіли ствердно, 46% відповіли заперечно і 19% не знали про це нічого. Сорок чотири відсотки відповідачів сказали, що вони регулярно відвідували клініку для контрольних оглядів. Лише 15% учасників відповіли, що вони отримали письмову довідку з поясненням ді-

агнозу і лікування для зберігання на майбутнє. Цікаво, що 12% осіб не знали, чи отримували вони таку довідку. Довготривале відвідування клініки для контролю й отримання письмової довідки не мало значення для обізнаності учасників про свій діагноз і лікування (Таблиця 3).

#### **Коментар**

Враховуючи значне поліпшення виживання пацієнтів з діагнозом раку в дитинстві, основною метою цього дослідження було визначити й охарактеризувати питання, що матимуть вплив на стан здоров'я і якість

**Таблиця 4.** Точність, чутливість, специфічність і прогностична цінність згадування хіміотерапії, променевого лікування і спленектомії\*

Змінна	Визначення	К-сть/Усього (%) тих, хто відповіли				
		Анамнез хіміотерапії			Анамнез опромінення	Спленектомія
		Усього	Даунорубіцин ‡	Доксорубіцин ‡		
Точність	Правильна	592/626(94)	533/626(85)	482/626(77)	560/626(89)	584/626(93)
	Неправильна	18/626(3)	77/626(12)	128/626(20)	18/626(3)	25/626(4)
	Не знаю†	16/626(3)	16/626(3)	16/626(3)	48/626(8)	17/626(3)
Чутливість	Частка осіб, які відповіли ствердно, серед тих, хто отримав це лікування	479/484(99)	6/81(8)	61/185(33)	400/401(99)	42/63(67)
Специфічність	Частка осіб, які відповіли заперечно серед тих, хто не отримав це лікування	113/126(90)	527/529(99)	421/425(99)	160/177(96)	542/546(99)
Прогностична цінність	Позитивна частка осіб, які отримали це лікування, серед тих, хто відповів ствердно	479/492(97)	6/8(75)	61/65(94)	400/417(96)	42/46(91)
	Негативна частка осіб, які не отримали це лікування, серед тих, хто відповів заперечно	113/118(96)	527/602(77)	421/545(77)	160/161(99)	542/563(96)

\* Отримано з відповідей на запитання про хірургічні втручання без підказок.

† Осіб, які відповіли "не знаю", не залучали до підрахунку чутливості, специфічності і прогностичної цінності.

‡ Отримано з відповідей на запитання про хіміотерапію без підказок.

життя осіб, які живуть довгий час після виявлення хвороби. Точна інформація про онкологічний діагноз у пацієнта й отримане ним лікування необхідна для надання відповідної подальшої медичної допомоги. Таким чином, наші висліди слід втілити в конкретні дії, що дозволить виправити існуючі недоліки. Це дослідження свідчить, що дорослі особи, які хворіли на рак у дитинстві, недостатньо поінформовані щодо важливих аспектів свого минулого діагнозу і лікування. Багато опитаних осіб не змогли згадати про ключові моменти свого медичного анамнезу.

Залежно від ситуації подання неповної чи надмірної інформації може мати несприятливі наслідки. Лише 74% осіб можуть згадати точну загальну інформацію про всі елементи свого онкологічного анамнезу. Ніхто з учасників не зміг докладно згадати назву свого діагнозу, пролікування доксорубіцином чи даунорубіцином і ділянку, що піддавалась опроміненню. Наша вибірка складалася з учасників дослідження CCSS і, очевидно, представляє мотивовану і поінформовану групу. Відповідно, поінформованість про свій діагноз серед осіб, які хворіли на рак у дитинстві, загалом може бути менша.

Усупереч нашій гіпотезі виконаний аналіз свідчить, що немає чітких факторів, які дали б змогу ідентифікувати осіб з недостатньою поінформованістю про свій діагноз і лікування. Цікаво, що не було виявлено зв'язку між віком на момент встановлення діагнозу і часовим періодом виявлення хвороби. Особи, які тривалий час відвідували клініку для контролю чи отримали письмову медичну довідку, про що часто згадують у літературі<sup>10,11</sup>, не були ліпше поінформовані про свій діагноз і лікування. Насправді багато учасників взагалі не знали, чи вони отримували такі документи.

Ми виявили особливо хвилюючий брак обізнаності про лікування антрациклінами і променеву терапію в більше половини осіб, які отримували таке лікування. Ці види тера-

пії потенційно зумовлюють значні токсичні ефекти і потребують строгого моніторингу, про що згадується в консенсусній заяві Кардіологічного комітету дослідження раку в дітей<sup>12</sup>. Особи, яких лікували антрациклінами, мають підвищений ризик кардіоміопатій і ранньої серцевої смерті. Залежно від кумулятивної дози антрациклінів і симптомів у пацієнтів, належне контрольне спостереження може полягати у скринінгу анамнезу і фізикальному обстеженні або складних тестах серцевої функції. Лікарі, які досліджують ці серцеві симптоми, мали б змогу надавати пацієнтам ліпшу допомогу, якщо б вони знали про лікування антрациклінами в минулому. Променеве лікування також зумовлює появу віддалених ускладнень, які потребують довготривалого медичного спостереження залежно від ділянки опромінення<sup>13</sup>. Наприклад, жінкам після опромінення грудної клітки слід раніше і частіше виконувати скринінгову мамографію<sup>3</sup>.

Висліди цього дослідження необхідно розглядати в контексті певних обмежень. Усю інформацію про діагноз і лікування для порівняння з відповідями учасників було отримано ретроспективно з медичної документації. Ми намагалися зменшити можливість виникнення помилок із допомогою контролю оцінки якості, що полягало в повторному доборі 5 суб'єктів кожні 3 місяці в кожній залученій у CCSS установі протягом перших 15 місяців проекту. Мало того, певні дані було отримано під час вихідного опитування кілька років тому. Рівень освіти і доходів учасників за цей час могли змінитися. Крім того, із часу збору медичних даних пацієнти могли отримати додаткове лікування. Однак це, імовірно, не мало впливу на виявлення в нашій вибірці недостатньої обізнаності і браку знань важливих подробиць анамнезу, яких уже було взято з медичної документації. Мало того, у певних діагностичних категоріях із малими розмірами вибірок (наприклад, нейробластома) бракувало достатньої сили для оцінки додатко-

вих факторів, які визначали поінформованість про медичний анамнез.

Порівняно з попередніми дослідженнями<sup>14</sup> і двома невеликими обмеженими дослідженнями<sup>11,15</sup> більша частка учасників у нашому дослідженні (93%) принаймні знали про свій діагноз раку в минулому. Інші дослідники повідомляли про цю частку в межах від 77% до 90%. Більша частота правильної поінформованості про свій діагноз серед осіб, які лікувались відносно недавно, може бути зумовлена зміною медичної практики в бік більшої відвертості з пацієнтами щодо їх діагнозу<sup>16</sup>. У нашій вибірці з учасників тривалого дослідження осіб, які хворіли на рак у дитинстві, ми очікували, що більша частка пацієнтів знатиме докладну назву свого діагнозу.

Подібно до Бирна (Burne) і співпр. ми виявили високу точність поінформованості про свій діагноз у пацієнтів з пухлинами Вільмса і хворобою Годжкіна, навіть після внесення поправки на вік хворого на момент установлення діагнозу. Можливо, пацієнти легше запам'ятовують епонімний діагноз. Крім того, із хворими на пухлини Вільмса могли контактувати спеціалісти з Національної групи дослідження пухлин Вільмса.

Ми з'ясували, що особи з діагнозом пухлин ЦНС і нейробластоми частіше помилково називали свій діагноз і лікування. Ми також виявили загальну тенденцію до збільшення КР у багатофакторних моделях з участю тих факторів, які були важливими в однофакторному аналізі, зокрема, віку на момент встановлення діагнозу, освітнім рівнем і роком виявлення хвороби. Це свідчить про можливість певного змішування в цих двох діагностичних групах.

Респонденти з пухлинами ЦНС в анамнезі були найменш поінформовані, серед них лише 83% осіб знали про свій діагноз раку (наприклад, вони згадували про непухлинне захворювання чи відповіли, що вони не знають). Такий результат не дивує, якщо врахувати доведені пізнавальні і психологічні

наслідки лікування пухлин ЦНС<sup>8</sup>. Цікаво, що, згідно з нашими результатами, опромінення голови чи шиї не є окремим фактором ризику меншої обізнаності в цій групі осіб. Багато з учасників, які хворіли на пухлини ЦНС, імовірно, первісно лікувались у нейрохірургів з потенційно меншою ймовірністю тривалого контрольного спостереження. Унаслідок нейропсихологічних наслідків ця підгрупа осіб, які мали рак у дитинстві, може потребувати освітніх втручань відповідно до спеціальних потреб.

Додаткові навідні запитання для полегшення згадування лише незначно поліпшили відповіді учасників. Майже третина учасників нашого дослідження дали неточні або недокладні відповіді, що робить важчою оцінку ризику ускладнень хвороби в майбутньому. Для підтипів лейкозу, лімфом і пухлин мозку характерні різні віддалені наслідки внаслідок різного лікування<sup>8</sup>.

Пролікування променевою терапією (особливо ділянок голови і шиї чи хребта) помилково згадали 10% учасників. Ми припускаємо, що вони сплутали діагностичні радіологічні обстеження з терапевтичним опроміненням. Імовірно, розуміння цієї різниці зумовило меншу частку таких помилкових відповідей серед респондентів із вищим рівнем освіти. Згадування про ці методи лікування, хоч насправді у минулому їх не було, може призвести до небажаних наслідків, зокрема, непотрібного і дорогого моніторингу ендокринних, легеневих, серцевих ускладнень і пізнавальної сфери. Мало того, пацієнти переживатимуть непотрібні хвилювання і стрес.

Особі, які хворіли на хворобу Годжкіна, були недостатньо поінформовані про спленектомію порівняно з іншими аспектами лікування свого захворювання. Третина осіб після спленектомії не згадали про цю операцію, коли їх просили перерахувати перенесені оперативні втручання. Визначити, хто з пацієнтів не має селезінки, важливо для виконання відповідної імунізації від мікроорга-

нізмів з капсулою і вчасного призначення антибіотиків<sup>17</sup>.

Подібно, як Гадсон і співпр.<sup>18</sup>, ми з'ясували, що мала кількість учасників була занепокоєна потенційними небажаними наслідками отриманого лікування. У нашому дослідженні лише третина респондентів вірили, що лікування злоякісної пухлини в дитинстві може спричинити серйозні проблеми зі здоров'ям у подальшому житті. Особи, які усвідомлювали можливість небажаних наслідків, не були більш поінформовані про свій діагноз і отримане лікування. Це свідчить, що в цьому контингенті осіб слід здійснювати певні освітні втручання в майбутньому.

У все більшому обсязі літератури автори продовжують ідентифікувати медичні ускладнення, що з'являються в дорослих осіб, які хворіли на рак у дитинстві. Ретельний скринінг і відповідне лікування дасть змогу зменшити смертність і частоту цих віддалених наслідків. Позитивно те, що багато осіб знають певні подробиці свого діагнозу і лікування. Однак медичні працівники мусять розуміти, що при вирішенні питань лікування не слід покладатись на розповіді самих пацієнтів, навіть при опитуванні з підказками. Перед складанням плану лікування чи контрольного спостереження необхідно, по можливості, отримати медичну документацію з лікувальної установи пацієнта. Для мотивування самих пацієнтів дотримуватись відповідної схеми контрольного спостереження слід ліпше інформувати їх про минулий медичний анамнез. Довідки про лікування необхідно давати в такій формі, щоб вони були доступні навіть через багато років. Мабуть, із розвитком інформаційних технологій стане можливою безпечна електронна форма такого документа. Методи ліпшого інформування пацієнтів у клініках протягом тривалого періоду спостереження слід вивчити в додаткових дослідженнях.

## SUMMARY

*Childhood Cancer Survivors' Knowledge About Their Past Diagnosis and Treatment: Childhood Cancer Survivor Study*

N. S. Kadan-Lottick, MD,  
L. L. Robison, PhD, J. G. Gurney PhD, et. al.

*JUMANA. 2004; 49(2/152): 39-51*

**Context:** Adult survivors of childhood cancer are at risk for adverse effects later in life but may have limited access to information about their diagnosis and treatment. This knowledge is necessary to motivate them to seek medical follow-up and to report essential history to health care professionals.

**Objective:** To assess knowledge of adult survivors of childhood cancer about their primary cancer diagnosis and associated therapies.

**Design, Setting, and Participants:** Cross-sectional survey of 635 consecutive survivors (approximately 5%) drawn from 12156 participants 18 years or older participating in the Childhood Cancer Survivor Study (a multi-institutional cohort of individuals diagnosed between January 1, 1970, and December 31, 1986, at an age <21 years, who had survived 5 years from diagnosis). The survey assessed knowledge of their cancer diagnosis and associated therapies in a 3- to 5-minute telephone questionnaire.

**Main Outcome Measures:** Responses were compared with medical record data for accuracy, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value.

**Results:** Overall, 72% accurately reported their diagnosis with precision and 19% were accurate but not precise. Individuals with central nervous system (CNS) cancer (odds ratio, 5.1; 95% confidence interval, 2.6-9.9) and neuroblastoma (OR, 4.2; 95% CI, 1.8-9.6) were more likely not to know their cancer

diagnosis. Participants' accuracy rates for reporting their treatment history was 94% for chemotherapy, 89% for radiation, and 93% for splenectomy. Among those who received\* anthracyclines, only 30% recalled receiving daunorubicin therapy and 52% recalled receiving doxorubicin therapy, even after prompting with the drugs' names. Among those who received radiotherapy, 70% recalled the site of radiotherapy. History of receiving a written medical summary, attending a long-term follow-up clinic, and anxiety about late effects were not associated with greater knowledge.

**Conclusions:** Important knowledge deficits exist among adult survivors of childhood cancer regarding basic aspects of their diagnosis and treatment. Such deficits could impair survivors' ability to seek and receive appropriate long-term follow-up care.

#### **Література**

1. Ries LA, Smith MA, Gurney JC, et al. *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute SEER Program; 1999. NIH publication No. 9904649.
2. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al: Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93:618-29.
3. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al., Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1996; 334:745-751.
4. Meadows AT, Gordon J, Massari DJ, Uttman P, Ferguson J, Moss K. Declines in IQ scores and cognitive dysfunctions in children with acute lymphocytic leukaemia treated with cranial irradiation. *Lancet*. 1981; 2:1015-1018.
5. Mertens AC, Yasui Y, Neglia IP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19:3163-3172.
6. Hudson MM, Jones D, Boyett J, Sharp GB, Pui CH. Late mortality of long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:2206-2213.
7. Nicholson HS, Fears TR, Byme J. Death during adulthood in survivors of childhood and adolescent cancer. *Cancer*. 1994;73:3094-3102.
8. Grossi M. Management and long-term complications of pediatric cancer. *Pediatr Clin North Am*. 1998; 45:1637-1658.
9. Robison LL, Mertens AC, Boice JD, et al. Study design and cohort characteristics of the childhood cancer survivor study. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38:229-239.
10. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR. Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:2864-2867.
11. Bladday A, Eiser C, Ellis A. Development and evaluation of an information booklet for adult survivors of cancer in childhood. *Arch Dis Child*. 1998; 78:340-4.
12. Steinherz U, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy. *Pediatrics*. 1992;89(5pt1): 942-949.
13. Ried HL, Jaffe N. Radiation-induced changes in long-term survivors of childhood cancer after treatment with radiation therapy. *Semin Roentgenol*. 1994;29:6-14.
14. Byme J, Lewis S, Halamek L, Connelly RR, Mulvihill JJ. Childhood cancer survivors' knowledge of their diagnosis and treatment. *Ann Intern Med*. 1989;110: 4000-4003.
15. Eiser C, Levitt G, Leiper A. Havermans T, Donovan C. Clinic audit for long-term survivors of childhood cancer. *Arch Dis Child*. 1996; 75:405-409.
16. Novack DH, Plumer R, Smith RL, Ochitill H, Morrow GR, Bennett JM. Changes in physicians' attitudes toward telling the cancer patient. *JAMA*. 1979; 241:897-900.
17. Brigden ML. Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. *Am Fam Physician*. 2001; 63:499-506, 508.
18. Hudson MM, Tyc VL, Jayawardene DA. et al. Feasibility of implementing health promotion interventions to improve health-related quality of life. *Int J Cancer Suppl*. 1999; 12:138-142.

**Translated and published with the permission of the Journal of American Medical Association (JAMA). Copyright © 2002, American Medical Association (AMA).**

## Сідлова емболія аорти з раптовою параплегією

**Реферат.** У літньої жінки з фібриляцією-тріпотінням передсердь виникла гостра сідлова емболія аорти з параплегією. Невідкладне лікування включало кисень, внутрішньовенну рідину, корекцію метаболічного ацидозу, гепаринізацію і дигіталізацію, після чого було виконано двобічну стегову емболектомію з черевної аорти, лівої клубової і загальної стегової артерій, а також правої поверхневої і глибокої стегової, підколінної і великогомілкової артерій. Після усунення судинних затискачів із стегових артерій відновився дистальний пульс і зникла параплегія. Найбільш імовірними причинами параплегії були перекриття додаткової анастомотичної артеріальної петлі мозкового конусу з високим відходженням великої корінцевої артерії та ішемія периферичних нервів.

**Ключові слова:** фібриляція-тріпотіння передсердь, сідлова емболія аорти, параплегія, велика корінцева артерія, додаткова анастомотична артеріальна петля мозкового конусу, периферичний нерв, емболектомія.

### Вступ

Гостре перекриття черевної аорти найчастіше спричинене сідловою емболією, яка походить з порожнин серця (96%), або тромбозом у місцях її атеросклеротичних уражень<sup>1-7</sup>. Сідлова емболія аорти становить 11% усіх периферичних емболій. Клінічна картина гострого перекриття роздвоєння аорти повинна включати ішемію нижніх кінцівок (НК): відсутність пульсу, біль, блідість, парестезію і параліч. У таких пацієнтів ішемія НК характеризувалась різними ступенями рухового і чутливого дефіциту у 33%. Однак раптова і повна параплегія виникає рідко і її причина є незрозумілою.

### Пацієнтка, метод і вислід

85-річна жінка (площа поверхні тіла 1,5 м<sup>2</sup>) пережила 5 березня 2002 р. приблизно о 7 год. ранку в себе вдома раптовий приступ сильного болю в обох пахвинних ділянках з іррадіацією в НК. Через 10 хв. вона

втратила чутливу і рухову функцію обох НК. Обстеження в палаті невідкладної допомоги о 8:55 ранку виявило частоту серцевих скорочень приблизно 166/хв., артеріальний тиск 136/86 мм рт. ст. і частоту дихання 28/хв.; болючість живота не дала змоги виключити аневризму черевної аорти (АЧА); синювате забарвлення, похолодання і повну втрату чутливої і рухової функції (в'ялий параліч) обох НК до рівня підчерев'я; відсутність пульсу на стеговій, підколінній артерії і тильній артерії стопи. Введення фолієвського катетера дало 200 мл жовтуватої сечі. Клінічним діагнозом була сідлова емболія аорти.

При аналізі газів артеріальної крові виявили метаболічний ацидоз. Електрокардіографія і телеметрія засвідчили фібриляцію і тріпотіння передсердь (ФП-ТП) з приступами брадикардії і надшлуночкової тахікардії (від 25 до 166 ударів/хв.), зупинку синусового вузла і повну передсердно-шлуночкову блокаду. Комп'ютерна томографія (КТ) грудної клітки і живота із швидкою внутрішньовенною (ВВ) болюсною інфузією контрасту, виконана в

\*Серцево-судинний хірург, Філадельфія, Пенсильванія, США.

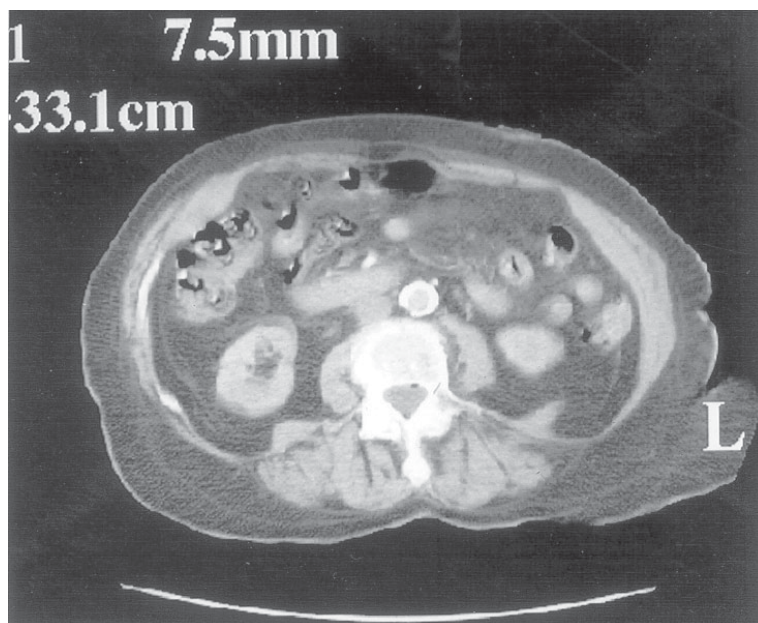
момент очікування на оперативне втручання, виявила сідлову емболію роздвоєння аорти на рівні L-4 (рис. 1). Усередині загальних клубових артерій не виявлено жодного кровоплину. Виглядало, що був незначний колатеральний кровоплин усередині правої зовнішньої клубової артерії і всередині лівої загальної стегнової артерії (ЗСА). Не було виявлено ознак розшарування аорти, АЧА чи атеросклерозу аорти.

Хворій було призначено кисень, ВВ інфузію 0,9% NaCl із 100 мекв бікарбонату sodи на 1000 мл і ВВ болюс 6000 од. гепарину натрію, після чого призначено постійну інфузію гепарину зі швидкістю 600 од./год., а також виконано дигіталізацію.

В операційній кімнаті через 4 год. після початку паралегії при застосуванні пере-

ривчастих коливань анальгетиків (фентаніл 25 мг і версед 0,5 мг) через двобічний поздовжній розріз у пахвинній ділянці отримали доступ до загальної, поверхневої і глибокої стегнових артерій. Не було болю, кровотечі з судин і пульсу. Ліва ЗСА мала обширну обструктивну атеросклеротичну бляшку.

Сідлову емболію аорти було видалено через поздовжню артеріотомію лівої ЗСА і через поперечну артеріотомію правої ЗСА із застосуванням балонного катетера Фоґарті №6. Дослідження лівої поверхневої стегнової, підколінної і великогомілкової артерій виконали за допомогою катетера Фоґарті №4, а лівої глибокої стегнової артерії — за допомогою балонного катетера Фоґарті №3. У цих артеріях тромбів не виявили. Під час проходження балонним катетером Фоґарті №4 у



**Рисунок 1.** КТ-зображення роздвоєння аорти, виконане після швидкої ВВ болюсної інфузії контрастного середника, демонструє тромб на рівні L-4 і відсутність суттєвого захворювання аорти.

праву поверхневу стегнову артерію, підколінну і великогомілкову артерії, а також балонним катетером Фоґарті №3 у праву глибоку стегнову артерію було видалено множинні тромби. З'явилась задовільна зворотна кровотеча з поверхневої і глибокої стегнових артерій. У кожную систему ЗСА виконали вливання 125 мл 0,9% NaCl з 2500 од. гепарину натрію. У лівій ЗСА виконали ендартеректомію і розширили її за допомогою синтетичної латки.

Після зняття судинних затискачів із стегнових артерій дистальний пульс відновився, після чого відзначили швидке повернення (коли пацієнтка ще була на операційному столі) чутливої і рухової функції НК.

Орієнтовна крововтрата становила 150 мл. Часовий інтервал від початку параплегії до

реперфузії НК становив 6 год. 15 хв. Під час хірургічного втручання у пацієнтки вийшло 800 мл чистої сечі. Не було ознак синдрому міжфасціального простору і необхідності виконання фасціотомії.

Пацієнтка повернулася до звичайної активності в межах одного тижня, відбулась конверсія до нормального синусового ритму за допомогою постійного правого передсердно-шлуночкового (ППШ) послідовного штучного водія ритму серця (ШВРС) з частотною адаптацією до рівня фізичного навантаження (ЧАРФН) із способом вимикання (тип DDDR, switch mode) шляхом лівої доголовної вени (рис. 2), призначення соталолу гідрохлориду 80 мг доротово кожні 12 годин. Пацієнтка почувається добре.



**Рисунок 2.** РГК хворої похилого віку з ФП-ТП передсердя після встановлення постійного ППШ послідовного ШВРС з ЧАРФН і з способом вимикання шляхом лівої доголовної вени.



### **Обговорення**

Причини параплегії незрозумілі, але, ймовірно, вони пов'язані або з ішемією спинного мозку, або з ішемією периферичних нервів, або обидвома причинами<sup>6-11</sup>. Було засвідчено, що периферичні нерви показують тривалий функціональний дефіцит після 3 год. ішемії<sup>12</sup>.

Артеріальне кровопостачання до спинного мозку є сегментарним і забезпечується до однієї передньої і двох задніх спинних артерій<sup>7,11</sup> шийного відділу спинного мозку (C1-C7), хребтовими і підключичними артеріями; верхнього грудного відділу спинного мозку (T1-T7) – з аорти через верхні міжреберні артерії; грудно-поперекового спинного мозку (T8-L5) – з нижніх міжреберних і поперекових артерій через велику корінцеву артерію (ВКА; *arteria radicularis magna*) Адамкевича; а мозкового конуса кінського хвоста – нижніми поперековими, клубово-поперековими і бічними крижовими артеріями<sup>8-12</sup>. Система “скидання води” існує лише між шийним і верхнім грудним артеріальними кровопостачаннями до спинного мозку. ВКА походить з лівого боку від аорти з гілок міжреберних на рівні T7-12 у 85% чи поперекових артерій на рівні T8-L4 — у 60%. Вона рідко з'являється на рівні L3 (1,4%) і на рівні L4-L5 (0,2%).

Низьке відходження ВКА на рівні L1-L5 або високе відходження ВКА на рівні T5-T6 з додатковими анастомотичними артеріальними петлями мозкового конуса на рівні L1-L5 трапляється у 15% пацієнтів<sup>11</sup>.

Ми зробили припущення, що в цієї пацієнтки причиною параплегії була як ішемія нижнього відділу спинного мозку внаслідок перекриття додаткових анастомотичних артеріальних петель мозкового конуса на рівні L4 з високим відходженням ВКА, так і ішемія периферичних нервів. Толерантність до ішемії цієї ділянки спинного мозку повинна бути подібною до толерантності периферичних нервів.

Відходження ВКА в цьому випадку могло бути на більш низькому рівні (L4) і могла виникнути її перекриття при гострій сідловій емболії аорти. Але в такому випадку ми повинні були б очікувати повільнішої регресії параплегії – від двох до шести місяців, або взагалі відсутності регресії<sup>6,7</sup>.

Було відомо, що параплегія може виникати після видалення і заміни АЧА<sup>11</sup>. При цій операції вона може бути викликана низьким відходженням ВКА або її високим відходженням з додатковими анастомотичними артеріальними петлями мозкового конуса.

Клінічний діагноз треба підтверджувати за допомогою КТ з контрастом або кризьпахової ангіографії аорти у тих випадках, де є високий індекс підозри щодо неемболічної оклюзії<sup>1,3-7</sup>. Ми підтвердили наш клінічний діагноз за допомогою контрастної КТ органів грудної клітки і живота, щоб виключити захворювання аорти. ВКА можна зображувати за допомогою селективної ангіографії або магнітно-резонансної ангіографії в 70-80% пацієнтів, або за допомогою чотириканального мультидетекторного КТ-сканера<sup>13</sup>.

На щастя, під час оперативного втручання на АЧА параплегії можна запобігти шляхом ліпшого доопераційного зображення ВКА і її реімплантації під час операції.

Хірургічне лікування, яке треба виконувати невідкладно, включає двобічну стегову емболектомію, аорто-двостегове чи пахово-стегове обхідне шунтування, тромболізис і фасціотомію<sup>2-5</sup>. Виключивши захворювання аорти, ми вирішили зробити двобічну стегову зворотну і висхідну емболектомію.

Операційна смертність коливається від 14 до 30%<sup>1-4</sup>. Ускладнення після емболектомії гострої сідлової емболії аорти включають гіпотензію, тахікардію, постішемічний набряк, гіперкаліємію, гіпермагнезіємію, метаболічний ацидоз, гемоконцентрацію і міоглобулінемію, які призводять до серцевої і ниркової недостатності<sup>14</sup>.

У цієї пацієнтки внаслідок ФП-ТП виник внутрішньосерцевий тромб, який викликав емболію роздвоєння аорти. Унаслідок сприятливого анатомічного кровопостачання дистального відділу спинного мозку відносно місця гострої сідлової емболії аорти, правильного діагнозу, корекції метаболічного ацидозу, повної гепаринізації і двобічної черезстегнової емболектомії аорти і дистальних артерій було досягнуто швидкої і тотальної регресії параплегії<sup>15</sup>.

### SUMMARY

*Saddle Embolism of the Aorta  
with Sudden Paraplegia*

A. S. Olearchyk, MD

*JUMANA. 2004; 49(2/152): 52-56*

**Key words:** *Atrial fibrillation-flutter, saddle embolism of the aorta, paraplegia, great radicular artery, supplementary anastomotic arterial ansa of the conus, peripheral nerve, embolectomy.*

**Abstract.** An elderly woman with atrial fibrillation-flutter developed an acute saddle embolism of the aorta with sudden paraplegia. Immediate treatment included oxygen, intravenous fluid, correction of metabolic acidosis, heparinization and digitalization, followed by a bilateral femoral embolectomy of the abdominal aorta, left iliacs and common femoral arteries, and of the right superficial and deep femoral, popliteal and tibial arteries. After removing the vascular clamps from the femoral arteries, the distal pulses returned, and paraplegia subsided. The most likely causes of paraplegia were occlusion of the supplementary anastomotic

arterial ansa of the conus with a high origin of the greater radicular artery, and ischemia of the peripheral nerves.

### Література

1. Mercer KG, Berridge DC. Saddle embolus — the need for intensive investigation and critical evaluation: a case report. *Vasc Surg* 2001;35(1):63–5.
2. Ross SA, Hood JM, Barros D'Sa AA. Immediate heparinization and surgery in the management of saddle embolism. *Eur J Vasc Surg* 1990;4(2): 191–4.
3. Surowiec SM, Isiklar H, Sreeram S, Weiss VJ, et al. Acute occlusion of the abdominal aorta. *Am J Surg* 1998; 176(2):193-7.
4. Busuttill RW, Keehn G, Milliken J, et al. Aortic saddle embolus. A twenty-year experience. *Ann Surg* 1983; 197(6): 698-706.
5. Kao CL, Chang JP. Abdominal aortic occlusion. A rare complication of cardiac myxoma. *Tex Heart Inst J* 2001; 28: 324-5.
6. Dickson AP, Lum SK, Whyte AS. Paraplegia following saddle embolism. *Br J Surg* 1984;71:321.
7. Chandrashekar G, Acharya RT, Rao J, et al. Recovery from paraplegia following aortic saddle embolism. Case report. *Paraplegia* 1994;32(2): 112-6.
8. Adamkiewicz A. Die Blutgefäße des menschlichen Rückenmarkes. I Theil. Die Gefäße der Rückenmarksubstanz. *Sitzungsber d. K. Akad d. Wissensch Wien. Math-naturwiss Klass* 1881;84:469-502.
9. Adamkiewicz A. Die Blutgefäße des menschlichen Rückenmarkes-II Theil. Die Gefäße der Rückenmarksoberfläche. *Sitzungsber d. K. Akad d. Wissensch Wien. Math-naturwiss Klass* 1882;85:101-30.
10. Adams HD, van Geertruyden HH. Neurologic complications of aortic surgery. *Ann Surg* 1956; 114:574-610.
11. Pasternak BM, Boyd DP, Ellis FH, Jr. Spinal cord injury after procedures on the aorta. *Surg Gyn Abst* 1972; 135: 29-34.
12. Connolly JE. Prevention of spinal cord complications in aortic surgery. *Am J Surg* 1998;176(2):92-101.
13. Chervu A, Moore WS, Homsher E, et al. Differential recovery of skeletal muscle and peripheral nerve function after ischemia and reperfusion. *J Surg Res* 1989; 47(1): 12-9. Erratum, in: *J Surg Res* 1989; 47(5):470.
14. Maruyama R, Kamishima T, Shiiya N, et al. MDCT scan visualizes the Adamkiewicz artery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1308.
15. Stock W, Geppert E, Zehie A. The tourniquet syndrome — a severe complication after embolectomy of saddle embolism. *Thoraxchir Vask Chir* 1975;23(4):324-9.
16. Оларчик АС. Всесвіт хірурга. — Медицина світу. Львів, 2004. — С. 447-51.

## Успіхи та сподівання в дослідженні діабету\*\*

Нині вже можемо впевнено говорити про епідемію цукрового діабету і поширення її на нові населення. Драматично зростає поширеність цукрового діабету 2-го типу серед дитячого населення<sup>1</sup> та у країнах, що є на шляху розвитку.<sup>2</sup> Уже широко визнані випадки цукрового діабету 1-го типу у дорослих.<sup>3</sup> Серцево-судинні захворювання, обумовлені діабетом, стали світовою проблемою.<sup>4</sup> Тимчасом як частота нових випадків серцевих захворювань і раку стабілізується або виявляє нахил до зниження, частота діабету в США щорічно зростає на 6%<sup>5</sup>, а у країнах на шляху розвитку приріст ще більший.<sup>6</sup> Відповідно зростають людські та економічні втрати від діабету, і це вимагає спільної реакції світової спільноти. Але ті, хто визначає стратегію розвитку охорони здоров'я, а також страхові компанії та громадськість лише тепер починають розуміти серйозність проблеми діабету.

Можливості поступу в подоланні цієї проблеми практично безмежні, однак ряд найбільшосновних питань залишаються без відповіді. Що лежить в основі метаболічного синдрому?<sup>7,8</sup> Що є дійсним медіатором зв'язку між ожирінням та інсулінорезистентністю? Чи можна подолати цю резистентність застосуванням фармакологічних препаратів? Що започатковує процес руйнування бета-клітин при цукровому діабеті 1-го типу? Як можна запобігти цьому? Як найповніше реалізувати неймовірно високий потенціал клітинної терапії та засобів механічного введення інсуліну? Як поліпшити мотивацію пацієнтів з діабетом до само-

контролю, щоб запобігти розвиткові ускладнень? Як загалом підвищити мотивацію суспільства до стриманості у споживанні їжі? Як покрити кошти запобігання діабету, водночас зі зниженням усіх витрат пов'язаних з його лікуванням?

Статті цього випуску *JAMA* присвячені важливим сьогоденним проблемам діабету та ілюструють використання деяких новіших методів дослідження діабету. Нові технології, з одного боку, є підпорою досягнень основних наук, з іншого — вони й підносять рівень клінічних досліджень. Тематика цього випуску — різноманітна: вона включає звіти про велике спостережне когортне дослідження, аналіз злучених баз даних штатів і лікарень, огляд системи комп'ютерних історій хвороби, аналіз співвідношення коштів та ефективності лікування, вислід двох рандомізованих контрольованих досліджень та віддалені виследи одного важливого клінічного дослідження.

Є велике зацікавлення подіями, що передують початку діабету, і вчені ведуть пошук діабетогенних генів. Відповідно до теорії "ощадливих генів" деякі особи легше накопичують жир, добре адаптуючись до голоду, але погано — до надмірностей в їді.<sup>9</sup> Ця концепція, безумовно, спрощена бо діабет 2-го типу — полігенне захворювання. Ба більше — можливо, багато генів проявляють себе такими нетрадиційними фенотипами як схильність до ожиріння унаслідок дисрегуляції апетиту.

Суміжна ділянка, що викликає зацікавлення, — це "внутрішньоутробне мікросередовище" і роль, що його може мати ранній імпринтінг на майбутнє життя. Дослідження, проведене Innes та співавторами,<sup>10</sup> вивчало зв'язок ваги жінки при народженні з ризиком розвитку

\* John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, and American Diabetes Association, Alexandria, VA, USA.

\*\* *JAMA*. 2002; 287(19): 2582-2584.

в неї гестаційного діабету, який є маркером ризику діабету 2-го типу. Пов'язуючи дані про виписи з лікарень з базою штатових дан про життєво важливих показників, автори зробили висновок, що жінки з меншою вагою при народженні мають більше шансів захворіти на гестаційний діабет. Це спостереження узгоджуються з вислідами, отриманими за цілком інших обставин, — вагітні жінки в Нідерландах які перейшли певний період голоду спричиненого нацистами під час Другої світової війни народжували дітей, що були схильними до розвитку діабету 2-го типу<sup>11</sup>.

Висліди подовжнього спостережневого вивчення населення, проведеного Wong та співавторами,<sup>12</sup> виявлено цікавий зв'язок між звуженням артерій сітківки ока і ризиком розвитку діабету. Зроблено припущення, що діабет не лише спричиняє мікросудинні зміни, але й може бути спричинений ними. Ці висліди нагадують дослідження Siperstein та співавторів у 1960-х і 70-х рр.<sup>13</sup>, відповідно до яких потовщення базальної оболонки капілярів попереджує появу діабету.

Вивчення пацієнтів ще перед діагнозом діабету може сприяти виробленню методів первісного запобігання, а кращі способи лікування можуть причинитися до запобігання ускладнень. Davies та співавтори<sup>14</sup> вивчали речовину, яка, на перший погляд, не мала би підвищувати чутливість тканин до інсуліну, — алкоголь. Під час рандомізованого, контрольованого, перехресного дослідження здорових постменопаузальних жінок дослідники виявили полішення чутливості до інсуліну в жінок, які вживали алкоголь двічі на день. Загальприйнято, що алкоголь має гіпоглікемізуючий ефект; проте, на це припущення не легко знайти потвердження.<sup>15</sup> Алькоголічна гіпоглікемія вже вивчалася десятиліттями<sup>16</sup>, і виявлено що комбінація алкоголю й інсуліну може мати смертельні наслідки в крайніх випадках<sup>17</sup>. Якщо гіперінсулінізм натще є фактором ризику у розвитку серцево-судинних ускладнень<sup>18</sup> і якщо, як стверджують

Davies та співавтори, алкоголь знижує рівень інсуліну натще, то це може допомогти пояснити його сприятливу роль у подовженні тривалості життя.<sup>19</sup> Зростає кількість свідчень того, що помірне вживання алкоголю може до певної міри бути корисним як для людей з діабетом, так і без нього.

Цікавими є також найновіші дані одержані від довготривалого дослідження Вивчення контролю та ускладнень діабету (Diabetes Control and Complications Trial; DCCT). Подальше спостереження за добре описаними та лікуваними учасниками з діабетом 1-го типу дало можливість групі описувачів (Writing Team) DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (DCCT/Досліднича група епідеміології втручань й ускладнень діабету)<sup>20</sup> засвідчити, що інтенсивна 6,5-річна терапія в рамках дослідження DCCT дає корисні наслідки майже 7 років пізніше, навіть незважаючи на те, що дві групи (ті, що отримували інтенсивну, і ті, що отримували традиційну терапію) вже давно практично не відрізняються за якістю глікемічного контролю. Клініцистам важливо знати, що ретельний глікемічний контроль має постійний сприятливий ефект. З методологічної точки зору важливо продовжити збір даних у рамках великих клінічних досліджень, оскільки надійні висновки можна робити лише за вислідами довготривалих спостережень.

Rewers та співавтори<sup>21</sup> вивчали гострі ускладнення, що трапляються при терапії діабету 1-го типу, намагаючись ідентифікувати фактори, які підвищують ризик розвитку важких гіпоглікемій чи кетоацидозу. Прогностичні фактори гострих ускладнень, — психічні розлади, їх наявність у минулому, а також надмірно низькі або високі рівні глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>). Дані досліджень великих груп пацієнтів підтверджують тезу про те, що зі полішенням рівня HbA<sub>1c</sub> ризик розвитку гіпоглікемій зростає. Разом із тим, високий відсоток ускладнень

зумовлює відносно невелика група пацієнтів, про що вперше було повідомлено за вислідами дослідження DCCT<sup>22</sup>.

Третинна профілактика в пацієнтів з діабетом полягає в запобіганні інвалідизації і смерті від уже наявних ускладнень. Три повідомлення в цьому випуску *JAMA* стосуються ускладнень. Reiber і співавтори<sup>23</sup> провели ґрунтовне наукове дослідження, здавалося б, простого питання — чи запобігає терапевтичне взуття утворенню виразок на стопі? За результатами цього добре контрольованого дослідження, яке проводилося на замовлення відділу Ветеранських справ, використання 2-х різних варіантів спеціально виготовленого взуття не мало переваг над традиційним добрим доглядом за стопами. Це і спростувало звичайноприйняті погляди. Можливо, автори дещо недооцінили якість догляду за стопами у системі Ветеранських справ, що робить зайвою потребу у спеціальному взутті. Крім того, від участі в дослідженні були відсторонені пацієнти зі значними деформаціями стоп.

Karter та співавтори<sup>24</sup> вивчали складне питання ролі етнічних відмінностей у розвитку діабетичних ускладнень. Використовуючи інформації, отримані з бази даних про більш як 62 000 застрахованих пацієнтів, автори повідомляють про різноманітні етнічні особливості, лише інколи підтверджуючи наші упереджені уявлення. Висновки містять кілька застережень. По-перше, визначення поняття “раса”, що ґрунтується на поверхових характеристиках і самооцінці, а не на генетичних дослідженнях, є жалюгідно неадекватним. Наприклад, особи з дуже різноманітним етнічним тлом вважали себе латиноамериканцями. По-друге, хоча деякі відомі фактори ризику, такі як артеріальний тиск, рівень ліпідів або соціально-економічний стан, доступні вимірюванню, є інші суттєві але невідомі фактори, що теж можуть підвищувати ризик діабетичних ускладнень. Можна припустити, що такі фактори, як особливості споживання мі-

норних поживних речовин, житлові умови, особливості гігієни або переконання щодо опіки здоров'я, також можуть мати значучу роль, далеко понад генетичним впливом.

Аналіз співвідношення вартості та ефективності, проведений Групою кошт-ефективності CDC<sup>25</sup>, порівнює медично доказані лікування для інтенсивного глікемічного контролю, інтенсифікованого контролю за артеріальним тиском та зниження рівня холестерину в сироватці крові в пацієнтів з діабетом 2-го типу, подаючи висліди у вигляді співвідношення вартості в доларах і кількості років доброякісного життя. Для порівняння різних варіантів використано найновіший модель вивчення співвідношення коштів та ефективності, а для підрахунків — найдостовірніші з доступних данив. Проте людські фактори можуть впливати на висліди не передбачуваним чином. Наприклад, вивірений рік доброякісного життя в однієї особи може цілком відрізнятися від такого ж року в іншої. Хоча цей аналіз підказує що найкраще співвідношення кошту та ефективності має інтенсифікована терапія гіпертензії, було б немудро для тих що правлять медичними справами використовувати ці висліди для скорочення витрат на інші перевірені терапевтичні підходи.

Beckman та співавтори<sup>26</sup> підсумовують непереборні докази що діабет прискорює розвиток атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, і роблять висновок, що терапія таки має істотне значення. Тягар і важкість серцево-судинних захворювань, обумовлених діабетом, лише починає привертати до себе увагу, на яку заслуговує, і вже тепер зрозуміло, що превентивні засоби застосовують недостатньо.

Статті у цьому тематичному випуску *JAMA* також висвітлюють потребу уважніше приглянутися до проблеми хронічних захворювань загалом. Система охорони здоров'я США, незаперечно, насамперед спрямована на подолання гострих епізодичних захворювань. Ця модель не забезпечує достатньої

допомоги людям з хронічними захворюваннями. Можливості лікарень, травматологічна допомога, відділення невідкладної терапії, служба швидкої допомоги, компенсація відшкодувань, резидентура і професійна освіта орієнтовані головним чином на стаціонарних хворих. Близько 100 мільйонів осіб у США, що страждають на хронічні захворювання, натикаються на численні перепони в отриманні якісної медичної допомоги<sup>27</sup>.

Цей випуск *JAMA* висвітлює широкий спектр питань проблеми діабету — від причин виникнення захворювання до ефективної терапії та питань які торкаються планування системи охорони здоров'я й економіки. Вони можуть бути цікавими як клініцистам, так і тим що планують діяльність служби охорони здоров'я. І хоча ці дослідження дають лише побіжне уявлення про нинішній стан дослідження діабету, вони наочно демонструють, як багато таємниць діабету ще залишаються нерозкритими. Боротьба за зцілення від діабету і поліпшення якості життя пацієнтів починається щойно тепер.

### SUMMARY

#### *Progress and Promise of Diabetes Research*

C. D. Saudek, MD

*JUMANA*. 2004; 49(2/152): 57-61

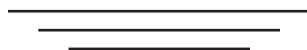
While new cases of heart disease and cancer are either stable or decreasing, cases of diabetes are on the increase and extending to new populations. The annual increase in new cases of diabetes in the US has been on the order of 6% in recent years, and even greater in developing countries. This overview summarizes articles in a special issue of *JAMA* (2002; 287, No.19) devoted to diabetes. The coverage includes societal ramifications of diabetes, as well as pathogenetic studies with their implications for the prevention and treatment of diabetes in children and adults.

### Література

1. Fagot-Campagna A. Emergence of type 2 diabetes mellitus in children: epidemiological evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(suppl 6):1395-1402.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414: 782-787.
3. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med*. 1994; 11: 299-303.
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339: 229-234.
5. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Diabetes trends in the US: 1990-1998. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1278-1283.
6. Fall CH. Non-industrialised countries and affluence. *Br Med Bull*. 2001; 60:33-50.
7. Resnick HE, Howard BV. Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*. 2002; 53:245-267.
8. Groop L, Orho-Melander M. The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med*. 2001;250:105-120.
9. Joffe B, Zimmet P. The thrifty genotype in type 2 diabetes: an unfinished symphony moving to its finale? *Endocrine*. 1998;9:139-141.
10. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baron A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *JAMA*. 2002; 287:2534-2541.
11. Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; 351:173-177.
12. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al, for the ARIC Investigators. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA*. 2002; 287: 2528-2533.
13. Siperstein MD, Norton W, Linger RH, Madison LL. Muscle capillary basement membrane width in normal, diabetic and prediabetic patients. *Trans Assoc Am Physicians*. 1966; 79:330-347.
14. Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 287:2559-2562.
15. Moriarty KT, Maggs DG, Macdonald IA, Tattersall RB. Does ethanol cause hypoglycaemia in overnight fasted patients with type 1 diabetes? *Diabet Med*. 1993; 10:61-65.
16. Andreani DG, Tamburrano G, Javicoli M. Alcohol hypoglycemia: hormonal changes. *Horm Metab Res*. 1976;suppl 6:99-105.
17. Arky RA, Veverbrants E, Abramson EA. Irreversible hypoglycemia: a complication of alcohol and insulin. *JAMA*. 1968;206:575-578.
18. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996; 334:952-957.
19. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE, Cruickshanks KJ. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA*. 1999; 282:239-246.

20. The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002; 287:2563-2569.
21. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002; 287:2511-2518.
22. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1997; 46:271 -286.
23. Reiber GE, Smith DG, Wallace C, et al. Effect of therapeutic footwear on foot reulceration in patients with diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 287: 2552-2558.
24. Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA*. 2002; 287:2519-2527.
25. The CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA*. 2002; 287: 2542-2551.
26. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002; 287:2570-2581.
27. Partnership for Solutions. Harris Interactive Survey. Available at: [http://www .partnershipforsolutions.org/statistics/perceptions.htm](http://www.partnershipforsolutions.org/statistics/perceptions.htm). Accessed April 24, 2002.

**Translated and published with the permission of the Journal of American Medical Association (JAMA).  
Copyright © 2002, American Medical Association (AMA).**



## Запрограмована загибель клітин. Захворювання і підходи до лікування: оглядова стаття

**Реферат.** В огляді наведено літературні і власні дані про запрограмовану загибель клітин (ЗЗК). Засвідчено, що апоптоз викликає близько 100 хвороб. Розглянуто відомості про захворювання які пов'язані з апоптозом, і деякі підходи до їхнього лікування.

**Ключові слова:** апоптоз, запрограмована загибель клітин, ЗЗК.

За останні роки дослідження молекулярних механізмів ЗЗК стала однією з найважчих і найактуальніших проблем біологічних і медичних наук. Труднощі тут очевидні: незважаючи на велику кількість експериментів, мало що відомо про механізми цього явища. Ще не до кінця досліджено регуляцію ЗЗК окремих клітин у цілісному багатоклітинному організмі. Актуальність ЗЗК проявляється взаємозв'язком порушення регуляції цього процесу у даній клітині зі старінням та більшістю захворювань. Виявлення конкретних механізмів такого порушення дозволить визначити етіологію і патогенез конкретних хвороб і як наслідок цього — можливість корекції порушення регуляції ЗЗК.

Згідно з концепцією ЗЗК, яка була висунута в кінці 1920-х років і зараз є загальноприйнятою<sup>1</sup>, клітини беруть активну участь у своєму нищенні. Крім того, загибель еукаріотичних клітин відбувається різними диференційними шляхами і має різні форми прояву. Найдослідженішою формою запрограмованої загибелі еукаріотичних клітин є апоптоз. У перекладі з грецької мови “апоп-

тоз” означає “опадання”<sup>2</sup>, наприклад, листя. Апоптоз регулює клітинну масу й архітектуру багатьох тканин. Чотири основні характеристики апоптозу є стискання клітини, агрегація хроматину, фрагментація генома, та зміна в оболонках апоптуючої клітини, що призводить до розпізнавання її фагоцитами.

У нормальному організмі генетично обумовлену смерть клітин іноді нелегко відрізнити від випадкової смерті. Випадкова смерть уражає клітини окремої особини без усякого вибору, хаотично: окрема клітина може загинути або й ні на певній стадії розвитку організму. Генетично обумовлена смерть обов'язково уражає кожну клітину даного виду на певній стадії нормального онтогенезу. Таким чином, останній вид смерті клітин характеризується певним просторовим розміщенням гинучих клітин, певною стадією онтогенезу нормального організму, специфічним, завжди однаковим для даної клітини, механізмом загибелі.

Відкриття феномену самонищення клітин тварин і людини було революційним явищем в біології. Воно дозволило по-новому оцінити механізми підтримки клітинного гомеостазу в різні періоди онтогенезу й під час розвитку багатьох патологічних ста-

\* Київський університет ім. Т. Шевченка, Київ, Україна



нів. Розкриття механізмів ЗЗК може мати важливе значення не тільки для поглиблення уявлень про роль ЗЗК у підтримці нормального клітинного гомеостазу і в патогенезі старіння і різних захворювань, але також для розробки сучасних діагностичних методів і терапевтичних засобів.

Ця стаття присвячена головним аспектам ЗЗК, які досліджувались нами з 1964 р. Особлива увага приділяється генетичним аспектам оскільки вони є пусковими і керуючими механізмами ЗЗК. Теж показана роль апоптозу в патогенезі різних захворювань.

### **Історичні аспекти ЗЗК**

Клітинна смерть відома з моменту відкриття клітин. Ще з 1665 р. Р. Гук описав форми з загинувших клітин у корі дуба<sup>2</sup>. Однак ці досліді довгий час залишалися без належної уваги. У 1842 р. К. Фогт і в 1859 р. Р. Вірхов опублікували свої дослідження клітинної смерті<sup>2</sup>. А в 1923 р. П. Аллен, досліджуючи заражені грибами рослинні клітини, висунув концепцію ЗЗК, згідно з якою клітини беруть активну участь у своєму нищенні<sup>1</sup>.

З розвитком гістології і цитології тварин було виявлено групи некротичних клітин у нейронній трубці, спинних гангліях і в деяких інших органах, особливо в тих, які щезають після народження (подібні до метанефрону). І. І. Мечников, О. О. Ковалевський, Ван Рисс та інші дослідники описували і проводили ретельні мікроскопічні дослідження явища загибелі клітин, порушення тканин та органів протягом нормального розвитку личинок комах та амфібій, ембріонів хребетних, тощо. М. С. Мільман (1900, 1922, 1926) був один з перших що звернув увагу на значну роль цих регресивних змін під час нормального індивідуального розвитку організмів, зібрав та класифікував приклади цих, як він їх назвав, біоредуктивних явищ. У 1900 р. він описав ці процеси у своїй книзі "Ueber die Ursache des Alters", в якій уперше в науці пояснив механізми старіння

людини та розвиток багатьох захворювань. Огляд праць Мільмана поданий нами у 1977 році<sup>3</sup>.

У 1922 р. медичний факультет Гайдельберзького університету заснував спеціальну премію за розробку теми "Загибель клітин під час життєвого процесу". Ця премія була присуджена М. Ернстові за докладну працю "Про загибель клітин протягом нормального розвитку хребетних"<sup>4</sup>. Автор виявив та вивчив загибель клітин у ембріонів багатьох класів хребетних — круглоротих риб, амфібій, плазунів, птахів, ссавців (у тому числі людини). Загибель клітин постійно спостерігається в тому чи іншому локусі тканини зародкових листків на чітко визначеній стадії розвитку ембріонів. Ернст виділив загибель клітин, яка спостерігалась у всіх вивчених ембріонах усіх класів хребетних, і загибель клітин, властиву тільки ембріонам відомого класу.

Ернст докладно описав морфологічні зміни ядра й цитоплазми гинучих клітин, та обговорив деякі механізми загибелі клітин. Щоб клітина загинула, не обов'язкова дія зовнішніх факторів. У більшості випадків клітини гинуть від причин, які закладені в самій клітині. Проте він вказував на деякі зовнішні фактори, які призводять клітини до загибелі (голодування, тиск зовнішніх тканин), та зауважив що відмирання клітин у нормальному організмі ембріона необхідне для нормального розвитку.

А. Глюксман<sup>5,6</sup> і Дж. Саундерс<sup>7</sup> докладно вивчали морфологію клітинної загибелі в різних тканинах і органах ембріонів і подали її класифікацію. Вони засвідчили, що без ЗЗК не здійснюється морфогенез, усунення личиночних органів.

Глюксман припускав, що в період морфогенезу активується спеціальний адаптивний механізм, який сприяє елімінації надлишкових і/або функціонально аномальних клітин<sup>6</sup>. У 1966 р., аналогічний механізм самоліквідації клітин був описаний Дж. Саундерсом у безхребетних тварин<sup>8</sup>. В обох пра-

цях викладено думку що елімінація клітин відбувається завдяки програмі, яка закладена в самих клітинах.

Фізіологічну роль та широке поширення ЗЗК почали визнавати з 1970-х роках. У ті часи багато хто вважав цей вид загибелі клітин “фізіологічним”. Перші дослідники ЗЗК вибирали модельні об’єкти які дозволяли досліджувати тільки біохімічні або морфологічні феномени і механізми цього явища.

Ряд праць Лакшина зі співавторами в 1969–1974 роках<sup>9,10</sup> присвячений змінам у міжсегментарних м’язах, які дегенерують під час метаморфозу в шовкової молі (*Antheraea polyphemus*, *Philosamia cynthia*, *Manduca sexta*). Ці м’язи є личиночними і чинні протягом тритижневого розвитку лялечок. Після виходу дорослої комахи з лялечки м’язи розсмоктуються протягом 48 годин.

Деякі дослідники як модель ЗЗК обрали тимус телят і корів. Іншими модельними об’єктами були еритроцити ссавців, клітини епітелію кишечника та епідермісу, кришталик ока. Проте для біохімічних досліджень вони були не зовсім зручними.

У 1968 р. Г. Д. Бердишев вивчив феноменологію і біохімічні механізми загибелі клітин в органах і тканинах деяких тварин, які помирають після єдиного в їхньому житті акту розмноження внаслідок запрограмованої смерті<sup>11</sup>. Роль генів у цьому виді загибелі тоді ще була невідомою. Модельні об’єкти цих дослідження були тихоокеанські лососі, зокрема, горбуша (*Oncorhynchus gorbusha* Walb.), які гинуть унаслідок масової ЗЗК після єдиного акту репродукції. Дослідженню морфологічних, електронно-мікроскопічних та біохімічних механізмів апоптозу соматичних клітин, які гинуть протягом нерестуючої міграції горбуші, присвячена його докторська дисертація (1971 р.), та ряд монографій<sup>3,12,13</sup> і статей<sup>11,14,18-21</sup>. Ці праці встановили що під час ЗЗК у багатьох органах нерестуючої горбуші закономірно зміню-

ється вміст ДНК і РНК, їх фізико-хімічні властивості, а особливо метилування ДНК<sup>3,13,15</sup>. Уперше було виявлено деметилування ДНК та вікову специфічність цього явища<sup>3</sup>. Вивчено динаміку виходу нуклеаз із лізосом, а також властивості цих ензимів<sup>13</sup>. Показано що паралельно до виходу нуклеаз із лізосом падає матрична активність хроматину клітин печінки нерестуючої горбуші (рис. 1)<sup>18</sup>. На підставі своїх спостережень Г. Д. Бердишев сформулював генетичну теорію загибелі тихоокеанських лососів<sup>16,17,20</sup>, еколого-генетичну теорію старіння хребетних тварин, згідно з якою старіння зумовлено як випадковими пошкодженнями клітин, так і запрограмованими, включаючи й ЗЗК<sup>12,14,17,19</sup>. Ця концепція стала популярною після того, як ЗЗК стала актуальною проблемою біології.

Ультраструктурні зміни в клітині під час її запрограмованої загибелі були вперше докладно описані Дж. Керром і співавторами в 1972 р. Вони систематизували тогочасні дані і ввели термін “апоптоз” для позначення цього процесу, протилежного мітозові<sup>22</sup>.

Проте на вищих тваринах та одноклітинних організмах у дослідженні ЗЗК не завжди далеко можна просунутись. Це першими зрозуміли англійські вчені С. Бреннер і Дж. Салстон і американець Г. Р. Горвиц. На початку 1960-х років вони знайшли більш надійний об’єкт — нематоду *Caenorhabditis elegans* — черв’яка, розмір якого близько 1 мм, а тіло в дорослому стані складається з 959 клітин. Протягом нетривалого розвитку 131 клітина гине внаслідок апоптозу. Отже, за весь цикл розвитку в організмі з’являються всього 1090 клітин. У цієї нематоди спостережено численні мутації, у тому числі тих генів, які регулюють клітинну смерть<sup>23,24</sup>. С. Бреннер, Дж. Салстон і Г. Р. Горвиц засвідчили, що гени смерті продукують особливі гідролітичні ензими — каспази, що наче кислота роз’їдають клітини і тим самим спричиняють їхню смерть.

Інші гени — “гени порятунку” — до певного часу нейтралізують каспази. Від функціональної рівноваги між цими двома групами генів — генів смерті і порятунку — залежить доля клітини (табл. 1).

Дж. Салстон ідентифікував перший ген, необхідний для руйнування ДНК. Г. Р. Горвиц виявив ще двох “співчасників” убивства клітин, а також ген, який захищає їх від загибелі. Учені довели, що подібні гени існують у людини і в інших вищих тварин. Під час

багатьох захворювань людини (інфаркту, інсульту, СНІДу) клітин гине більше, ніж потрібно. Якщо ж гени-убивці недостатньо або неправильно чинні, клітини, які повинні загинути, залишаються живими, розмножуються, і таким чином утворюють пухлини.

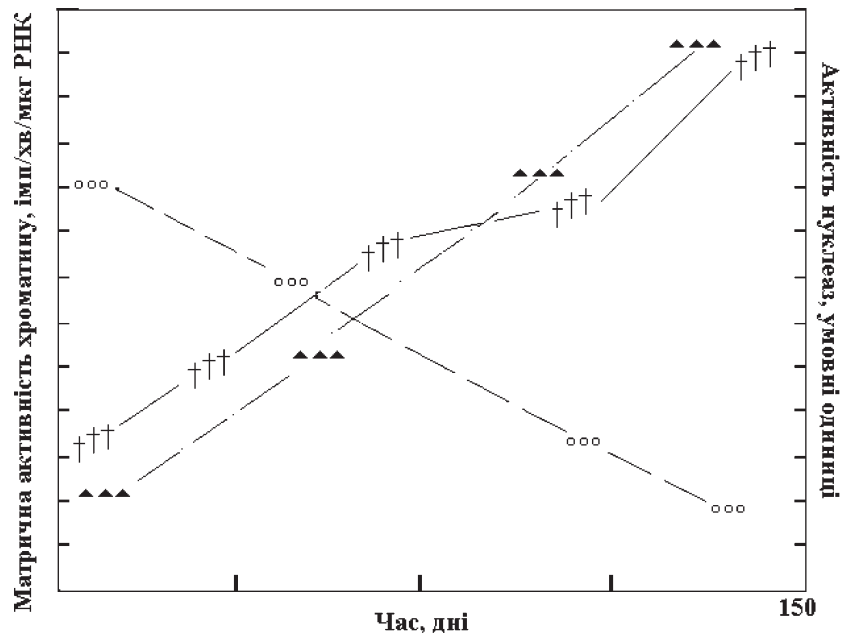
За праці, присвячені розшифруванню генетичних механізмів ЗЗК, С. Бреннер, Дж. Салстон і Г. Р. Горвиц у 2002 р. одержали Нобелівську премію з категорії “фізіології або медицини”.

**Таблиця 1.**

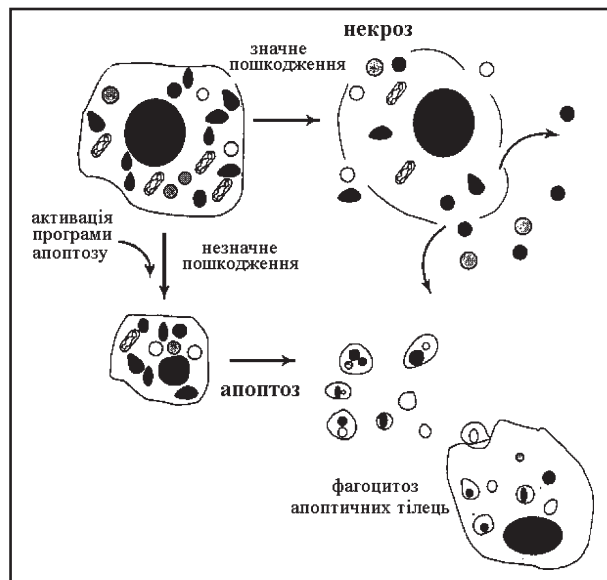
Біологічні фактори, що порушують рівновагу між відпорністю та схильністю до апоптозу

Резистентність до апоптозу	Тенденція до апоптозу	Приклади клітин і діючих факторів
Фактори росту		IL-, IL-2, CSF, EPO
Ростовий фактор	Дефіцит ростових факторів	IGF, PDGF, NGF
<b>Гормони</b>		
		АКТГ
Трофічні гормони	Дефіцит трофічних гормонів	
	Аналоги гормонів	Тестостерон, естроген
<b>Ендогенні фактори</b>		
β-ендорфіни, енкефаліни	Лімфотоксин, TNF, TGF-b1, IL-2, анти-APO-1/анти-Fas	CTL, К-клітини
<b>Генетичні зв'язки</b>		
Експресія bcl-2	Експресія c-мус	Клітини пам'яті
Мутація/втрата p53	Експресія p53	
	Експресія TRPM-2	Клітини простати
Експресія LMP при EBV	Активация кальмодуліну	Reed-Stenberg клітини
<b>Зовнішні екстремальні фактори</b>		
	Радіація	
	Цитотоксичні препарати	
	Гіпертермія	
	Ультрафіолетове опромінення	

**Примітка.** IL — інтерлейкін; CSF — колонієстимулюючий фактор; EPO — еритропоетин; IGF — інсуліноподібний ростовий фактор; PDGF — тромбоцитарний ростовий фактор; NGF — ростовий фактор нервів; АКТГ — адренокортикотропний гормон; К-клітини — клітини-кілери; TNF — фактор некрозу пухлин; TGF — фактор росту пухлин; LMP — латентний мембранний білок; EBV — вірус Епштейна-Барра; CTL — цитотоксичні Т-лімфоцити.



**Рис. 1.** Матрична активність хроматину ядер гепатоцитів горбуші на різних етапах їх апоптозу.  
 ○ — швидкість синтезу РНК хроматину ядер гепатоцитів горбуші на різних етапах її нересту, який визначається за інтенсивністю включення радіоактивного попередника РНК ( $C^{14}$ -УДФ). Використовувались очищені препарати ДНК-залежної РНК-полімерази *E. coli*.  
 ▲ — активність кислій РНК-ази в умовних одиницях.  
 † — активність кислій ДНК-ази в умовних одиницях.



**Рис. 2.** Апоптоз і некроз клітин

Хоча терміни “ЗЗК” і “апоптоз” часто вживаються як синоніми, між ними є певні відмінності. Під ЗЗК розуміють механізм елімінації клітини, який активується під час формування органів, тканин і всього організму в період ембріо- і морфогенезу, деяких форм старіння, у рослин — при відповіді клітини на патогени. Водночас протягом апоптозу загибель клітини не обов’язково є запрограмованою. І навпаки, ЗЗК не завжди відбувається шляхом апоптозу<sup>22,27</sup>. Крім того, Керр зі співавторами відзначили існування двох різних видів клітинної смерті у тварин — апоптозу і некрозу.

До недавня вважалось, що некроз — це не запрограмована форма загибелі клітин. Проте останнім часом з’являються відомості що ця форма загибелі клітини також є запрограмованою.

#### **Дві основні форми клітинної смерті**

Приклади апоптозу в дорослому тваринному організмі поширені в різних типах тканин. Він трапляється як у помірно проліферуючих популяціях клітин (гепатоцити, клітини епітелію кори наднирників), так і в швидко проліферуючих клітинних популяціях. У першому випадку він виконує функцію гомеостатичної регуляції оптимального об’єму ткани-

ни. У другому випадку роль апоптозу, в основному, пов’язана з диференціюванням клітин.

До недавня вважалось що некроз суто патологічний процес який розвивається раптово й одночасно у великій групі клітин внаслідок гіпоксії, фізичних і хімічних впливів і під дією вірусів<sup>2,26</sup>. Цей процес пов’язаний з повним метаболічним занепадом, який призводить до набряку клітини, ранньої втрати цілісності її оболонки, пошкодження мітохондрій та інших органел, що в кінцевому підсумку закінчується лізисом залишків клітини<sup>2,26,28</sup>. Некроз не пов’язаний з поглинанням енергії і синтезом білка, тоді як апоптоз — це енергозалежний процес, що призводить до “самогубства” небажаних клітин, протягом якого внаслідок фрагментації ДНК їхній ядерний хроматин конденсується. Після цього клітини розпадаються на так звані “апоптичні тільця”, які включають зовнішні неушкоджені мітохондрії та інші органели. Потім такі тільця фагоцитуються як “професійними”, так і “непрофесійними” фагоцитами, роль яких виконують сусідні клітини — наприклад, мезангіоцити чи клітини тубулярного епітелію<sup>26</sup>.

Останнім часом почали накопичуватись факти, які свідчать про наближеність, а не про протилежність некротичної і апоптичної

**Таблиця 2.**  
Етіологічні фактори, які призводять до апоптозу<sup>34</sup>

Фізичні фактори	Хімічні фактори	Біологічні фактори
Висока температура	Генотоксичні ксенобіотики	Віруси
Низька температура	Афлатоксини	Бактерії
Електричний струм	Бенз(а)пірен	Генетичні дефекти
Гіпероксія	Метилхолантрен	
Іонізуюча радіація	<b>Ліки:</b>	
УФ-промені	АСЕ-інгібітори	
	Карведилол	
	Цитостатики	
	Глюкокортикоїди	
	Тиреоїдні гормони	
	Прогестерон	

форм елімінації “небажаних” клітин (табл. 3). З’ясувалось, що:

- патофізіологічні впливи (стреси): іонізуюча радіація, патогени, цитокініни викликають в одній і тій же популяції обидві форми загибелі<sup>29</sup>;
- антиапоптичні механізми здатні захищати клітини і від некротичного, і від апоптичного знищення<sup>28</sup>; і
- біохімічні втручання (наприклад, інгібітори полі(ADP)-рибозополімерази) в сигнальний і виконавчий апарат ЗЗК може змінювати вибір форми клітинної загибелі<sup>2,28</sup>.

Некроз характеризується розривом цитоплазматичної і внутрішньоклітинних мембран, що призводить до нищення органел, звільнення лізосомальних ензимів і виходу вмісту цитоплазми в міжклітинний простір<sup>2,26,28,30</sup>. Натомість, під час апоптозу зберігається цілісність мембран, органели виглядають морфологічно інтактними, а продукти

Форма клітинної загибелі — шлях апоптозу чи некрозу — у багатьох випадках визначається внутрішньоклітинною концентрацією  $NAD^+$  чи АТР. Зниження рівня  $NAD^+$  і АТФ призводить до індукції некрозу<sup>28</sup>.

Таким чином, процеси апоптозу і некрозу мають як подібні, так і протилежні риси.

### **Молекулярні механізми ЗЗК**

ЗЗК — це багатоетапний процес, першим етапом якого є сприйняття сигналу, який потрапляє у клітину ззовні чи виникає в самій клітині. Сигнал сприймається рецепторами й аналізується. У ролі рецептора часто виступає Fas-рецептор — член родини рецепторів TNF (tumor necrosis factor), які представлені трансмембранними білками, котрі взаємодіють позаклітинними ділянками з тримерами лігандів-індукторів<sup>2</sup>. Родина TNF-рецепторів у різних умовах може бути ініціатором клітинної загибелі не тільки з апоптичною, а й з некротичною морфологією<sup>28</sup>.

Через рецептори одержаний сигнал послідовно передається молекулам-посередникам різного рівня і досягає ядра, де і відбувається вимикання програми клітинного самогубства<sup>2,25</sup>. Однак ядро не обов’язкове для здійснення ЗЗК тому що цей процес засвідчений в без’ядерних системах<sup>2</sup>. Програми загибелі клітини-мішені залежать від типу стимулу, біохімічного фенотипу клітини<sup>28,29</sup> та ін.

Існує декілька шляхів реалізації апоптозу: у більшості випадків апоптоз у тварин і людини пов’язаний з протеолітичною активацією каскаду каспаз — родини еволюційно консервативних цистеїнових протеаз, які специфічно розщеплюють білки після залишків аспарагінової кислоти<sup>2</sup>. Існує 14 каспаз (табл. 4), які залежно від своєї структури і місця дії в каспазному каскаді поділяються на 2 основні групи:

- початкові (ініціаторні) каспази (каспази-1, -2, -8, -9 і -10); і
- ефекторні каспази (каспази -2, -3, -4, -5, -6, -7, -11, -12, -13 і -14)<sup>31</sup>.

Перша група каспаз приймає апоптичний сигнал і передає його на ефекторні каспази, які безпосередньо гідролізують структурні білки клітини. Серед молекулярних мішеней каспаз-ефекторів відомо багато білків, деградація яких викликає розвиток незворотних процесів, характерних для апоптозу.

Один зі шляхів активації каспаз пов’язаний із взаємодією індуктора апоптозу зі специфічними рецепторами (наприклад, активація каспази-8 під час взаємодії Fas-ліганду з Fas-рецептором). Інший шлях — активація каспази-9 внаслідок утворення гетеродимерів білками родини Bcl-2. Третій шлях активації каспаз — за допомогою гранзимів-B, у випадку індукції апоптозу клітини цитотоксичними Т-лімфоцитами, які секретують ці ферменти. При цьому необхідна присутність перфоринів, які також продукуються цитотоксичними Т-лімфоцитами.

**Таблиця 3.**

Морфологічні і біохімічні відмінності апоптозу і некрозу

№	Ознака	Апоптоз	Некроз
1.	Причина	Пошкодження ДНК, сумісне з життям клітини. Активація специфічної генетичної програми, у тому числі специфічних протеаз і ендонуклеаз. Участь АТФ	Не сумісне з життям клітин. Масивна дія факторів різної природи. Активація лізосомальних ферментів. Виснаження АТФ
2.	Вираженість змін	Окремі клітини, які містяться серед нормальних елементів	Тотальна загибель клітин на ділянках того чи іншого розміру
3.	Пошкодження навколишніх тканин	Немає	Є
4.	Реакція запалення	Немає	Майже завжди є
5.	Розмір клітини	Невеликий	Великий
6.	Поникність клітинної мембрани	Нормальна	Збільшена
7.	Формування "апоптичних" тілець	Є	Немає
8.	Ядро	Міжнуклеосомні розриви ДНК. Фрагменти становлять ~180 пар азотистих основ. Маргінальна агрегація хроматину. Фрагментація ядра (каріопікноз, каріорексис)	Довільні розриви ДНК і її загибель. Прогресивна втрата хроматину. Набухання і каріолізис
9.	Конденсація ядерного хроматину	Є	Немає
10.	Мембранні структури	Мембрани (ядерні, внутрішньо-цитоплазматичні, мітохондріальні, поверхневі) зберігаються, у тому числі ззовні і всередині апоптичних тілець	Пошкоджуються на ранніх етапах некрозу
11.	Внутрішньоклітинні органели (мітохондрії, лізосоми)	Зберігаються і добре помітні в апоптозних тільцях	Руйнуються і гинуть
12.	Доля клітинних залишків	Апоптичні тільця фагоцитуються і перетравлюються епітеліальними, пухлинними клітинами і макрофагами. Якщо фагоцитоз затримується, то апоптичні тільця можуть підлягати спонтанному некрозу	Фагоцитоз здійснюється макрофагами
13.	Енерговитрати	Є	Немає
14.	Протеоліз	Специфічний протеоліз з утворенням активних поліпептидів з про- і антиапоптозною функцією	Повний розпад протеїнів
15.	Синтез білків	Інколи синтез специфічних білків	Немає
16.	Тип смерті	Самогубство клітини	Вбивство клітини

**Таблиця 4.**

Родина каспаз (цистеїн-аспартат-специфічних протеаз)

№	Каспаза	Інша назва	Функція	Молекулярна маса (kDa)
1.	Каспаза-1	ICE	Запалення, розпізнавання цитокінів	45
2.	Каспаза-2	ICH-1, Nedd-2	Ефектор	51
3.	Каспаза-3	Сpp-32, уапа, аpорain	Ефектор	32
4.	Каспаза-4	TX, ICH-2, ICErel-II	Ефектор, розпізнавання цитокінів	43
5.	Каспаза-5	TY, ICErel-III	Ефектор	48
6.	Каспаза-6	Mch2	Ефектор	34
7.	Каспаза-7	Mch3, ICE-LAP3, CMH-1	Ефектор	35
8.	Каспаза-8	FLICE, Mach, Mach5	Індуктор	55
9.	Каспаза-9	ICE-LAP6, Mch6	Індуктор	46
10.	Каспаза-10	Mch4	Індуктор	55
11.	Каспаза-11	mICH-3, mCASP-11	Запалення, ефектор	43
12.	Каспаза-12	mICH-4, mCASP-12	Ефектор	50
13.	Каспаза-13	ERICE	Ефектор	43
14.	Каспаза-14	MICE	Ефектор	50

Проте відомо, що апоптоз можливий і без участі каспаз.

У ряді випадків апоптоз реалізується внаслідок комбінованої дії двох шляхів — за участю рецепторів плазматичної мембрани і мітохондріального цитохрому-с [2]. Так, порушення ДНК призводить до накопичення у клітині білкового продукту гена p53, який може зупинити поділ клітин і/або індукувати апоптоз [26].

1. Існує шлях передачі сигналу ЗЗК за участю ендоплазматичного ретикулума (ЕР) [2, 30]. В ЕР локалізована прокаспаза-12. Порушення внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ -гомеостазу домішками тапсигаргіну (thapsigargin) або  $Ca^{2+}$ -іонофорного антибіотику А23187 веде до апоптозу клітин у результаті перетворення прокаспази-12 у каспазу-12<sup>2</sup>.
2. Цитотоксичні лімфоцити можуть викликати апоптоз в інфікованих клітинах за допомогою перфोरину — білка, який, полімеризуючись, утворює в цитоплазматичній мембрані клітини-мішені трансмембранні канали, по яких у клі-

тини надходить суміш серинових протеаз<sup>2,26</sup>.

3. Взаємодія клітин з позаклітинним матриксом здійснюється за допомогою інтегринів, які представлені гетеродимерними мембранними білками<sup>2</sup>. Інтегрини беруть участь в адгезії клітин, зв'язуючи внутрішньоклітинний цитоскелет з лігандами позаклітинного матриксу. Порушення адгезії клітин індукують апоптоз.

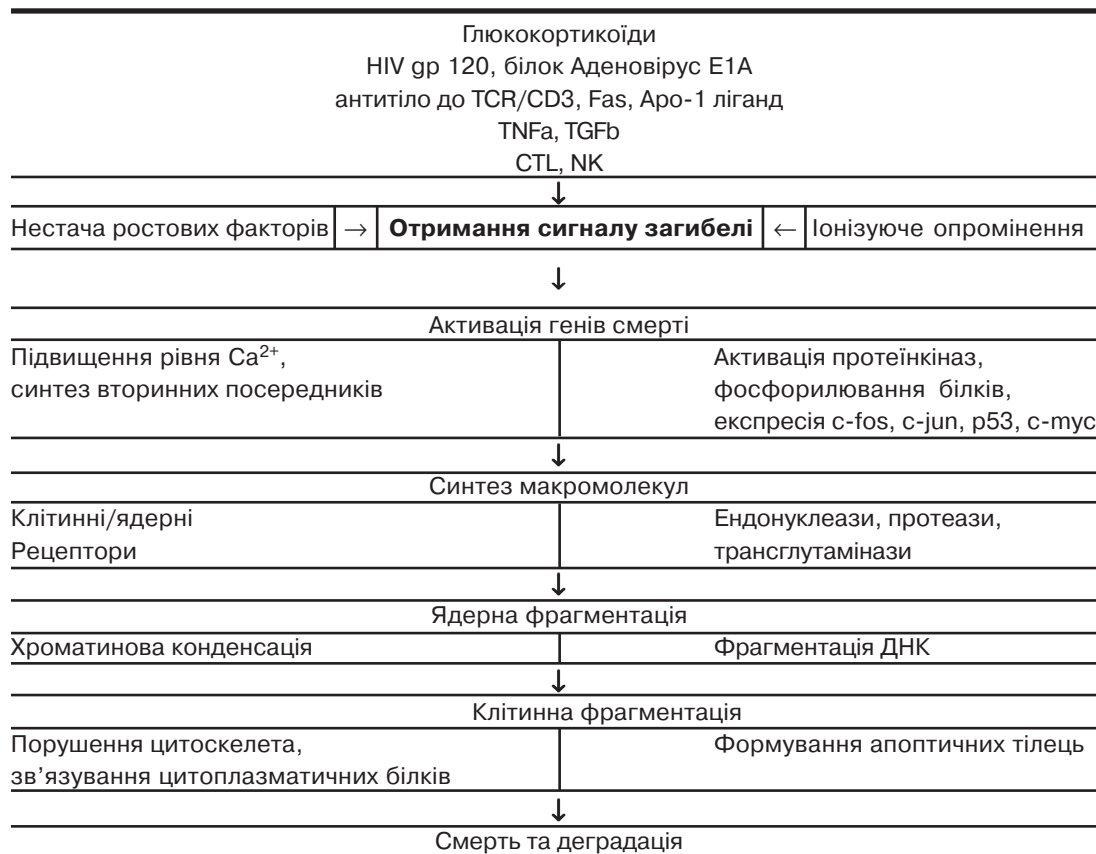
Таким чином, хоча існують різні шляхи реалізації апоптозу, усі вони призводять до деградації і смерті клітин (таблиця 5).

Процеси ЗЗК у рослин, вивчені недостатньо у порівнянні з такими у тварин.. У рослин ЗЗК має різні форми, однією з яких є апоптоз. На відміну від тварин, апоптоз у рослин досліджений дуже мало. Більшість дан стосується ЗЗК індукованої чинниками різної природи: вірусами<sup>30</sup>, бактеріями<sup>32</sup>, грибами<sup>1</sup>, нематодами<sup>33</sup>, та хімічними (пероксидами<sup>33</sup>, окис азоту<sup>34</sup> тощо) і фізичними (високі або низькі температури<sup>35</sup>, радіація<sup>36</sup> тощо) факторами.



**Таблиця 5.**

Деякі молекулярні події під час апоптозу



Ключовою характеристикою апоптозу рослин, як і тварин, є систематична фрагментація ядерної ДНК (ядНК) на фрагменти з молекулярною масою близько 180 пар нуклеотидів (п. н.) внаслідок конденсації хроматину та фрагментації ядер<sup>2,34</sup>. Наші дослідження на старіючих листках цукрового буряку, не виявили фрагментації сумарної ДНК (сДНК) і ядНК, кратної ~180 п. н. Подібні висліди були одержані й іншими дослідниками на різних рослинних об'єктах<sup>36,37</sup>. Нами спостерігалась протягом старіння листків поступова фрагментація сДНК і ядНК, а також збільшення частини одноланцюгових фрагментів сДНК. Розподіл

фрагментів ДНК за молекулярними масами мав неперервний характер<sup>38</sup>. Можливо, у рослин ЗЗК не завжди супроводжується фрагментацією, кратною ~180 п. н. Інші дані вказують на фрагменти ДНК більше 1000 тисяч пар нуклеотидів (т. п. н.), 450–600 т. п. н. і 30–50 т. п. н.<sup>39</sup>, 50–100 т. п. н.<sup>39</sup>, 100–300 т. п. н.<sup>29</sup>, ~50 т. п. н.<sup>40</sup>.

Іноді утворюються невеликі фрагменти розмірами 100 п. н., а потім — 50 і 300 т. п. н.<sup>39</sup>. Мабуть, це не випадково. Можливо, що такий розподіл фрагментів пов'язаний з організацією хроматину у вигляді структурних петель і розеток.

Пульс-електрофорез ДНК виділених з апоптичних клітин дає фрагменти, молекулярна вага яких дорівнює молекулярній вазі топологічних доменів одержаних розщепленням ДНК топоізомеразою-II<sup>41</sup>.

Можливо, що фрагментація ДНК відбувається в рамках інших структурних одиниць, які періодично повторюються протягом організації генома або функціональних одиниць, які асоціюються з ядерним матриксом під час активності.

Можна припустити, що протягом апоптозу спочатку відбувається високомолекулярна фрагментація ДНК, яку можливо можна регулювати впливаючи на взаємодію між сайт-специфічними зв'язуючими білками і ДНК. Передбачається, що фрагментація ДНК складається з двох стадій: високомолекулярної і низькомолекулярної, та що перша зворотна, а друга ні<sup>39</sup>.

Значний поступ у з'ясуванні молекулярних механізмів ЗЗК було досягнуто в дослідженнях на черв'якові *Caenorhabditis elegans*<sup>23,26</sup>. У цього черв'яка ідентифіковано гени *ced-3* і *ced-4*, продукти яких необхідні для індукції ЗЗК. Також засвідчено, що активація іншого гена — *ced-9* — перешкоджає смерті клітин ембріона<sup>26</sup>. У ссавців виявили гени, гомологічні *ced-3*, *ced-4* і *ced-9*. Апопаїн, продукт гена *ced-3*, є цистеїновою протеїназою, мішенню якої служить полі-АДФ-рибозополімераза. Цей ензим бере участь у процесах репарації ДНК завдяки здатності негативно регулювати активність  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -залежної ендонуклеази. Остання забезпечує міжнуклеосомне розщеплення ДНК, яке є одним з центральних механізмів апоптозу.

Ген *bcl-2*, відкритий у 1985 р., одержав свою назву від захворювання В-клітинної лімфоми/лейкемії (В-cell lymphoma/leukemia), протягом якого спостерігалася його гіперекспресія<sup>26</sup>. У геномі людини цей ген локалізований у 18-й хромосомі і може транслокуватися в ділянку 14q32 14-ої хро-

мосоми, де містяться енгансерні елементи генів важких ланцюгів імуноглобулінів. Унаслідок транслокації може відбуватися злоякісна трансформація В-клітин з утворенням лімфом, і тому ген *bcl-2* вважається потенційним онкогеном.

Білок p53, кодований однойменним геном, є супресором пухлинного росту і регулятором багатьох клітинних функцій: мітичного циклу, репарації пошкоджень ДНК, диференціювання клітин і апоптозу<sup>26,41</sup>. Він постійно синтезується клітинами, але дуже швидко розщеплюється, тому його концентрація в більшості нормальних клітин і тканин низька. При пошкодженні ДНК клітини, вміст білка p53 різко збільшується внаслідок його стабілізації. У випадку значного пошкодження ДНК білок p53 активує експресію гена *bax*<sup>26</sup>. Збільшується рівень білка Bax, який утворює гетеродимер з білком Bcl-2, що спричиняє загибель клітин шляхом апоптозу<sup>42</sup>.

Один ген p53 без участі інших генів не здатний викликати апоптоз клітин карциноми прямої кишки. Тому є припущення, що апоптоз-індукуюча та ріст-інгібуюча активності білка p53 визначаються різними доменами його структури, а також те, що, крім p53-опосередкованого механізму індукції апоптозу, існує ще й p53-незалежний механізм.

Продукти гена *bcl-2* і його аналогів — це велика група білків, які відіграють важливу роль у чутливості клітин до стресових і летальних сигналів. Антиапоптичні білки родини Bcl-2 здатні в багатьох випадках інгібувати як апоптичну, так і некротичну програму клітинної деструкції, які можуть бути спричинені, наприклад, цитокінами,  $\text{Ca}^{2+}$ -іонофором та ін.

Між іншим, відкрито ген, який зумовлює некротичну форму загибелі клітин, які його експресують. Пронекротичні функції у білка BNIP3 (індуктора апоптозу без функціонального домену BN3 з родини Bcl-2) виявляли у клітинах, які були трансфіковані цим геном, у появі ранньої проникності плазматичної

оболонки, вакуолізації цитоплазми та аутофагії мітохондрій<sup>31</sup>. У цілому як виконавчі механізми клітинної загибелі (проапоптичні члени родини Bcl-2), так і інгібуючі (антиапоптичні члени родини Bcl-2) мають багато спільного і для апоптичної, і для некротичної форм деструкції клітин<sup>28</sup>.

Багаточисельні дані свідчать про участь білків теплового шоку (Hsp) у летальних програмах. Найбільш досліджені Hsp70 і Hsp27, які є інгібіторами апоптозу зумовленого різними стимулами. Передбачається, що ці білки пригнічують деякі некротичні шляхи, які призводять до нищення мітохондрій і клітинної смерті.

З наведених даних випливає, що у тваринних організмів є група генів, продукти яких беруть участь як у апоптозі, так і в некрозі. Можна припустити, що розвиток і перебіг тієї чи іншої форм ЗЗК залежать від сукупності факторів різної природи, які здатні впливати на ці процеси.

### **Патологічні процеси**

#### **і фармакологічна корекція апоптозу**

У нормальних фізіологічних умовах клітинна проліферація і клітинна смерть (апоптоз) перебувають у чіткій рівновазі. Проте вони підлягають позитивній і негативній регуляції. Патологічний апоптоз є фактором у багатьох патологічних процесах, які призводять до різних захворювань людини (табл. 6).

Опубліковано багато оглядів, присвячених цій актуальній проблемі медицини<sup>43</sup>. Деякі автори навіть виділяють специфічний "апоптичний синдром"<sup>69</sup>, з чим ми не можемо погодитись. Більш перспективним підходом нам видається вивчення ролі апоптозу в розвитку того чи іншого конкретного захворювання: атеросклерозу<sup>44,45</sup>, серцево-судинних захворювань<sup>46</sup>, різних нейрологічних<sup>47</sup>, легеневих<sup>48</sup> захворювань, остеопорозу<sup>49</sup> та інших хвороб.

Особливо перспективне дослідження ролі апоптозу в імунологічних захворюван-

**Таблиця 6.**

Деякі захворювання, пов'язані з дисрегуляцією (порушеннями) апоптозу

<b>Активация апоптозу</b>	<b>Інгібування нормально перебігаючого апоптозу</b>
Апластична анемія	Лейкемії
Хвороба Альцгеймера	Лімфоми
Синдром атрофії тимусу	Червоний вовчак
Хвороба Паркінсона	Аутоімунний лімфопроліферативний синдром
Хвороба Гантінгтона	Атеросклероз
Хвороба Вілсона	Цукровий діабет типу I
Глаукома	Туберкульоз
Пігментний ретиніт	Базедова хвороба
Гепатит	Рак простати
СНІД (синдром набутого імунодефіциту)	Рак молочної залози
Серцева недостатність	Остеопороз
Кардіоміопатії	Гранульоматозні процеси
Множинний склероз	Дефекти в онтогенетичному розвитку
Цукровий діабет типу I	Деякі види цирозу печінки
Гостра променева хвороба	
Хронічний атеросклероз	
Дефекти в онтогенетичному розвитку	
Тиреоїдит Гашімото	

нях і синдромах, оскільки порушення динаміки проліферації і загибелі імунних клітин призводить до розвитку широкого спектра психо-соматичних і спадкових хвороб<sup>48,50</sup>. Наприклад, домінантна чи рецесивна мутація гена FAS призводить до інгібування апоптозного сигналу на лімфоцити. У висліді накопичуються “ненормальні” лімфоїдні клітини і клітинні популяції лімфоцитів. Це призводить до розвитку різних лімфопроліферативних хвороб, у тому числі лімфопроліферативного синдрому (ALPS), який проявляється вже в дитинстві<sup>51</sup>. До цього захворювання призводить не тільки інгібування про-апоптозного фактору FAS, а й фактору p53 та інших.

Негинучі вчасно ненормальні лімфоцити продукують агресивні аутоантитіла до різних клітин органів і тканин. У висліді гіпергаммаглобулінемії розвивається широкий спектр захворювань і синдромів — гломерулонефрит, нейро- і тромбонемія тощо. Унаслідок нищення  $\beta$ -клітин острівців Лангерганса підшлункової залози розвивається діабет I-го типу. Апоптичний патогенез багатьох захворювань тільки починає досліджуватись. Успіхи на цьому шляху, безперечно, відкриють новий розділ у лікувальній та профілактичній медицині шляхом інгібування чи активації апоптозу. Для лікування хвороб, пов'язаних зі сповільненням апоптозу (пухлини), розробляються методи для прискорення цього процесу.

Сьогодні досить перспективним вважається генна терапія за допомогою вірусних векторів. У ДНК вірусу з інактивованими патогенними властивостями вбудовують гени-індуктори або інгібітори апоптозу. Під час проникнення у клітину вірус з цілою білковою капсулою починає розмножуватись, унаслідок чого активуються або інгібуються функції генів-індукторів апоптозу.

Різні вірусні вектори можна використовувати і для лікування захворювань з підсиленням апоптозом. При цьому у вірусну ДНК вбудовують не індуктори, а інгібітори апоп-

тозу. Крім того, активно ведеться пошук ліків, здатних регулювати апоптоз. Наприклад, для цих цілей використовуються моноклональні антитіла до FAS і TNF $\alpha$ -факторів (анти-FAS, анти-TNFR-1 антитіла), які інгібують FAS/ FASL і TNF $\alpha$ / TNFR-1 опосередкований апоптоз.

Дані про рецептор-опосередковану регуляцію апоптозу клітин використовуються для терапії гормон-залежних новоутворень. З використанням андроген-блокуючої терапії лікують рак простати, а рак молочної залози часто підлягає регресії під час застосування антагоністів естрогенових рецепторів. Інформації про біохімічні сигнал-передаючі шляхи регуляції апоптозу дозволяють ефективно застосовувати антиоксидантну терапію, а також препарати, які регулюють (інгібують) різні протеїнази, з метою корекції апоптозу в різних типах клітин.

Лікарська індукція апоптозу добре досліджена на прикладі нефропатії, викликаній циклоспорином-А (ЦиА). Імуносупресорний ефект ЦиА широко застосовується для лікування аутоімунних станів, у тому числі гломерулонефритів. Фактором, який обмежує застосування ЦиА, є нефротоксичність. Експериментально доведено, що ЦиА-нефротоксичність корелює з активацією апоптозу у тубулоінтерстиціальному фіброзі.

Нині існують фармакологічні агенти, здатні ефективно інгібувати апоптоз кардіоміоцитів, індукований різними стимулами: ішемією/реперфузією, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, TNF $\alpha$  тощо. У цьому плані певні перспективи пов'язані з подальшими клінічними дослідженнями карведилолу (carvedilol). Цей препарат є  $\beta$ -блокатором нового покоління з вираженою антиоксидантною і помірно судинорозширюючою активністю. У клінічних експериментах карведилол значно знижив смертність у хворих з серцевою недостатністю. Механізмом апоптозної дії препарату є пригнічення експресії Fas-рецептора на кардіоміцитах.

Серед захворювань нервової системи апоптоз відіграє особливу роль у розвитку церебральних дегенерацій. Загальним для всіх нейродегенеративних захворювань є зниження стійкості нервових клітин до стимуляторів апоптозу — ексайтотамінокислот (excitatory amino acids), вірусних білків або іонів кальцію. Однак механізми індукції апоптозу в різних захворювань ЦНС мають істотні відмінності.

Застосування антагоністів допамінових рецепторів і блокаторів  $\beta$ -моноаміноксидази під час хвороби Паркінсона збільшує життєздатність культури симпатичних нейронів в експерименті, що пов'язано з активацією експресії нейротрофічних факторів, які інгібують апоптоз<sup>31</sup>. Нейропротекторна дія препаратів, інгібуючих активність  $\beta$ -моноаміноксидази (L-депреніл, що має торгову назву селегілін ("Selegilin") або юмекс ("Jumex")), може бути наслідком їхнього безпосереднього впливу на експресію антиапоптичних генів. Селегілін також зв'язує гідроксильні радикали, що може запобігати розвитку окислювального стресу або послаблювати його вираженість. Сучасні уявлення про можливий біохімічний субстрат цитопротекторної дії селегіліну суперечливі. Однак деякі дослідники доводять, що завдяки антиапоптичній дії селегіліну досягається сповільнення прогресування хвороби Паркінсона, а також зниження дози L-ДОПА, який використовують разом з селегіліном.

Для лікування бокового аміотрофічного склерозу часто застосовують рилузол (Riluzole), який є антагоністом NMDA-рецепторів. В умовах *in vitro* рилузол знижує рівень апоптозу нейронів індукований глутаматом і аспартатом, перешкоджаючи їх дії<sup>45</sup>. Використання рилузолу дозволяє в середньому на 5 років збільшити виживання хворих і віддалити їхню інвалідизацію.

Серед медикаментів які блокують апоптоз нейронів, активно досліджується флупіртин (Flupirtine), який є неопіатним анальге-

тиком центральної дії з міорелаксуючими властивостями. Його анальгетичний ефект обумовлений стимуляцією ГАМК-рецепторів і антагонізмом NMDA-рецепторів. В умовах *in vitro* доведено нейропротекторну дію флупіртину. Засвідчено, що флупіртин діє не тільки на рівні рецепторних білків, а й також збільшує експресію антиапоптичного гена *bcl-2* і стимулює синтез глутатіону.

Серед ліків, здатних вибірково блокувати апоптоз гепатоцитів, активно вивчається препарат гліциризин (glycyrrhizin) та інгібітор каспази-1 YVAD.fmk. Механізм цитопротекторної дії першого з них пов'язаний з пригніченням експресії рецептора Fas в гепатоцитах. У зв'язку з виявленням ролі вільних радикалів в індукції апоптозу гепатоцитів останнім часом проводиться активний пошук засобів, здатних блокувати гепатотоксичність, залежну від радикалів.

Дослідження і розшифрування механізмів апоптозу внутрішніх хвороб є одним з найважливіших напрямків сучасної медицини. Поряд з вивченням патогенетичних і морфологічних особливостей цього процесу в найближчі роки можна очікувати пошуку речовин які зможуть регулювати процеси ЗЗК. Лікарям основних медичних спеціальностей важливо розуміти патофізіологічні особливості перебігу ЗЗК під час різних хвороб і мати уявлення про можливі шляхи його терапевтичної модуляції. Останнє особливо актуальне, адже раціональне використання модуляторів ЗЗК дозволить сповільнити чи затримати хід захворювання.

Багатообіцяючими є також підходи, пов'язані з регуляцією апоптоз-специфічних генів, зокрема у генній терапії. Це стосується особливо лікування захворювань, викликаних порушенням функціонування окремих генів різними канцерогенами. Водночас виявлено численні механізми пухлинного росту й деякі форми раку уже піддаються лікуванню. Глибоке розуміння взаємодії систем

імунітету і пухлинного росту дозволяє вже тепер обрати оптимальний варіант лікування раку та істотно подовжити або врятувати життя хворим.

На підставі сучасних знань можна припустити, що існує єдиний механізм, який контролює ЗЗК у різних видів тварин і рослин. Можливо, порушення в мікрооточенні клітини сприяє запуску загибелі клітини, а можливо, сигнал, що починає ініціювати смерть, міститься всередині самої клітини. Подальше дослідження морфологічних і біохімічних механізмів ЗЗК поглибить наше розуміння патогенезу різних захворювань, і поліпшить рівень диференціальної діагностики та відкриє потенційно нові напрямки терапії. Істотне розуміння ЗЗК також дозволить краще усвідомити механізми старіння багатоклітинних організмів і вести пошук за раціональними способами модуляції цих процесів.

### SUMMARY

*Programmed cell death. Diseases and therapeutic approaches: A review article*

*N. M. Topchiy, Cand. Biol. Sci.,  
H. D. Berdyshev, MD, S. V. Demydov, Phar. D.*

*JUMANA. 2004; 49(2/152): 62-77*

**Key words:** Apoptosis, programmed cell death, PCD.

An overview is provided of genetically programmed cell death (PCD) as an integral component of normal development and maturation of multicellular organisms. Such controlled cellular self-destruction ("cellular suicide") is an energy-consuming process necessary for the regulation of tissue size and terminal differentiation of organs, and constitutes a counterbalance to mitosis.

Since PCD is critical to the elimination of superfluous and/or potentially harmful cells in the course of a lifespan, the process is an intrinsic component of aging, and dysregulation

has pathophysiological significance in age-related disorders, malignancies, and degenerative diseases in general.

PCD generally refers to a process that is fundamental to organogenesis and body sculpting at the embryonic stage. A variant on the theme—apoptosis—refers to destruction of cells that through unrestrained proliferation could threaten the survival of an organism. The clinical significance of apoptosis lies in the fact that a number of steps involved in the modulation of apoptosis have been delineated and are potentially susceptible to therapeutic intervention.

### Література

1. Jones A. Programmed cell death in development and defense. *Plant Physiol.* 2001;125(1):94-97.
2. Самуилов В. Д., Олескин А. В., Лагунова Е. М. Программированная клеточная смерть. *Биохимия.* 2000; 65(8): 1029-1046.
3. Ванюшин Б. Ф., Бердышев Г. Д. *Молекулярно-генетические механизмы старения.* Москва: Медицина; 1977: 296 с.
4. Ernst M. Uber untergang von zellen wahrend der normalen entwicklung bei wirgeltieren. *Ztschr. f. Anat u. Ehtwickl.* 1926;79(1/2):228.
5. Glucksmann A. Cell death in normal development. *Arch de biol.* 1965;76(2): 419-437.
6. Glucksmann A. Cell death in normal and vertebrata ontogeny. *Biol Reviews.* 1951;26:59-86.
7. Saunders JW jr. The morphogenetic significans of cell death in embrionic development. In: *X<sup>e</sup> Congres International de Biologie Cellulaire.* Paris; 1960:120-122.
8. Saunders JW jr. Death in embryonic systems. *Science.* 1966; 154(749):609-612.
9. Lockshin RA, Williams CM. Programmed cell death - I. Cytology of degeneration in the intersegmental muscles of the Pernyi silkmoth. *J Insect Physiol.* 1965;11(2):123-133..
10. Lockshin RA. Degeneration of insect intersegmental muscles: Electrophysiological studies of populations of fibres. *J Insect Physiol.* 1973;19(12):2359 -2372.
11. Бердышев Г. Д. Генетически обусловленная гибель клеток. Её механизмы и значение в многоклеточном организме. *Усп совр биол.* 1968;66(вып. 2/5):226-246.
12. Бердышев Г. Д. *Экологические факторы старения и долголетия.* Ленинград: Наука; 1968, 204 с.
13. Бердышев Г. Д. *Нуклеиновые кислоты пойкилотермных морских животных (эволюционные и возрастные аспекты).* Киев: Наукова думка; 1973: 170 с.
14. Бердышев Г. Д. Генетически обусловленная гибель клеток и её роль в процессе старения организмов. В кн. *Химические исследования минерального, растительного и животного сырья Дальнего Востока.* Владивосток: Дальневосточный Филиал Сиб. Отдел. АН СССР; 1961:35-37.

15. Бердышев Г. Д. О механизмах генетически обусловленной смерти дальневосточных лососей после нереста. В кн. *Обмен веществ и биохимии рыб.* – Мрсква: Наука; 1967: 20-31.
16. Бердышев Г. Д., Проценко Н. А. Современные представления о механизмах посленерестовой гибели тихоокеанских лососей. *Гидробиол. ж.* 1972;6(4):101-112.
17. Бердышев Г. Д. Запрограммированная гибель соматических клеток как причина быстрого старения и смерти тихоокеанских лососей. В кн. *9-й Международной конференции геронтологов.* Киев. 1972;(3): 14.
18. Бердышев Г. Д. Изменение процессов транскрипции при старении рыб и млекопитающих. В кн. *9-й Международной конференции геронтологов.* Киев. 1972; (3): 17-20.
19. Бердышев Г. Д. Соотношение генетических и стохастических повреждений в процессах старения клетки и организма. *Цитол и генетика.* 1976;10(1):65-73.
20. Бердышев Г. Д., Проценко Н. А. Генетическая теория постнерестовой гибели тихоокеанских лососей. В кн.: *Современные вопросы экологической физиологии рыб.* Москва: Наука; 1979: 156-159.
21. Бердышев Г. Д., Дьячковская Т. Б. Запрограммированная гибель клеток и её роль в нормальном и патологическом развитии животных и человека. В кн.: *Генетика аномалий развития человека.* – Київ.: Наукова думка; 1983:14 -18.
22. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972;(26(4)): 239-257.
23. Ellis HM, Horvitz HR. Genetic control of programmed cell death in the nematode *C. elegans.* *Cell.* 1985;44(6): 817-829.
24. Hedgecock EM, Sulston JE, Thomson JN. Mutations affecting programmed cell death in the nematode *Caenorhabditis elegans.* *Science.* 1983;220(4603):1277-1279.
25. Brenner C, Kroemer G. Apoptosis. Mitochondria – the death signal integrators. *Science.* 2000;289(5482):1150 -1151.
26. Стойка Р. С., Фільченков О. О., Стойка Б. Р. Чому і як відмирають клітини тканин і органів? *Биополимеры и клетка.* 1997;13(5):352-361.
27. Мухачёв ВМ. *Живая вода.* Москва: Наука, 1975, 143 с.
28. Проскуряков С. Я., Габай В. Л., Конопляников А. Г. Некроз – активная, управляемая форма программируемой клеточной гибели. *Биохимия.* 2002;67(4):467-491.
29. Cryns V, Yuan J. Proteases to die for, *Genes Dev.* 1998;12(11):1551 -1570.
30. Levine A, Pennell RI, Alvarez ME, Palmer R., Lamb C. Calcium-mediated apoptosis in a plant hypersensitive disease resistance response. *Curr Biol.* 1996;6(4):427-437.
31. Лазаров С., Янев Е. Апоптоза – определение, механизмы и участие в патологичните процеси и болестите при човека. *Обща мед.* 2003; №1:6-15.
32. Dukan S, Nystrom T. Bacterial senescence: stasis results in increased and differential oxidation of cytoplasmic proteins leading to developmental induction of the heat shock regulon. *Genes Dev.* 1998;12(21): 3431-3441.
33. Greenberg JT, Guo A, Klessig DF, Ausubel FM. Programmed cell death in plants: a pathogen-triggered response activated coordinately with multiple defense functions. *Cell.* 1994;77(4): 551-563.
34. Брюне Б., Сандау К., фон Кнетен А. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути. *Биохимия..* 1998;63(7):966-975.
35. Koukalova V, Kovarik A, Fajkus J, et al. Chromatin fragmentation associated with apoptotic changes in tobacco cells exposed to cold stress. *FEBS Lett.* 1997;414(2):289-292.
36. Соколов М. В., Гродзінський Д. М., Сорочинський Б. В. Порушення структурної цілісності ДНК насіння люпину (*Lupinus polyhyllus Lindl.*) під час старіння, індукованого хронічним опроміненням. *Доповіді національної Академії наук України.* 2001; № 4: 155-160.
37. Greenberg JT. Programmed cell death: a way of life for plants. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(22):12094-12097.
38. Тищенко О. М., Топчий Н. М., Демідов С. В. Фрагментация ДНК при старінні листків цукрового буряка (*Beta vulgaris L.*). *Вісник Київського національного університету ім. Тараса Шевченка.* 2001; Випуск 33:22 -25.
39. Колотова Т. Ю., Васильев Н. В. Высокомолекулярная фрагментация ДНК и её возможная роль в геномных перестройках. *Мол биол.* 1999;33(2):149 -155.
40. Pennell RI, Lamb C, Programmed cell death in plant. *Plant Cell.* 1997;9(7):1157-1168.
41. Schwartz LM, Smith SW, Do all programmed cell deaths occur via apoptosis? *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(3): 980-984.
42. Димитров В., Лазаров С. Ролята на апоптозата в имунологичните и имунопатологичните процеси при човека. *Алергии. Хиперсензитивност Астма.* 2003; 1(1): Първа част- С.8-26; втора част – С.33-48.
43. Andreoli TE. The apoptotic syndromes. *Am J Med.* 1999; 107(5):488.
44. Лазаров С., Пенев М. Ролята на апоптозата в процеса на атерогенезата. *Съвр мед.* 2003;14(2):42-52.
45. Kockx MM, Herman AG. Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental. *Cardiovasc Res.* 2000;45(3):736-746.
46. James TN. Apoptosis and cardiac disease. *Am J Med.* 1999;107(6):606-620.
47. Honig LS, Rosenberg RN. Apoptosis and neurologic disease. *Am J Med.* 1999;108(4): 317-330.
48. Matute-Bello G, Liles WC, Radella F 2<sup>nd</sup>, et al. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med.* 1997;156(6):1969-1977.
49. Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. *Am J Med.* 2000;108(2):153-164.
50. Walsh K, Isner J. Apoptosis in inflammatory – fibroproliferative disorders of the vessel wall. *Cardiovasc Res.* 2000;45(3):756-765.
51. Straus SE, Sneller M, Lenardo MM, et al. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med.* 1999; 130(7): 591-601.

## Лікування залізодефіцитної анемії у юних вагітних: проблема сучасного акушерства

**Реферат.** Частота залізодефіцитної анемії серед вагітних постійно зростає та складає на сьогодні від 15 до 90% по цілому світі, а в Україні 45–87% залежно від терену. З приводу цього було вивчено ефективність двох залізовмісних ліків — глобірону і “Залізного Вина” — у лікуванні 14–18 літніх вагітних пацієнток з ознаками ЗДА. Оба препарати виявилися високо-ефективними у нормалізації гематологічних та ендокринних показників пов’язаних із ЗДА, та у поборюванні клінічних ускладнень вагітності викликаних недостатчею заліза.

**Ключові слова:** юні вагітні, переданемія, залізодефіцитна анемія, розчинні залізовмісні препарати, гемоглобінове оздоровлення.

Вагітність у юних — кардинальна проблема не тільки сучасної світової акушерської практики, тому що несе в собі соціальний аспект, будучи завжди мікросоціологічною стресовою ситуацією<sup>1,5,7</sup>. Слід відзначити, що відсоток пологів серед неповнолітніх за останні 15 років збільшився у 23–25 разів<sup>4,7</sup>.

**Метою** цього дослідження було вивчення впливу деяких фармакологічних препаратів на перебіг вагітності та пологів у юних вагітних із анемією.

**Матеріали та методи.** Під наглядом перебували 80 юних вагітних у віці 14–18 років із залізодефіцитною анемією (ЗДА).

I групу становили 30 юних вагітних з I ступенем ЗДА, які отримували терапію з використанням препарату глобірон. II групу становили 30 пацієнток із I ступенем ЗДА, які лікувалися за розробленою нами схемою з використанням препарату “Залізне вино” (ЗВ). III — 20 пацієнток із переданемією, також пролікованих за запропонованою нами схемою з використанням “Залі-

ного вина”. До контрольної групи увійшли 20 вагітних того ж віку без ознак порушення еритропоезу.

Стан еритропоезу оцінювався кількістю еритроцитів, відносною кількістю ретикулоцитів, рівнем гемоглобіну, кольоровим показником гематокритом ступенем пойкило- та анізоцитозу. Вміст сироваткового заліза визначався за допомогою наборів фірми “Bio-La Test” (Чехія). Феритин сироватки крові визначався імуноферментним методом на ІФА-аналізаторі фірми “Hoffman-La Roche” (Франція). Гормони — прогестерон, естрадіол, плацентарний лактоген та кортизол у крові — визначали радіоімунологічним методом за допомогою наборів фірми “ESA-IRE-Soring” (Франція).

**Висліди та обговорення.** Наші дослідження виявили, що ЗДА посіла перше місце серед усіх ускладнень перебігу вагітності в юних пацієнток (86,0% випадків). Причому основними клінічними формами залізодефіцитних станів у юних вагітних є I ступінь ЗДА, яка нами виявлена у 53,4% випадків, та переданемія, що спостерігалась у 32,6% юних вагітних.

\*Донецький державний медичний університет; Донецький регіональний центр з охорони материнства та дитинства



Фактори ризику розвитку ЗДА в юних вагітних відзначаються своєю багатоплановістю. Серед соціальних аспектів у 39,7% випадків відзначені сімейна нестабільність, матеріально-побутові труднощі, недостатнє харчування. Серед факторів антенатального та пубертатного анамнезу були: народження від матерів, які хворіли на ЗДА, — 26,6% випадків, недоношеність при народженні — 37,0%, штучне вигодовування — 41,1%, відставання у фізичному розвитку з дитинства — 20,1%, рахіт у дитинстві — 18,5%, ювенільний хлороз — 20,9%, наявність синдрому хронічної втомленості у шкільні роки — 25,0% випадків.

Синдром анемічної астенії спостерігався у 92,1% вагітних із переданемією та I ступенем ЗДА. Його основними клінічними проявами були: швидка втомлюваність та запаморочення (86,6%), зниження апетиту (51,8%), втрата ваги тіла (6,0%), порушення смаку (34,9%), епізоди транзиторної м'язової слабості (19,9%), легкі артралгії та міалгії (8,0%), частий головний біль (27,1%). Переданемія та I ступінь ЗДА призводять до порушення клінічного перебігу вагітності та збільшення частоти ускладнень пологів у неповнолітніх.

Порівняно з юними вагітними, які мали нормальні показники червоної крові, у пацієнток із ЗДА гестоз першої половини вагітності спостерігався в 1,9 разу частіше, пізній гестоз — у 8,3 разу, ознаки внутрішньоутробної затримки розвитку плода — в 6,4 разу частіше. Загроза переривання вагітності спостерігалась у 32,4% юних пацієнток, ознаки хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода — у 22,1% випадків. В юних вагітних із переданемією гестоз першої половини вагітності спостерігався у 27,6% пацієнток, пізній гестоз — у 29,7%, загроза переривання вагітності — у 27,6%, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода — 10,6%, ознаки синдрому внутрішньоутробної затримки розвитку плода — у 36,1% пацієнток.

Тривалість пологів у юних пацієнток із переданемією та I ступенем ЗДА статистично достовірно довша, ніж у пацієнток із нормальними показниками червоної крові. Передчасні пологи при ЗДА спостерігались у 4 рази частіше, а при наявності переданемії — у 2,9 разу. Первинна слабкість пологової діяльності у роділь із ЗДА перевищувала цей показник у здорових пацієнток у півтора разу, а при наявності переданемії — в 1,7 разу. Передчасне відходження навколоплідних вод відповідно спостерігалось у 1,8 та 2,3 разу частіше, а раннє відходження — в 2,3 та 3,6 разу частіше, ніж у здорових юних роділь. Асфіксія новонароджених спостерігалась відповідно в 2,3 та 1,9 разу частіше. З ознаками недоношеності при наявності переданемії та ЗДА I ступеня у роділь народжується 31,4% дітей.

Спостережені рівні секреції фетоплацентарних гормонів та кортизолу у відповідних триместрах вагітності дозволили дійти висновку про наявність синдрому інфантилізму фетоплацентарної гормональної секреції в юних вагітних. А при наявності в юних вагітних переданемії та I ступеня ЗДА було посилення цього синдрому у вигляді ще більшого відставання темпів зростання рівнів секреції фетоплацентарних гормонів та кортизолу з кожним наступним триместром.

Вищевказані дані є безперечними аргументами на користь необхідності своєчасної активної та адекватної терапії не тільки клінічно маніфестованої ЗДА, а й переданемії в юних вагітних. Однак дотепер не було стандартизованої, науково обґрунтованої системи профілактики та лікування цих станів, — і не тільки в юних вагітних, а й у пацієнток зрілого віку.

Шкода, що свого часу запропонована експертами ВООЗ (1987) концепція необхідності "гемоглобінового оздоровлення" населення не знайшла своєї реалізації в діяльності наукових, лікувальних та профілактичних

закладів системи охорони здоров'я. Зважаючи, що всі юні вагітні належать до групи ризику з розвитку ЗДА, є незаперечною актуальність реалізації концепції “гемоглобінового оздоровлення” юних вагітних, а головне — визначення базисних залізовмісних препаратів для практичної реалізації програми гемоглобінового оздоровлення.

Основним постулатом лікування залізодефіцитних станів є обов'язкове застосування залізовмісних препаратів<sup>2</sup>. Створення нових рецептур залізовмісних препаратів, що збільшилось в останні десять років, а також досвід їх застосування суттєво змінив концепцію підходів до практичного їх призначення, особливо при лікуванні ЗДА в юних вагітних. Рідше рекомендуються препарати простих солей заліза, що потребують тривалого прийому, застосування великих доз і часто призводять до розладнань шлунково-кишкового тракту, спричинюють алергічні реакції і завдають побічну дію на організм матері та плода. Другим важливим принципом нової практичної концепції лікування ЗДА у вагітних є переважне використання розчинних препаратів заліза, що значно перевершують за своєю патогенетичною обґрунтованістю та клінічною ефективністю таблетовані залізовмісні препарати<sup>2,3,6</sup>.

За нашими даними, 78,8% юних вагітних походять із малозабезпечених сімей, а 39,7% з них перебувають за межею бідності. Тому із всієї групи розчинних залізовмісних препаратів (актиферин, тотема, мальтофер, глобірон, ранферон, “Залізне вино” тощо) ми обрали для вивчення як базисних препаратів реалізації концепції “гемоглобінового оздоровлення” юних вагітних два — глобірон та “Залізне вино”, оскільки вони є малообтяжливими для пацієнток.

Поетапність реалізації розробленої нами програми “гемоглобінового оздоровлення” юних вагітних була такою:

1. При першому відвідуванні жіночої консультації в юних вагітних відповідно до роз-

робленої нами шкали балів визначався ступінь ризику з розвитку ЗДА: високий — 45 і більше, середній — 26-44 бали, низький — до 25 балів включно.

2. При наявності високого та середнього ступеня ризику з розвитку переданемії або ЗДА юним вагітним проводилось обов'язкове дослідження рівня сироваткового заліза.
3. Лікування юних вагітних, у яких було виявлено наявність переданемії або I ступеня ЗДА, проводилось амбулаторно на базі жіночої консультації за відсутності інших ускладнень перебігу вагітності, що потребували стаціонарного спостереження.
4. Базисними препаратами профілактики та лікування переданемії та легкого ступеня ЗДА були глобірон та “Залізне вино”. Профілактичне призначення цих препаратів здійснювалось також тим юним вагітним, у яких був виявлений високий та середній ступінь ризику з розвитку ЗДА, незважаючи на нормальні рівні гемоглобіну крові.
5. Від моменту встановлення діагнозу перший курс лікування переданемії та I ступеня ЗДА в юних вагітних для усунення дефіциту заліза та поповнювання депо заліза в організмі тривав 4 тижні і включав прийом глобірону (по 2 ч/л 3 р/день) або прийом ЗВ (по 1 ст/л на 0,5 пл. води 3 р/день після їди).
6. Профілактика рецидивів переданемії або ЗДА продовжувалась після завершення лікувального 4-тижневого курсу за такою схемою: протягом перших 10 діб кожного наступного місяця до строку пологів призначалися препарати основного лікувального курсу — глобірон (по 2 ч/л 2 р/день) або ЗВ (по 1 ст/л на 0,5 пл. води 2 р/день після їди).
7. Юним вагітним при рівні гемоглобіну 120 г/л та більше при наявності високого та середнього ступенів ризику ЗДА профілактика проводилась протягом перших

10 діб кожного місяця гестації у вигляді прийому глобірону (по 2 ч/л 1 р/день) або ЗВ (по 1 ст/л на 0,5 пл. води 1 р/день після їди).

Юним вагітним із переданемією та I ступенем ЗДА проводилась максимально можлива з урахуванням матеріально-побутових реалій сім'ї корекція харчування: призначались полівітамінні комплекси, препарати лікування синдрому анемічної астенії.

**Висновки.** Лікування I ступеня ЗДА глобіроном довело до клінічного одужання у 83,3% юних вагітних, у 10,0% — поліпшення показників червоної крові, у 2 із 30 лікування було припинено через індивідуальну непереносимість препарату. Лікування I ступеня ЗДА у 30 юних вагітних препаратом ЗВ привело до одужання 93,3% пацієнток, поліпшення показників червоної крові настало в 6,7% випадків. Лікування переданемії у 20 юних вагітних препаратом ЗВ в усіх зумовило нормалізацію показників червоної крові.

На тлі нормалізації гематологічних показників у 92,3% юних вагітних уривався синдром анемічної астенії. Проведений пізніше за вищевказаною методикою профілактичний прийом глобірону або ЗВ дозволив виключити рецидиви залізодефіциту.

Нами встановлено, що нормалізація показників еритропоезу в юних вагітних у результаті лікування розчинними залізовмісними препаратами привело до нормалізації у III триместрі показників фетоплацентарних гормонів та кортизолу. Рівні секреції прогестерону збільшились в 1,23 разу, естріолу — в 1,32 разу, плацентарного лактогену — в 1,2 та кортизолу — в 1,27 разу порівняно з показниками секреції вказаних гормонів у III триместрі в юних вагітних до лікування.

Отже, у юних вагітних із переданемією та I ступенем ЗДА немає необхідності у застосуванні замісної гормональної терапії або імунокоригуючих препаратів, тому що нормалізація обміну заліза через складні ферментативні

системи його впливу на гормоно- та імуногенез нормалізує стан останніх.

Проведене лікування переданемії та I ступеня ЗДА в юних вагітних із використанням розчинних залізовмісних препаратів позитивно позначилось і на клінічному перебігу вагітності та пологів у неповнолітніх. Частота ранніх гестозів зменшилась у 2,2 разу, пізніх гестозів — у 2,9 разу, загрози переривання вагітності — у 2,7 разу, ознак хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода — у 4,8 разу, а ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку плода спостерігалась у 3,8 разу рідше, ніж у вагітних без реалізації адекватної системи лікування залізодефіцитних станів із подальшою щомісячною їх профілактикою.

Відновлення нормального еритропоезу в юних вагітних у результаті активного застосування розчинних залізовмісних препаратів привело до більш сприятливого перебігу пологів, зменшило частоту їх ускладнень. Статистично достовірно зменшилась ( $p < 0,05$ ) тривалість пологів — до  $10,4 \pm 1,6$  годин. Кількість випадків передчасних пологів зменшилась у 2,5 разу, аномалій скоротливої діяльності матки — у 2,7 разу, первинної слабості пологової діяльності — у 2,1 разу, передчасного відшарування нормально розміщеної плаценти — у 4,4 разу, кровотечі під час пологів — у 2 рази, післяпологових гіпотонічних кровотеч — у 7,6 разу, асфіксії новонароджених — у 2,9 разу, ознак недоношеності в новонароджених — у 2,3 разу.

Наведені дані підтверджують багатоплановий позитивний ефект адекватного та системного лікування переданемії та I ступеня ЗДА в юних вагітних із застосуванням розчинних залізовмісних препаратів. До того ж слід враховувати думку багатьох авторів, що без ефективного адекватного лікування ЗДА у вагітних остання може стати ушкоджуючим фактором плода та новонародженого<sup>2,4,5</sup>.

Наш досвід свідчить, що ЗВ має деякі переваги при лікуванні переданемії та I ступеня

пеня ЗДА в юних вагітних порівняно з глобіроном: краще уриває диспепсичний синдром, скоріше усуває клініку анемічної астенії, дуже задовільно переноситься усіма пацієнтками. Завдяки особливостям рецептури препарат ЗВ має стимулюючу дію на шлункову секрецію, його застосування було високоефективним при лікуванні переданемії та I ступеня ЗДА в молодих людей із зниженою секреторною функцією шлунка.

Застосування глобірону як базисного препарату програми гемоглобінового оздоровлення юних вагітних коштує у 2,8 разу дешевше, ніж актиферину, при реалізації курсу лікування та у 2,5 разу при реалізації програми профілактики порівняно з тотемою — відповідно в 4,6 та 4,7 разу. Застосування з тією ж метою ЗВ коштує пацієнткам у 6 разів дешевше, ніж актиферину, тотеми — у 3,3 та 3,8 разу, мальтоферу — у 10,3 та 11,4 разу відповідно. Останнє є важливим з урахуванням мікросоціологічних реалій, коли значна частка юних вагітних походить із малозабезпечених сімей.

**Висновки.** Для реалізації Національної програми “Безпечне материнство” нам видається можливим рекомендувати створити на базі жіночих консультацій та акушерських стаціонарів кабінети експрес-діагностики залізодефіцитних станів у вагітних, а також налагодити систему консультативної допомоги під організаційно-методичним керівництвом регіональних центрів гемоглобінового оздоровлення вагітних при клініках та НДІ охорони материнства та дитинства.

Концепція гемоглобінового оздоровлення вагітних у вигляді методологічної, науково обґрунтованої стандартизованої системи обов’язково повинна реалізуватись у сучасній практиці клінічного ведення вагітності, тому що ЗДА займає перше місце серед усіх ускладнень гестаційного періоду. Частота ЗДА серед вагітних постійно зростає і становить від 15 до 90% у різних регіонах планети (в Україні — 45–87%), а переданемію,

за даними експертів ВООЗ, виявляють у 49–90% вагітних<sup>1,6</sup>. Реалізація концепції гемоглобінового оздоровлення вагітних — реальний шлях репродуктивного потенціалу людства.

## SUMMARY

*Treatment of iron-deficiency anemia in adolescent pregnant girls: A problem in current obstetrics*

*E. B. Yakovleva, MD,  
Yu. M. Khalets'kyi, Cand. Med. Sci.*

*JUMANA. 2004; 49(2/152): 78-83*

**Key words:** *Adolescent pregnancy, iron-deficiency anemia, hlobiron, “Zalizne Vyno” beverage.*

Iron-deficiency anemia (IDA) in pregnancy is a universal health problem with a prevalence of 15-90% across the globe, and 45-87% in the different regions of Ukraine. Accordingly, there is considerable interest in assessing the impact of maternal iron supplementation on maternal and child health during pregnancy and thereafter.

In this study 14-18 year old pregnant girls with IDA were managed with inexpensive iron supplements widely used in Ukraine — hlobiron (30 patients) and a fortified beverage “Zalizne Vyno” (ZV; 30 patients.) The results were assessed on the basis of changes in hematologic indicators, hormonal levels, and clinical outcomes.

Hlobiron was found to normalize the hematologic indicators in 83.3% of the patients, with 10.0% showing a definite improvement (treatment was discontinued in 2 patients because of drug intolerance.) The analogous figures for patients on ZV were 93.3 and 6.7%, respectively. ZV was similarly effective in 20 patients with preanemic iron deficiency. Concomitantly, progesterone, estriol, human placental lactogen, and cortisol concentrations rose to normal levels in the 3rd trimester of pregnancy in both treatment groups. The results

included a significant reduction of complications during pregnancy and a marked reduction in the average duration of labor.

Our results were consistent with other studies demonstrating that therapeutic and prophylactic iron replacement is of considerable benefit in pregnant patients with IDA, although the advisability of routine iron supplementation in pregnancy continues to be a topic of debate,

### **Література**

1. Богдашкин Н. Г., Андреева С. В. Проблема беременности и родов у юных пациенток в общественно-социальном и медицинском аспектах // Харьковский медицинский журнал. — 1995. — №1. — С. 36-39.
2. Видиборець С. В. Патогенетичне лікування залізодефіцитної анемії // Ліки України. — 1999. — №5-6. — С. 54-59.
3. Дворецкий Л. И. Железодефицитные анемии. — Москва: Нью-Диамед, 1998. — 40 с.
4. Кравченко М. К. Особливості фізичного розвитку та стан ендокринної системи у дівчаток пубертатного віку: Автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.01.01. — Дніпропетровськ, 1996. — 20 с.
5. Маркін Л. Б., Пирогова В. І., Ткаченко С. А. Вагітність та пологи у неповнолітніх. — Львів, 1996. — 96 с.
6. Никитин Е. Н., Корепанов А. М. Опыт применения различных железосодержащих препаратов для лечения железодефицитной анемии // Проблемы гематологии. — 2000. — №2. — С. 52-55.
7. Яковлева Э. Б. Юные беременные как группа риска акушерской и перинатальной патологии: Дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.01. — Киев, 1981. — 275 с.

## РЕДАКЦІЙНА ЧАСТИНА

### ВІЛ і СНІД у світлі демографії України

Сучасні показники біологічної живучості української нації на початку 21-го століття наявно невідрадні.

Від 1990 до 2004 року населення України спало з 52 до 47+ млн чи нижче і безупинно продовжує знижатися. Якщо цей напрям виявиться неухильним і поступово прискореним, то до 2050 року населеність зменшиться ще на принаймні 40+ відсотків. Можна передбачати вимирання українців при кінці цього або на початку наступного століття, якщо не буде цьому нахилу звороту. Це майже неминучий висновок, беручи до уваги різку схильність до зменшення частки працездатного населення, еміграцію задля заробітку, загальне постаріння, підвищення хворобливості (особливо на рак, заразні та серцево-судинні недуги), смертності, скорочення тривалості життя, зниження народжуваності, непліддя і факт, що число абортів перевищує народжування!

У цьому вирі нещастя особливою загрозою є поширення ВІЛу по Україні та його клінічного наслідку СНІДу. СНІД в Україні був вперше розпізнаний в 1994 році, вісім років після ядерного вибуху в Чорнобилі, і 13 років після першого діагнозу в США.

Мало є випадків, коли за Україною визнано перше місце в якомусь позитивному сенсі; але у негативному сенсі Україна на першому місці в Європі за швидкістю поширення ВІЛ/СНІДу за останніх десять років. Підраховано, що 80% ВІЛ-заражених в Україні — це молоді люди (< 30 років) та що у роках 2007-2016 від СНІДу можуть померти понад 2 млн людей. За останні 3 роки кількість заражених в Україні подвоювалася щороку. Усупереч урядовим даним, що в Україні є 70 тисяч ВІЛ/СНІД хворих, ВООЗ експерти підраховали, що

дійсне число є принаймні 600 тисяч осіб, тобто менш-більш 1% населення. Поруч з Естонією це найвищий показник в Європі. Варто нагадати, що 1% вважається пусковим рівнем, вище якого заразну хворобу є дуже важко опанувати. Виглядає, що наслідки ВІЛ/СНІДу можуть бути ще грізніші для України, ніж наслідки Чорнобиля.

Враховуючи розмах цього лиха та різноманітність варіантів ВІЛу які кружляють по Україні, наводиться думка про доцільність застосування підходів судової епідеміології для уточнення причин і способів появи та розширення ВІЛ/СНІД епідемії в Україні. Це дало би досвід і практику у швидкому розпізнанню і опануванню інших можливих епідемій на ранніх стадіях. Адже ж знавці від заразних недуг передрікають, що 21-ше століття буде особливо небезпечне через появу нових заразних хвороб і відновлення спалахів тепер ще приборканих відомих недуг. Це саме собою є аргументом на виявленню високого рівня настороженості на того роду захворювань та практичне втілення в медицину римської приповідки *praemonitus, praemunitus*.

Основними причинами такого стану в Україні є жалюгідне невігластво населення щодо ВІЛ/СНІДу, злидні, почуття безнадійності, — особливо серед молоді, — і брак виробничого розуміння для постраждалих. Але найголовнішою причиною є нездатність системи охорони здоров'я, успадкованої від радянського союзу, забезпечити здоров'я свого народу. Проблеми ВІЛ/СНІДу, туберкульозу (ТБ) та інших заразних недуг (наприклад, приріст сифілісу та інших статево передаваних заражень) є часто взаємопов'язані та взаємозалежні.

Поєднання ТБ з ВІЛ/СНІДом далі поглиблює кризу здоров'я як на рівні особини, так і населення. ТБ є головною причиною смертності в Україні на заразні хвороби, і від 1990 по 2000 рік річна смертність на ТБ підвищилася з 8,2 випадку на 100 тисяч населення до 21,6. Нині ТБ — найбільш поширена заразна недуга в Україні і за офіційними даними охоплює 1,5% населення. Тобто від 1991 року кількість заражень на ТБ збільшилася на 73%. Іван Усіченко, голова Українського Червоного Хреста, вважає, що сьогодні число носіїв ТБ є втричі більше, ніж офіційне число 760 тисяч, а український Центр боротьби зі СНІДом повідомляє, що у половини померлих СНІД-пацієнтів безпосередньою причиною смерті була ТБ.

Особливо небезпечним явищем є поява і поширення в Україні ТБ-паличок, які одночасно є відпорні до кількох ліків. На жаль, досі нема спільних програм і засобів, щоб одночасно лікувати ВІЛ/СНІД і ТБ, хоч уже подано до відома, що Світовий банк має підтримати обмежену таку програму в одній із в'язниць Донецчини.

Криза здоров'я в Україні вимагає запобігання та поборювання цих недуг ефективними засобами лікування та інформування населення про ті негативні прикмети суспільства, що такі епідемії підтримують, і рішучого виправлення тих негативних рис. Це можна досягнути лише при тісній співпраці і цілеспрямованості зусиль системи охорони здоров'я і мирного та духовного суспільства, скерованих на поліпшення здоров'я народу.

Вартість ліків для одного дорослого ВІЛ/СНІД-пацієнта виносять 10–12 000 ам. доларів річно, а для дитини половину того. Зараз обчислено, що у 2010 році 20–50% державного бюджету, призначеного для охорони здоров'я, буде спрямовано на хворих на

ВІЛ/СНІД. Захищення народу від кризи ВІЛ/СНІД коштуватиме Україні дорого й не обійдеться без серйозної допомоги зі західних країн. Останні цього свідомі — якщо не з гуманних міркувань, то з суто прагматичних. Адже щорічний виїзд близько мільйона осіб з України на заробітки до країн ЄС само собою представляє можливу загрозу здоров'ю їхніх громадян та додаткове обтяження їхніх систем охорони здоров'я.

Поважним кроком уперед було проголошення президентом України року 2002 роком боротьби проти СНІДу. Багато успіхів ще нема. Але однією із позитивних наслідків спільних зусиль з ООН було значне зниження випадковості вертикальної передачі ВІЛ від матері до дитини. Дж. Гартлі (J. Hartley), представник UNICEF-у (Діточий фонд ООН) в Україні, сповіщає, що нині понад 90% ВІЛ-заражених вагітних жінок і їхні немовлята одержують анти-ретровіральні ліки, і надіється, що український досвід буде застосований в інших країнах на шляху розвитку, де проблеми ВІЛ/СНІД є навіть більш пекучі.

Україна мусить вміло використати свій економічний потенціал, наукові сили та усі можливі допомогі програми ООН, ВООЗ, як також допомогі проекти різних держав і своїх і чужих недержавних організацій для подолання цієї кризи. Треба раціонально довести і використати усі аргументи, які б доказали, що Україна заслуговує на допомогу так само, як і інші країни, та розширити співпрацю з такими агенціями, як USAID і UNAIDS. Над цим треба постійно працювати. Наприклад, на липневій (2004 р.) міжнародній ВІЛ/СНІД-конференції в Бангкоку, Тайландії майже нічого не було чути про Україну, а американський намір виділити 15 мільярдів доларів на поборювання цієї епідемії поза Америкою не включає Європи чи Євроазійського простору.

*Д-р Р. Б. Воробець*

### **SUMMARY**

*Editorial: HIV, AIDS and Ukrainian Demographics*

*R.B. Worobec, PhD*

*JUMANA. 2004; 49(2/152): 84-86*

AIDS was first diagnosed in Ukraine in 1994, eight years after the Chornobyl nuclear catastrophe and 13 years after the first case was diagnosed in the United States.

Ukraine, caught in the grip of economic hardships and transition from a former Soviet republic to an independent democratic society, has now become one of Europe's epicenters of the global HIV/AIDS pandemic. To a large extent this state of affairs is due to the persistence of an ossified and unresponsive Soviet-style public health system, as well as entrenched attitudes, lack of openness, and a weak information infrastructure. Presently, 1% of the population is affected by HIV/AIDS, a level generally considered to be a benchmark beyond which an infectious disease is hard to control.

Confounding the situation is an upsurge in older infectious diseases, particularly tuberculosis (TB). Between 1990 and 2000 the annual

death rate from TB almost tripled, and its prevalence now stands at 1.5%. The HIV-TB co-epidemic is far more devastating than either disease alone, and is made even more dangerous by the circulation of multidrug-resistant tubercle bacilli. Today, half of the deaths of AIDS patients in Ukraine are due to TB.

In response to the deepening crisis, the President of Ukraine proclaimed 2002 as the "Year of the Fight Against AIDS." One of the positive outcomes has been that, with assistance from UNICEF, more than 90% of HIV-positive mothers and their newborns are now treated with antiretroviral drugs. Nevertheless, the HIV/AIDS problem is not even close to being contained and it has been estimated that some two million people may die from AIDS between 2007 and 2016.

The health crisis in Ukraine is superimposed upon a sharp population decline and other disastrous demographics, many of them rooted in Ukraine's previous status as a political nonentity. These urgent issues require a concerted national effort to arrest and reverse an otherwise inexorable slide toward oblivion. Since the spectrum of problems exceeds Ukraine's capacity to cope and has international ramifications, no effort should be spared in securing meaningful assistance from abroad.



## НОВИНИ УЛТПА

### Поступ у діяльності УЛТПА

Активне членство в Українському Лікарському Товаристві Північної Америки (УЛТПА) досягло в 2003 році найвищого рівня за весь час свого існування. Однією із причин цього було зростання кількості професійних працівників охорони здоров'я у США і Канаді. Унаслідок цього у 1996 році УЛТПА почало переглядати свій підхід до вербування й затримання членів. Президенти УЛТПА д-р Тиміш Трусевич (1996-1997), д-р Марія Грицеляк (1998-1999), д-р Роман Гой (2000-2001) і д-р Ігор Воевідка (2002-2003) старанно працювали над оновленням діловодства нашого 54-річного Товариства, щоб воно відповідало практиці національних американських і канадських медичних організацій. "Очевидно, ми задоволені ростом членства, — зауважує нинішній президент д-р Богдан Іванець. — Ми заохочуємо інші українсько-американські організації з симптомами "членського нездужання" розглянути наш досвід".

На 31.12.2003 року кількість активних членів УЛТПА в усіх категоріях сягла 453. Ця кількість перевищує попередню найбільшу кількість 440 членів, якої було досягнуто майже десять років тому, і перевершує втрати за останніх чотири роки. Протягом останніх кілька літ у середньому 25-30 нових подань на членство надходять щороку. Така тенденція заміщає природні втрати і є міцною запорукою для майбутнього росту і розвитку УЛТПА. Більшість нових подань надходять від людей молодого віку (25-40 років).

#### **Усучаснення оживляє УЛТПА**

Багато українсько-американських професійних організацій, які виникли в середині минулого століття, нині застрягли у за-

тишному, але застійному самозадоволенні. За останніх п'ять десятиліть відбулися великі зміни в суспільному світогляді і технологіях. Проте цілі покоління провідників таких організацій рідко коли змінюються, і це призводить до байдужості та застою ідей. У таких обставинах новим ідеям важко зароджуватися і розвиватися. Наслідками такого стану є зменшення подань на членство і, врешті-решт, закостенілість організації. Провід УЛТПА, намагаючись запобігти такій схильності до занепаду, вчасно і активно вдався до оживлюючих заходів, які, видається, запобігли приступу "членського нездужання".

Усупереч поширеній думці в деяких колах, проблема з членством зовсім не обов'язково є неминучою. Успішне "лікування" залежить від розпізнання такого стану і застосування прийнятних і ефективних способів "лікування". Помірковане, але неухильне застосування здорового діловодства може бути достатнім, щоб перебороти кволість і повернути певну групу до здорового чинного порядку. Унаслідок такого рішучого підходу поліпшується самоповага серед членства і підвищується пошана до товариства серед громадськості.

Провід УЛТПА накреслив п'ять основних заходів, щоб підвищити зацікавлення членів товариством і заохотити їх до співпраці як на місцевому, так і на національному рівнях. Фіскальна прозорість, спрощені та розширені правила вступу, вчасний обмін інформаціями, застосування нової технології, і наочна відданість управи є тими рисами, які сприяють професійному задоволенню нашого членства.

### **Фіскальна прозорість**

Професійні групи можуть відчутно страждати через відсутність відкритого і чіткого обліку всіх фінансових справ. Унаслідок такого стану виникають спонтанно чутки і недовіра починає позначатися на обговорюванні справ товариства. Члени відчують себе усунутими від ділових справ, і це сповільнює нововведення і доводить до застою. Щоб протидіяти таким течіям, організація мусить виявити повагу до своїх членів і ділитися з ними інформаціями про всі фінансові справи, а також провадити чіткий облік видатків, членських вкладків і дотацій. Це включає складний процес формування щорічного бюджету, який служить обміркованим взірцем для розпорядження грошми організації. Щорічне формування бюджету включає прилюдне його обговорення, аналізу минулої і майбутньої фіскальної активності і встановлення упорядкованого стратегічного плану дії. За останні вісім років УЛТПА застосовувало саме такий підхід.

### **Спрощені та розширені правила вступу**

Професійна організація росте, коли побільшує своє членство. До УЛТПА спочатку входили лише ліцензовані лікарі і дентисти. Таке наставлення пропустило зростаюче число талановитих працівників споріднених царин охорони здоров'я, які закінчували навчання в США і Канаді. Крім того, недавно прибулі високодосвідчені медичні професіонали з України були позбавлені можливості вступу, поки вони проходили процес сертифікації. Тому УЛТПА змінило правила вступу і запросило до членства професіоналів з суміжних ділянок охорони здоров'я, таких як науковці (д-ри філософії з медичних наук, кандидати медичних наук), фармацевти, медичні управителі, лікарі, що проходять процес повторної сертифікації, а також зареєстровані медичні сестри. Для деяких категорій членські вкладки були зменшені або зовсім скасовані задля справедливості,

враховуючи реальні доходи нових членів. Унаслідок таких змін ми побачили значний приріст подань про вступ від нових членів, а також "оживлення" бездіяльних членів. Випадків прояву "заздрощів щодо наукових ступенів/титулів" не було.

### **Підтримування зв'язків**

Часте і корисне підтримування зв'язків між обраними керівниками організації і рядовими членами не лише дає можливість обмінюватися інформацією, а й наповнює відчуттям повноправності всіх членів організації; це також служить поштовхом до захоплення творчості і взаєморозуміння в управі УЛТПА. Усвідомивши це, УЛТПА в 1996 році звернулося до д-ра Адріана Баранецького, редактора вісника Нью-Йоркського Метрополітального (Нью-Йорк Метро) відділу, і запропонувало йому розширити цей проект. Наслідком став вісник *UMANA News*. Це є радикальною подією з двох причин: (1) вісник виходить англійською мовою і є розісланий на близько 1000 адрес, яких посідає УЛТПА, і (2) він розсилається задурно. Нині вісник є, мабуть, найбільш очікуваним друкованим виданням УЛТПА в США і Канаді, яке служить за джерело новин і розголосу для всього обсягу активності УЛТПА у Північній Америці.

Україномовний медичний журнал "*Лікарський вісник*" (*ЛВ*), або "*Журнал УЛТПА*" (*Journal of the Ukrainian Medical Association of North America; JUMANA*) був удосконалений під умілим керівництвом д-ра Павла Джуля. У 1999 році друкування журналу було перенесено в Україну, а редакторська відповідальність і контроль залишилися у США. Редакційна колегія започаткувала серію перекладів українською мовою найновіших визначних статей із престижних англійських медичних журналів, таких як *Journal of the American Medical Association (JAMA)* і *The New England Journal of Medicine (NEJM)*. Усі члени УЛТПА, які сплачують свої вкладки,

отримують *ЛВ*, який також широко розповсюджується безплатно серед медичних закладів і колег в Україні. Виявляючи свою відданість ідеї підтримування зв'язків між медичними професіоналами шляхом дальшого розвитку журналу, управа УЛТПА в 2003 році призначила д-р Романа Воробця новим головним редактором *ЛВ*.

Щоб підкріпити зв'язки поза писаним словом, УЛТПА прийняло зобов'язуюче рішення проведення кварталних засідань Ради директорів у різних містах з відповідними відділами. Усі місцеві керівники та члени відділу є запрошені на такі засідання. Члени місцевого відділу мають нагоду особисто поговорити з членами Головної управи і наочно ознайомитися з діяльністю Національної канцелярії. Досі такі засідання проводились у Філадельфії, Детройті, Нью-Йорку, Торонто, Сан-Франциско, Сарасоті і Балтиморі. Важливо зазначити, що кошти подорожі на засідання покриті самими членами Головної управи.

Тут слід згадати і про дворічні загальні збори, які поєднують з'їзди делегатів і наукові конференції. Такі збори дають змогу членам розширити круг знайомств, обговорити ділові справи товариства, вибрати нову управу, та брати участь в наукових сесіях на різні медичні теми.

Природно, що за таких умов активність місцевих відділів росте і розвивається. Наприклад, відділ Нью-Йорк Метро під керівництвом президентки д-ра Олександри Кушнір і відповідального за особливі події д-ра Ігоря Магуна розпочав проведення серії місцевих публічних медичних лекцій, у яких беруть активну участь нові члени з числа тих, які нещодавно вступили в УЛТПА.

### **Технологія**

Очевидно, нині жодна організація не може діяти із застосуванням методів з минулого століття, бо на якомусь етапі обсяг інформації захлисне навіть найстійкіших

добровольців. Адже сьогодні електронна пошта дає змогу миттєво обмінятися інформацією через кордони і континенти. Наша Інтернет-сторінка [www.umana.org](http://www.umana.org) дає можливість зацікавленим сторонам негайно отримати бажані інформації. Для зацікавленого читача копії вісника *UMANA News* і журналу *JUMANA* є там доступними будь-коли. З допомогою комп'ютеризованої бази даних можна легко отримати демографічні дані про членів. Додатковою вигодою є легке придбання статистичних даних і масове розсилання повідомлень. Голосова пошта і факси є настільки поширеним явищем, що про них не варто навіть згадувати. Щоденне застосування цих технологій підтримує швидкий і тісний зв'язок між далеко розкиненими членами, і власне цей миттєвий взаємний доступ є бажаним вислідом такої технології.

### **Віддане управління**

Засоби, описані вище, видаються очевидними в теорії. Успіх полягає в їх практичному застосуванні. Хто буде відповідати на щоденні телефонні запити, давати відповідь на записані на стрічці завваги, займатися лявіною місцевої і міжнародної пошти, простягати руку до відпавших членів, читати надходячі факси й електронну пошту (у тому числі "спам"), висилати розписки за дотації, збирати документи організації та вести щоденний облік? Беручи усе це до уваги, провід УЛТПА на початку 2001 року створив у Національній канцелярії в Чикаго посаду оплачуваного виконавчого директора. Останні дві управи затвердили, що додаткові витрати на особовий склад більш ніж оплачується професійним підходом до справ організації, а члени відгукнулись заувагами на зразок: "Хтось там є; потрібні справи полагоджуються відразу".

### **Позитивний напрям продовжується**

Можна переконатися, що недавній ріст до рекордного рівня членства є наслідком

вищеписаних заходів, а не виїмковим явищем. Видається, що введена система здатна до самопідтримання і відтворення. На кінець січня 2004 року кількість активних членів має всі шанси побити рекорд 2003 року і втриматися чи навіть перевищити тенденцію останніх чотирьох років. УЛТПА дає своїм членам доречність і можливість перебудувати суспільство. Віддана група обраних керівників-добровольців як на національному рівні, так і на рівні відділів докладає великих зусиль, часу і грошей для підтримки УЛТПА. При тісній співпраці цілеспрямованого виконавчого директора й членів управи можна сподіватися, що УЛТПА має всі підстави для дальшого енергійного росту і значущого розвитку в майбутньому.

*Д-р Юрій Грицеляк,  
виконавчий директор УЛТПА*

### **SUMMARY**

*UMANA Status Report*

*G. Hrycelak, MD*

*JUMANA. 2004; 49(2/152): 87-90*

Active membership in UMANA reached an all-time high of 453 members at the end of 2003. This growth reflects an increase in the number of Ukrainian health care professionals in the US and Canada, more inclusive membership criteria, and a special effort to reactivate former members. The net effect has been an annual influx 25-30 new members over the past few years, most of them in the 25-40 age bracket. This welcome trend serves to counteract natural attrition and constitutes a firm foundation for UMANA's further growth.

Recent improvements in UMANA's operations involved introduction of state-of-the-art

business practices and implementation of policies that call for greater fiscal transparency and broader information sharing. Board of Directors meetings are held quarterly at different sites with UMANA branches to encourage local participation. In addition, biennial conventions consisting of Assemblies of Delegates and Scientific Conferences further enhance the *esprit de corps* of the organization and provide opportunities for professional development. A seminal event in 2001 was the appointment of George Hrycelak, MD, to the newly-created post of Executive Director. This move had immediate and palpable benefits in the day-to-day operations of the organization, and was widely acclaimed by the membership.

Today UMANA boasts two regular publications. The English-language *UMANA News* is a periodical newsletter founded in 1996 to track developments of professional interest. The *News* has been edited since its inception by Dr. Adrian Baranetsky, has a current print run of a 1,000 copies, and is distributed at no charge to the biomedical community and other interested parties.

UMANA's scholarly periodical is the fifty-year old Ukrainian-language *Likars'kyi Visnyk* (*JUMANA; Journal of the Ukrainian Medical Association of North America*). Subscription to *JUMANA* is included in American and Canadian membership dues, but the journal is free to medical professionals and institutions in Ukraine where its readership is in the tens of thousands. For over 36 years *JUMANA* was managed by Paul J. Dzul, MD, Editor-in-Chief, who passed the editorial baton to Roman B. Worobec, PhD, in 2003. *JUMANA's* primary mission is to promote cross-language information exchange via original articles, literature reviews, and translations from such leading American journals as the *Journal of the American Medical Association* and *The New England Journal of Medicine*.

## ПОСМЕРТНІ ЗГАДКИ

Д-р Олег Мирослав Волянський, видатний лікар-психіатр та активний член української громади США, помер 9 Березня 2004 року у Кергонксоні, Н. Й.

Д-р Волянський народився 15 квітня 1914 року в Коломиї на Станіславщині, в родині професора гімназії Павла Волянського. Його мати Галина походила з роду Витвицьких. Після закінчення Української гімназії в Перемишлі вступив на медичні студії в м. Познані, Польща. У 1943 році нострифікував свій диплом в Берлінському університеті, а після війни надавав медичну опіку українським скитальцям в таборах для біженців у британській зоні повоєнної Німеччини.

У 1950 році д-р Волянський емігрував з родиною до США. Вневдовзі склав іспит перед Американською комісією психіатрії і неврології та розпочав подвійну кар'єру як медичний управитель та клініцист у штаті Нью-Йорк. Він скоро став широковідомий за його адміністративний хист, ним введені реформи у піклування над умово хворими й слабоумними, та його гуманне ставлення до пацієнтів. Аж до виходу на пенсію в 1980 році був директором кількох психіатричних лікарень, поєднуючи ці обов'язки з вимогливою приватною практикою й науковою працею.

Довгі роки д-р Волянський очолював Відділ Західного Гадсону Американської психіатричної асоціації та Американську асоціацію психіатричних адміністраторів, належав до УЛТПА, НТШ-А, УВАН, Українського Історичного товариства, і Польсько-Американського лікарського товариства. Крім суто наукових праць, дописував до газет на громадсько-політичні теми. Останні 15 років д-р О. Волянський був членом Головної управи Українсько-Американської Координаційної Ради, керував хором "Золотий го-мін" у Кергонксоні, і komponував пісні.

Як президент УЛТПА в 1971–1973 роках, д-р О. Волянський в рішучий спосіб звернув



**Д-р Олег Мирослав Волянський**  
**Oleh M. Wolansky, MD**  
**(1914–2004)**

увагу західного медичного суспільства на переслідування дисидентів у Радянському Союзі, зокрема на зловживання психіатрії комуністичною владою для придушення свободи слова, демократії, й національних прав підкорених народів. Саме акції д-ра О. Волянського від імені Американської психіатричної асоціації спричинилися до того, що Світове об'єднання психіатрів виключило зі своїх рядів радянських псевдо-лікарів. За цей благородний почин він був визнаний як гуманіст на інтернаціональній арені.

У 1997 році УЛТПА нагородило д-р Волянського відзначенням "Довічний Почесний Член" за його вклад у розвиток товариства, а у 2003 році Американська психіатрична асоціація обрала др. Волянського своїм Заслуженим довічним членом (Distinguished Life Fellow) за його професійну відданість і вклад у розвиток психіатрії. Схоже відзначення одержав він і від Американської асоціації розумової неповнцінності.

Удвох з дружиною Людмилою Волянською (з київського роду Шарих; померла 2001 р.) виховали п'ятьох дітей, всім запев-

нили вищу освіту, і всі вони — Лілея, Богдана, Тарас, Ігор і Лев — вийшли на ясний шлях служіння своїм професіям і громаді.

До кінця свого життя др. Волянський усвідомлював і відчував себе передусім українцем, і його українство мало не тільки

високо оцінюваний громадський характер, але також глибоко особистий, душевний.

Вічна Йому Пам'ять!

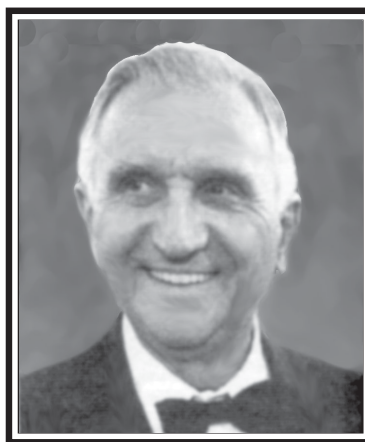
Д-р Роман Б. Воробець  
за "Свободою", 12/III/04 р., ст. 5,  
та UMANA News, 2004; 10(1):11.

---

19 Серпня 2003 року в місті Блумфілд, штаті Нью-Джерсі, помер д-р Роман Кисілевський на 79 році життя. Покійний народився 21 листопада 1924 року у Станиславові (тепер Івано-Франківськ), в сім'ї проф. Костянтина та Анастасії (Голінат) Кисілевських. Середню освіту здобув на філії Української академічної гімназії у Львові, а в 1942 році там розпочав медичні студії. Свої медичні студії д-р Кисілевський закінчив щойно після війни у 1950 році, одержавши докторат від Ерлянгенського університету в Німеччині. Того ж року емігрував до США.

В 1953-55 роках д-р Кисілевський служив лікарем-капітаном у американському війську; значну частину військової служби відбув у Кореї. Повернувшись до США, оселився в Клівленді, Огайо, де працював в галузі внутрішньої медицини. У 1957 році одружився з медсестрою Іванною Хіленською, і це подружжя виховало троє дітей: доні Лярису й Руту та сина Павла. У 1958 році родина переїхала до Нью Джерсі, де д-р Кисілевський відкрив приватну практику в Блумфілді, яку провадив до 2002 року. Пацієнти і колеги його любили й поважали.

Д-р Р. Кисілевський був членом УЛТПА та кількох американських медичних товариств. У 1962-65 роках був секретарем



**Д-р Роман Й. Кисілевський**  
**Roman J. Kysilewskyj**  
**(1924-2003)**

Нью-Йоркського метрополітального відділу УЛТПА, а після того, протягом двадцяти років організував презентації дебютанток УЛТПА. У 1992 році невиліковна недуга перервала життя Іванни. По кількох роках вдівства д-р Кисілевський пізнав Марію Панчук і 26 квітня 1996 року одружився з нею.

Покійний залишив у смутку дружину, дітей, рідних, приятелів, пацієнтів, та колегів по фаху.

Вічна Йому пам'ять!

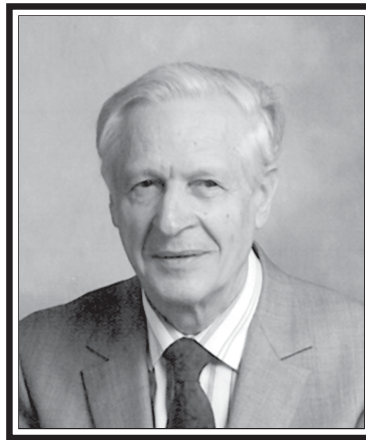
Д-р Богдан Шебунчак

28 червня 2004 р. відійшов у вічність визначний лікар-патріот та заслужений редактор і видавець Літопису УПА св. п. д-р Модест Й. Ріпецький.

Д-р Ріпецький народився 27 грудня 1921 р. у Львові в родині знаного судді Теодозія та Кароліни Ріпецьких. Своє навчання почав у "Рідній школі ім. Тараса Шевченка", а середню освіту здобув у львівській філії Української Академічної гімназії. В 1940 р. розпочав свої медичні студії у Медичному інституті у Львові, які перервав у 1944 р. через воєнні дії. Як член ОУН вступив під псевдонімом "Горислав" у ряди УПА, і через брак дипломованих лікарів мусів взяти на себе обов'язки лікаря у Лемківському курені. У повстанських відділах перебув до 1947 р., а у вересні того ж року пробився з рейдуючими частинами УПА до західної Німеччини. Тут продовжував свої студії на Медичному факультеті Університету ім. Фрідріха Александра в Ерлангені, де отримав диплом лікаря в 1951 р. Експериментальну докторську працю "*Вплив органічних гідролізаторів на толеранцію рентгенівських променів у щурів*" захистив у 1956 р. в Університеті Людвіка-Максиміліяна в Мюнхені з відзначенням *magna cum laude*. Ця праця була поміщена в журналі "*Münchener Medizinische Wochenschrift*" (1956;98(38):1279-1281).

Д-р Ріпецький залишився далі працювати асистентом в університетській клініці горла-носа-вуха та рівночасно продовжував свою науково-дослідницьку працю. У Мюнхені він одружився в 1949 р. з медсестрою Українського Червоного Хреста Марійкою Боднаренко, яка була також зв'язковою УПА під псевдонімом "Оксана". Це подружжя було поблагословлене двома синами які також вибрали медицину як свою професію: Андрій — психіатрію, а Юрій радіологію.

У 1957 році родина Ріпецьких виїхала до Америки, де д-р Ріпецький відбув свою носифікацію і спеціалізацію та провадив свою



**Д-р Модест Ріпецький**  
**Modest Ripeckij, MD**  
**(1921-2004)**

приватну лікарську практику в Гарвей, Ілліной. Після закінчення курсів "Illinois Academy of Family Physicians" працював сімейним лікарем. У 1979 р., перейшовши спеціальні іспити "American Board of Family Practice", дістав посвідчення "Diplomate F.P." Він дбайливо опікувався своїми пацієнтами, які навіть часто зверталися до нього за порадами у своїх особистих справах.

Св. п. д-р Ріпецький належав до УЛТПА та до кількох американських медичних товариств. У 1998 році, на 77-му році життя, д-р Ріпецький відійшов на заслужену емеритуру.

Крім своєї професійної праці д-р Ріпецький був ініціатором і редактором-видавцем цінних видань — Літопису УПА (понад 50 томів). Він також підтримував видання при Лікарській Комісії НТШ у Львові "*Лікарські Збірники*" на пошану визначних українських лікарів.

Відійшов від нас добрий муж, батько, дідусь і лікар, та хоробрий український патріот д-р Модест Ріпецький.

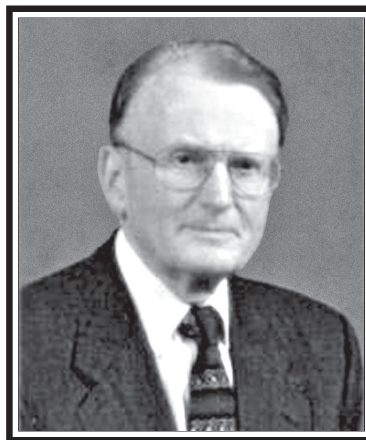
Вічна і славна Йому Пам'ять!

Д-р Павло Пундій

Д-р. Дмитро Ціпивник помер на 75-му році життя 9-го березня 2003 року в Саскатуні, Канада.

Д-р. Ціпивник народився в м. Бруксбі, провінція Саскачеван, 15 квітня 1927 року. Після студій в інших університетах повернувся до Саскачевану, де й одержав медичну освіту та відкрив приватну психіатричну практику. Водночас з своєю лікарською працею він викладав психіатрію в університеті, був автором багатьох праць із психіатрії та брав активну і провідну участь в українському громадському житті та в роботі професійних товариств. Упродовж двох каденцій д-р. Ціпивник очолював Конгрес Українців Канади (КУК), а протягом десяти років був президентом Світового Конгресу Вільних Українців. Він також обіймав посаду директора Канадської фундації опіки над наркоманами, а в останні роки був головою Дорадчого комітету при Саскачеванському уряді для налагодження зв'язків з Україною.

За свої заслуги він одержав багато нагород, включно з Шевченківською медаллю КУК, Орденом Канади від канадського уряду та орденом "За заслуги" від президента



**Д-р. Дмитро Ціпивник**  
**Dmytro Cipivnyk, MD**  
**(1927–2003)**

України Л. Кучми з нагоди 10-ї річниці незалежності України.

Доктор Ціпивник залишив у смутку дружину і двох синів та товаришів і співпрацівників у Канаді, США і в Україні. Він належав до УЛТПА та ряду інших медичних товариств і був вірним членом Української Православної Церкви.

Вічна Йому Пам'ять!

Д-р. Марія Фішер-Слиш

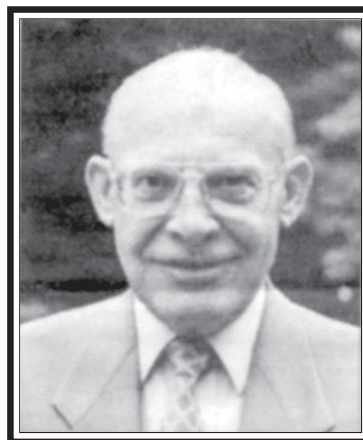


Д-р Ярослав Яримович помер 23 липня 2004 року після короткої й важкої недуги у м. Філядельфії, шт. Пенсильванія.

Народився д-р Яримович 17 січня 1927 року в Тернополі, Україна, де ходив до початкової школи і закінчив гімназію. Маючи 17 років, зголосився до юнаків, щоби захищати Україну, а згодом вірно служив як доброволець у дивізії “Галичина” УН Армії. Після війни опинився в Італії, де три роки перебував у британському таборі в Ріміні, а відтак у 1954 році переїхав до Англії на працю. Одержавши стипендію від Преосвященного Кир Івана Бучка у Римі, майбутній лікар переїхав до Еспанії щоб студювати медицину в Мадридському університеті. Докторат з медицини отримав у 1962 році і того ж року іммігрував до Америки.

Осівши у Філядельфії, д-р Яримович, склавши всі приписані клінічні вишколи й іспити, у 1967 році відкрив свою практику внутрішньої і сімейної медицини. У 1972 році д-р Яримович одружився з Мартою Чапельською і вони разом виховали трьох синів. У 2001 р. д-р Яримович відійшов на заслужену пенсію.

Д-р Яримович був активним членом української громади та УЛТПА. Він був обраний головою (1973–1975 р.) відділу Пенсильванії УЛТПА, довгі роки служив в управі відділу та був членом кількох місцевих і національних американських медичних товариств. Багато часу д-р Яримович присвятив



**Д-р Ярослав Яримович  
Jaroslav Jarymovych, MD  
(1927–2004)**

церковним, громадським та допомогивим організаціям. Він був довголітнім членом ради директорів дому сеньйорів “Вознесіння” та Українського Освітньо-Культурного Центру, головою Комітету Мирян при парохії Христа Царя та членом комітету Об’єднання “Тернопільщина”.

Д-р Яримович залишив у глибокому смутку дружину Марту, трьох синів — Марка, Олександра з жінкою Ванесою і Бориса та ближчу і дальшу родину, побратимів і приятелів в Америці, Канаді й Україні.

Вічна Йому Пам’ять!

Д-р Василь Саяк

## РЕЦЕНЗІЇ

### **Лікарський збірник, Нова серія, Том XII**

[Medical Collection, New Series, Vol. XII]

Даценко І., головний редактор

НТШ, УЛТ: Львів-Чикаго; 2003 р., 743 с., ілюстрації, 25 см.

Тверда обкладинка; наклад 300 примірників.  
ISSN 1605-6124

Цей том присвячений докторові Павлові Пундієві з нагоди його 80-ліття. У цьому томі зібрані передруки його та співавторів спогадів, історичні нариси та публіцистичні статті на медичні теми, як також біографії і рецензії. Вміщені деякі статті і відгуки інших авторів на подібні теми. З життєвим шляхом д-ра Пундія як лікаря й архівіста можна ознайомитися із кількох статей, присвячених йому. Вступ та деякі інші матеріали також подані англійською мовою. Доступ до інформацій у томі промощують великий зміст, іменний покажчик, бібліографія, окреме вивчення скорочень і т. п.

У цьому збірнику поміщено багато матеріалу для роздуму і цей том може служити підложжям для дальшого вивчення такої тематики. Але є і речі, над якими варто обережно застановитися, особливо тому, що це є видання НТШ.

Наприклад, у принаймні двох місцях є хибне твердження, що д-р Василь Плющ був першим директором Львівського туберкульозного інституту під час Другої світової війни. Насправді ж — і на це вже давно було звернено увагу — першим директором був д-р Тома Воробець, про що можна навіть переконатися, ознайомившись з працями самого д-ра Плюща. У подібних ситуаціях на Заході поважні видавництва обов'язково додають окреме спростування до оригінальної статті, щоб дальше не вводили читачів у блуд.

Між менш вразливими “механічними” помилками є подання в іменному покажчику прізвище Владики Я. Габра з Чикаго як Габр і Габро з посиланнями на зовсім різні сторінки, створюючи враження що це дві різні особи. В іншому випадку під прізвищем д-ра Д. Ціпівника є посилання на сторінки, де про нього й згадки нема, і так далі.

Також можна мати застереження до “виправлення” — так би мовити — правопису давніших діаспорних публікацій на так званий “сучасний” лад. Чи справді такі зміни підходять академічним виданням, що займаються історією і мають відображати минулі часи, обставини, настрої і тодішній світогляд? Вразі потреби можна доповнити мовними вивченнями. І, нарешті, коли видавництво стало на хвальний крок забезпечити цю працю вичерпним англійським вступом для користі чужинців, то чи не варто подбати про те, щоб та мова була бездоганною з самозрозумілих причин? І чи можна сьогодні знайти чесне виправдання на передання прізвища виконавчого директора УЛТПА д-ра Ю. Грицеляка як Grytselak (який, до речі, латинкою загальновідомий як Hryselak), або проф. Я. Ганіткевича як Ganitkevych?

Добрі наміри зберегти історичну пам'ять, як і спроби дати знати про нашу історію широкому світові, завжди гідні похвали. На жаль, деякі сторони цього видання дещо розчаровуючі, а цьому можна було до певної міри запобігти більш ретельним і сумлінним редагуванням.

Проте, попри ці недоліки, цей збірник представляє собою цікаве видання, яке може служити матеріалом для наукових студій, доповнює бібліографічний набір української медицини та є виявом відданого і багатогранного підходу д-ра Пундія до популяризації історії української медицини.

### **Ілюстрований Медичний Словник Дорланда.**

Переклад 29-го англomовного видання [Ukrainian Edition of Dorland's Illustrated Medical Dictionary].

Джуль П., Зіменковський Б., головні редактори

Львів: Наутілус, 2003 р., 2688 с., ілюстрації, 29 см, 2 томи.

Тверда обкладинка; Наклад 4500 (2003 р.) і 10 000 (2004 р.) примірників.

ISBN 966-95745-2-8

Поява в 2003 році оригінального українського перекладу найновішого 29-го видання американського ілюстрованого медичного словника Дорланда — небуденна подія в українській медицині та мовознавстві з різних точок зору.

Словник Дорланда вперше побачив світ у 1900 році і сьогодні, після 104 років оцінки його лікарями й іншими медичними фахівцями, є загальновизнаний як найбільш авторитетний медичний словник у світі. Дорланд оновлюється кожних чотири роки у формі нового видання для відображення поступу в різних царинах біомедичних наук та проходить ретельне перевірення й удосконалення пояснень. Так, наприклад, 29 видання Дорланда збільшилося на 8100 нових термінів порівняно з 28-м виданням.

Плянуння видання українського перекладу було започатковано у 2000 році Американсько-Українською медичною фундацією, очоленою доктором Павлом Джулем. Поява цього високоякісного тлумачного англо-українського словника у 2003 році у видавництві "Наутілус" була вислідом самовідданої праці більш як 80 медичних науковців, мовознавців та редакторів в Україні. Вони зуміли в подиву гідний спосіб поєднати свої фахові знання, дієвість і творчість, щоб забезпечити успіх цього проекту у відносно короткому часі. Увесь проект був уміло керований д-ром Павлом Джулем і професором Борисом Зімен-

ковським, які несли на собі остаточну відповідальність як головні співредактори.

Тут треба обов'язково зазначити, що успішне завершення цього проекту було уможливлене дуже щедрим фінансуванням пана Григорія Малиновського. Своєю підтримкою він сприяв не лише дальшому удосконаленню українського медичного називництва, а й українській мовній культурі взагалі. Як вірний син свого народу Пан Малиновський утілює у життя слова Олеса Гончара: "Для нас мова — це й пам'ять, і честь, і гідність; для народу нашого мова — це саме життя!"

У світі науки англійська мова сьогодні є визнана як *lingua franca*. Український переклад Дорланда, безумовно, промостить українським медичним працівникам доступ до медичної інформації з усього світу і має бути подарований кожному випускникові медичних шкіл. Він так само буде в пригоді чужим англomовним лікарям та дослідникам, які бажають порозумітися з українськими пацієнтами або співпрацювати з українськими колегами.

Ще однією виїмковою ознакою цієї довідкової праці є те, що досі це єдиний такий переклад слов'янською мовою. Тим-то це видання ставить нас нарівні з медпрацівниками малого кола країн, які також мають нагоду користати з Дорланда своєю рідною мовою (Китай, Індонезія, Італія, Японія, Еспанія, Португалія). Невідгадним є те, що видавництво "Наутілус" не зазначило на обкладинці двомовність цього словника.

На 2688 сторінках українського видання ці два томи — з 820 ілюстраціями — містять у собі понад 2,3 мільйона слів, які зображують 121 160 термінів з їхніми поясненнями. Поряд відповідними термінами стоять MeSH і *Enzyme Commission* покажчики.

У першому томі (A-L; с. i-xxv; 1-1354) разом з перекладом англomовної передмови є й українська передмова (с. vi-vii), яка зосереджується над тернистим шляхом української медичної термінології та її сучасним

станом. За тим ідуть вичерпні вказівки щодо користування словником та стислий, але дуже корисний перелік основ медичної термінології (с. хі-ххv).

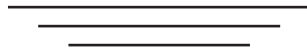
Другий том (М-Z; с. 1355-2688) закінчується п'ятьма додатками, які дають практичні інформації щодо медичних скорочень, а після цього чередують анатомічні пояснення, назви фобій, порівняння температурних шкал, множники метричної системи, таблиці одиниць виміру та досить вичерпні контрольні значення для тлумачення вислідів лабораторних тестів. Не всі словники мають такі вичерпні додаткові дані які часто переочуються, аж поки вони нагло не стануть у потребі.

З двомовної точки зору треба зазначити, що винятково приємно мати в руках авторитетний словник, де англійське "g" передається як "г", "ж" або "дж" відповідно до правильної вимови, а "h" як "г".

Треба надіятися, що в майбутньому цей словник буде продовжуватися і удосконалюватися. Нема сумніву, що він зробив і робитиме серйозний внесок у розвиток та устійнення української медичної термінології і, треба вірити, сприятиме її вжитку.

Ця праця є справді інтелектуальним скарбом українського медичного суспільства й, як унікальний енциклопедичний твір, слугуватиме взірцем для інших подібних праць.

*Д-р Р. Б. Воробець*



## ОТРИМАНІ КНИЖКИ

---

### **Гепарин і гепариноїди у клінічній практиці**

[Heparin and heparinoids in clinical practice]  
Ковалів Б., Ковалів Ю. Б., і Ковалів І.  
Львів. держ. мед. університет, НТШ: Львів;  
2003 р., 346 с., ілюстрації, 22 см.  
Тверда обкладинка; наклад 350 примірників.  
ISBN 966-7155-74-9

У цій книжці з'ясовано вживання гепарину та його низько-молекулярних похідних (НМП) в лікуванні нефрологічних хвороб та низку інших клінічних проблем. Автори зазначають, що власне у їхній нефрологічній клініці при Львівському медичному інституті НМП вперше знайшли клінічне застосування. Отже, викладені погляди й висновки охоплюють і довголітній досвід авторів.

Книжка поділена на 8 розділів з 26 підрозділами. За даними авторів, 41 з 1596 посилань на літературу мають дату 2003 року. Виклад матеріалу є доповнений 8 таблицями, 7 чорно-білими і кольоровими знімками (1 мікрофотографія), двома кольоровими сторінками-схемами (1 двостулкова). П'ять мікрофотографій чомусь вміщено на викидній обгортці а не у відповідному місці в тексті. Інколи трапляються непослідовності, наприклад, вживання скорочень EGF (с. 226) і VEGF (с. 227) для окреслення судинного ендотеліального фактору росту.

Відсутність предметного покажчика утруднює доступ до інформації. Головний текст друкують шрифтом Arial, яким звичайно наукові книжки не друкуються тому що це створює занадто щільний текст, а кілька сотень таких сторінок не так легко прочитати.

Заголовок і зміст подані англійською мовою, як і односторінковий опис теми книжки.

---

### **Світ хірурга**

[A Surgeon's Universe]  
Олеарчик А. С.  
Медицина Світу (Мс): Львів; 2003 р., 528 с., ілюстрації, 25 см.  
М'яка обкладинка.  
ISBN 966-8461-5

Тематика цієї книжки охоплює світогляд автора та його особисті і професійні пережиття. Тут висвітлені спостереження та погляди на низку суспільних, політичних та історичних подій, медичну освіту, культуру і на розвиток науки і технології. Описуються стосунки між лікарями і загально між людьми в різних обставинах та під різними впливами. Багато подій, описаних у книжці, пов'язані з частими подорожами автора по світу. Книжка також вміщує вибрані клінічні описи деяких випадків з практики автора як серцево-судинного хірурга.

Книжка видрукувана на високоякісному папері, ілюстрована багатьма знімками і робить привабливе враження. Заголовок та передмова теж подані англійською мовою. У кінці подано список 200 праць автора, посилання на літературу, перелік скорочень тощо. Друге видання готується.

---

### **Історія української медицини в датах та іменах**

[History of Ukrainian Medicine in Dates and Names]  
Ганіткевич Я.  
НТШ, НАНУ, ВУЛТ: Львів; 2004 р., 364 с., 25 см.  
Тверда обкладинка; наклад 1100 примірників.  
ISBN 966-7482-15-9

Ця книжка у стислому вигляді дає читачеві хронологічний перегляд історії української медицини, фармації та суміжних біомедичних наук від найдавніших часів по сьогодні. Тут вміщені дані про довго замов-

чувані події, осяги української медицини, медичну освіту та охорону здоров'я. Приблизно половина книжки присвячена особам які відігравали значущі ролі в розвитку медичних наук та охорони здоров'я. Також можна знайти деякі дані про статистичні та демографічні зміни в Україні, особливо протягом минулого століття. Ця праця представляє собою добре обдуманій довідник до історії медицини в Україні.

Книжка включає іменний покажчик, який перевищує 1800 позицій, вияснення скорочень та посилання на літературу. Заголовок книжки та опис теми на майже п'ять з половиною сторінок також подані англійською мовою.

---

**Тези доповідей: X Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ), 26-28 серпня 2004 року, Чернівці, Україна**

[Proceedings: Xth Congress of the World Federation of Ukrainian Medical Associations (WFUMA,) August 26-28, 2004, Chernivtsi, Ukraine]

Пиріг Л., головний редактор, Мусій О., заступник головного редактора.

СФУЛТ: Чернівці-Київ-Чикаго; 2004 р., 704 с., 30 см.

М'яка обкладинка; наклад 750 примірників.

Цей том X-го з черги Конгресу СФУЛТу, який відбувся в приміщеннях Буковинської медичної академії, складається з чотирьох вступних статей та 1103 рефератів доповідей. Обсяг тематики доповідей покриває усі царини клінічної медицини, охорони здоров'я, медичної освіти й негативні демографіч-

ні зміни в Україні. Належну увагу також присвячено історії української медицини і пекучих проблем, які стосуються медичної мови й її розвитку і характеристик.

Увесь зміст тому охоплений шістьма головними розділами: проблеми ВІЛ/СНІД і запобігання їм у дітей, медична екологія, фітотерапія і народна медицина, сімейна медицина, діяльність лікарських товариств і сучасні медико-технічні досягнення.

Том відкривається тривожною статтею професора і президента СФУЛТу д-ра Любомира Пирога на тему "Людність України крізь призму демографії та охорони здоров'я". За тим чередують стаття д-ра С. Нечая, голови ВУЛТу, про місце лікарських товариств у політичному процесі, велика стаття д-ра П. Бачинського про медичну освіту та стаття д-ра О. Ціборовського про державну політику в обороні здоров'я.

Крім України, учасники та доповідачі на цім конгресі представляли ще й США, Канаду, Болгарію, Польщу, Словаччину, Німеччину, Австралію і Росію. Поіменний покажчик у кінці тому нараховує близько 2394 прізвищ.

У деяких місцях мова цього тому пишається оригінальними прикметами порівняно з сучасними офіційними нормами, і тут і там видніють друкарські чортки — навіть у змісті. Електронні адреси авторів не подані з рефератами, як це тепер звичайно водиться робити з західних виданнях. В деяких випадках є і певна непослідовність у поданні прізвищ під рефератами.

Вигляд книги робить приємне враження солідної праці, хоч варто було подбати про видрук заголовку конгресу на корінці, та забезпечити її покажчиком ISBN чи/і ISSN, щоб її можна було віднайти в міжнароднім ринку медичної літератури.

*РБВ*

The Ukrainian Medical Association North American (UMANA)  
will hold its  
**31st Assembly of Delegates**  
&  
**the 38th Scientific Conference**  
June 29 – July 3, 2005  
Edmonton, Alberta, Canada

Further information will be available in future issues of JUMANA, and at the UMANA website ([www.umana.org](http://www.umana.org)). Information may also be obtained by calling or writing to the address below.

UMANA is the premiere Ukrainian medical organization outside of Ukraine whose membership reflects the full spectrum of medical and biomedical disciplines. In addition to promoting professional fellowship, UMANA affords numerous opportunities to its members to engage in programs that advance the health and wellbeing of the Ukrainian community!

ХОХ

Екзекутива  
Українського лікарського товариства Північної Америки (УЛТПА)  
повідомляє, що  
**31-й з'їзд делегатів**  
**і 38-ма наукова конференція**  
відбудуться 29 червня – 3 липня 2005 року  
в Едмонтоні, столиці провінції Альберти, Канада.

Подробиці про засідання будуть подані в наступних числах Лікарського Вісника та на УЛТПА website ([www.umana.org](http://www.umana.org)). Інформації також можна буде отримати телефонічно чи писемно на нижче поданій адресі УЛТПА.

УЛТПА — найвидатніша українська медична організація поза Україною яка охоплює членів усіх медичних і біомедичних дисциплін. Крім сприяння професійній товарищескості, УЛТПА дає членам нагоду брати участь у програмах, які сприяють здоров'ю та добробуту української спільноти.

ХОХ

UMANA, Inc.  
2247 West Chicago Avenue  
Chicago, IL 60622  
Tel.: 888-798-6262 and 773-278-6262  
Fax: 773-278-6962

ХОХ

## **Ілюстрований медичний словник Дорланда!**

### **Тепер українською мовою — друге, удосконалене видання 2004 року завдяки великого попиту!**

Важливим явищем у розвитку української медичної термінології був вихід у світ у 2003 році оригінального українського перекладу та адаптації ілюстрованого медичного словника Дорланда 29-го видання, який є найбільш авторитетним англійсько-українським медичним словником.

Уперше опублікований у 1900 році словник Дорланда є найліпшим у світі медичним словником, бестселером і міжнародно визнаний стандарт посилань. Його переклад українською мовою є основною точкою відліку в українській медичній термінології у XXI столітті.

Ця версія з англійськими вступними словами та українськими еквівалентами і визначеннями є безцінним зняряддям посилань для американців, європейців та інших лікарів за межами України, які можуть користуватися нею для порозуміння з пацієнтами-українцями та співпраці з медичною спільнотою в Україні. Вона також забезпечує українським лікарям та працівникам охорони здоров'я доступ до англійської медичної літератури з усього світу.

У цьому 29-му виданні вміщено:

- Понад 8100 нових термінів – загалом 121160 !
- Більш як 7600 нових статей – загалом 117469 !
- Усюди додано рубрики медичних тем (Medical Subject Headings (MeSH)!
- Анатомічні терміни відповідають *Terminologia Anatomica* 1998 року!
- Всебічні зміни, які відображають теорію та практику медицини сьогодення!
- Найбільш точний і правильний переклад найновішої медичної термінології сучасною українською мовою!

Редакційна колегія цього двотомного перекладу ілюстрованого медичного словника Дорланда, який містить 2700 сторінок і понад 2,3 млн слів, складається з більш як 80 найкваліфікованіших науковців-медиків, мовознавців і редакторів з України.

Словник опубліковано завдяки щедрому фінансуванню пана Григорія Малиновського.

Обмежену кількість примірників української версії словника Дорланда можна придбати за 100 американських доларів у США та Канаді за адресою:

**American Ukrainian Medical Foundation  
P. O. Box 36305  
Grosse Pointe, MI 48236 USA**





**ЗВЕРНЕННЯ**  
**X Конгресу Світової Федерації**  
**Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ)**  
**до лікарів-українців світу**

Дорогі колеги! Дорогі друзі, брати і сестри!

Доля нас розкидала по багатьох країнах світу, де ми знайшли другу Батьківщину, досягли певного особистого та професійного успіху.

Але Україна — Батьківщина наших дідів і батьків, колыска нашої мови, культури і моралі — залишається нашою Прабатьківщиною, займає почесне місце в наших серцях і нашій свідомості.

Пам'ятаймо, що нас, громадян різних держав світу, об'єднує не тільки належність до найгуманнішої професії лікаря, а й вірність Україні. Нас радують її радощі і болять її болі.

Проте нас засмучує, що наш звитяжний, працьовитий і талановитий народ не досяг того рівня життя, на яке він заслуговує. Нам прикро, що наші колеги в Україні не мають необхідних умов для виконання своєї благо-

родної місії через відсутність належного фінансування, технологічного, матеріально-технічного та інформаційного забезпечення, недосконалу систему організації та управління охороною здоров'я, а їхні пацієнти не мають змоги одержати доступну, якісну та ефективну медичну допомогу, позбавлені необхідної соціальної підтримки. Діюча система охорони здоров'я позбавлена, кваліфікованого контролю з боку професійних медичних і громадських організацій, які фактично позбавлені участі в управлінні галуззю.

Дорогі колеги, брати і сестри!

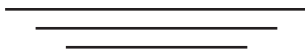
Наша допомога, наші знання і досвід потрібні Україні. Тому ми закликаємо вас усіх об'єднатися в крайових українських лікарських товариствах, не відриватись від України, її проблем, її культури, постійно підтримува-

ти українських колег і допомагати їм. Адже доцільність цього зв'язку і співпраці, її корисність для всіх і ефективність підтверджені досвідом багатьох років, протягом яких українці діаспори довели свою вірність історичній Батьківщині.

Будьмо разом! Зробімо все залежне від нас, щоб Україна і українці були щасливими і здоровими.

З цими гаслами ми повинні жити і працювати, щоб Україна зайняла у світовому співтоваристві гідне місце, яке належить їй по праву.

**X Конгрес Світової Федерації  
Українських Лікарських Товариств  
Чернівці, 28 серпня 2004 року**



## Описка

У числі 151, ЛВ, весна, 2004 р., у статті д-ра Кучинського та інших трапився друкарський чортик на сторінці 12, ліва шпальта. Розмір сталевих кліток для тварин подано як “50 г 50 г 50 см”. Звісно, тут ідеться про клітки розміром “50 x 50 x 50 см”.

---

### Теми деяких статей, які будуть поміщені у наступних випусках Лікарського Вісника

*21-ше століття і відомі й нові заразні недуги*  
*Вивих черпакуватого хряща*  
*Практичний підхід до медичної статистики*  
*Лікарська комісія при НТШ: Львів, Нью-Йорк, Чикаго*  
*Мовознавство і мова медицини*  
*Нанотоксикологія*  
*Підготовка до внесення подань за медичними “грантами”*  
*Рак щитовидної залози в Україні*  
*Смертність і депресивні розлади в Україні*  
*Втрати населення в Україні у 1930-х і 1940-х роках*  
*Бактеріяльний вагіноз та пієлонефрит у вагітних*  
*Українське медичне суспільство в Польщі*

---

### Звернення до читачів Лікарського Вісника

Шановні колеги!

Управа УЛТПА та Редакція радо сприймають відгуки наших читачів про *Лікарський Вісник*, які можна надіслати на звичайні чи електронні адреси, подані на другій сторінці обкладинки.

Поділіться з нами вашими поглядами на наш журнал — позитивними чи критичними — і тим самим допоможете нам далі його вдосконалювати.

## ВКАЗІВКИ ДЛЯ АВТОРІВ

Дописи на історичні теми, біографії, перегляди літератури, звіти, звістки, рецензії, описи клінічних випадків, тощо, звичайно притримуються розповідного стилю й, де влучно, з відповідними підрозділами й цитатами. Натомість, суто наукові статті загалом повинні складатися із восьмиро чітких частин, якими є: 1) Реферат; 2) Вступ; 3) Матеріали і методи; 4) Висліди; 5) Обговорення; 6) Висновки; 7) Заключення; й 8) Література. У всіх дописах слід якомога уникати зайвих повторень, а посилання на літературу нумерувати надписом.

1) *Реферат*. Тут, у 200 словах або менше, стисло виложені підоснови дослідження, мета праці, опис її виконання, та ключеві висліди і висновки. Посилань не наводиться і не згадується попередніх праць (хіба що це є суттю статті, як при запереченні). При кінці можна подати 3-5 ключових слів як предметних покажчиків.

2) *Вступ*. У цій частині з'ясовуються причини, які спонукали до дослідження (неясність питання, значна відмінність між даними автора і попередніми, поступ у технології, аналізі чи вислідах та ін.), *яким чином* результати автора проливають нове світло на питання (чому читач може зацікавитись тим, що написав автор), що автор намагається довести (показати, поліпшити, поширити, заперечити) і *чому* важливо це зробити. Тут наводяться посилання на інші вагомні і суттєві праці на доказ сучасності теми, число яких звичайно не перевищує 24 перевірених цитат.

3) *Матеріали і методи*. Тут описується набір пацієнтів чи здорових піддослідних, обґрунтування відбору, стандартизації, і перелік статистичних підходів. Відповідно визначаються (з посиланням) одиниці вимірювання результатів. В експериментальних роботах важливо включити подробиці, що уможливили б іншим дослідникам відтворити дослідження автора (порода, стать, вік та вага піддослідних тварин, методика операції, методи та пристосування для збирання даних і т.д.). Після першої згадки родової чи власницької назви ліків подається назва виробника в дужках.

4) *Висліди*. Ця частина становить осередок праці і повинна витримувати випробування науковою прискіпливістю, а не бути просто описовою. Усі «п» мусять бути значущими; можливі виключення — вказані і обґрунтовані; контролі — відповідно встановлені і вивірені, а значення «р», що вирізняють їх — значущими. Слід включити відповідні таблиці, які необхідні для підтвердження положень, висунутих у рукописі. Твердження, детально обговорені у тексті, не потребують додаткових таблиць. Тут також поміщуються ілюстрації зі стислими поясненнями для підтвердження наведених спостережень, причому останні чітко виділяються стрілками чи написами.

5) *Обговорення*. Тут пояснюється відповідність експериментального підходу праці, а гіпотеза висунута у «Вступі» описується у світлі якісних і кількісних (тобто статистичних) вислідів. У більшості праць важливо підкреслити значення виконаної праці, якщо це не очевидне, і де доречно припущення щодо впливу описаних знахідок.

6) *Висновки*. Ця частина складається з одного параграфу. Тут наводиться те, що автор вважає за доведене чи показане. Сюди належать узагальнення та негативні дані. Тут теж поміщуються міркування про доцільність і важливість дальших досліджень для повнішого вивчення даного питання.

7) *Заключення*. Ця частина включається, коли потрібне вагоме кінцеве твердження, як у випадку, коли ця праця суттєво підтримує попередні праці в нерозробленій ділянці, так і коли вона недвозначно заперечує попередні загальноновизнані висліди.

8) *Література*. Цитати журнальних статей повинні складатися слідуєчим порядком: Авторове прізвище, заголовок статті, назва журналу (курсивом), рік, число тому, число випуску, охоплюючі сторінки. Назви журналів скорочувати як вказано в *Index Medicus* ([www.nlm.gov/tsd/serials/lii.html](http://www.nlm.gov/tsd/serials/lii.html)), не включених журналів скорочувати так, щоб повну назву можна було легко відтворити. Однослівні назви не скорочують. Якщо число авторів чи редакторів більше ніж три, то лише прізвища перших трьох поміщуються, а після третього ставиться *et al.*

Приклади посилань на журнали, книжки, підрозділи книжок і Інтернет адреси:

1. Олеарчик АС, Хірургічне лікування вроджених вад серця у дорослих. *Клін. хір.*, 1998; 3:6-10.
2. Moklad AH, Ford ES, Bowman BA, et al., Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003; 289(1): 76-79.
3. Iwach AG, Delgado MF, Novack GD, et al. Transconjunctival mitomycin-C in needle revisions of failing filtering blebs, *Ophthalmology*. 2003; 110(4): 734-742.
4. Крижанівський ВО: *Діагностика та лікування інфаркту міокарда*, Київ: Фенікс, 2000.
5. La Montagne, JR, Reye's Syndrome In: *Infectious Diseases*, 3<sup>rd</sup> ed., Gorbach, SL, Barlett, JG, Blackow, NR, eds., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1374-1378.
6. WHO. Influenza, Fact Sheet No. 211; <http://www.who.int/mediacentre/factsheet/2003/fs211/en/>. Доступ перевірено 5 жовтня 2003.

**UKRAINIAN MEDICAL  
ASSOCIATION  
OF NORTH AMERICA**



**УКРАЇНСЬКЕ ЛІКАРСЬКЕ  
ТОВАРИСТВО  
ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ**

**UMANA Leadership 2003-2005**

**Executive Committee**

<b>President</b>	Bohdan Iwanetz, MD, Lansing, IL
<b>President-Elect</b>	Andrew Iwach, MD, San Francisco, CA
<b>Vice President</b>	Ihor Fedoriv, OD, Allentown, PA
<b>Secretary</b>	Adriana Nychka-Czartorysky, MD, Astoria, NY
<b>Treasurer</b>	Boris Leheta, MD, Roseville, MI
<b>Branch Representative</b>	Ihor Zachary, MD, Middleburg Heights, OH
<b>Executive Director</b>	George Hrycelak, MD, Elmwood Park, IL

**Board of Directors**

<b>Immediate Past President</b>	Ihor Voyevodka, MD, Reno, NV
<b>UMANA Foundation President</b>	Zirka Kalynych, MD, Detroit, MI
<b>JUMANA Editor-in-Chief</b>	Roman B. Worobec, PhD, Alexandria, VA
<b>JUMANA Editor Emeritus</b>	Paul J. Dzul, MD, Grosse Pointe, MI
<b>UMANA News Editor</b>	Adrian Baranetsky, MD, New York, NY
<b>Archivist</b>	Maria Hrycelak, MD, Park Ridge, IL
<b>Sponsorship Coordinator</b>	Roman Dykun, MA, Woodstock, IL
<b>Membership Director</b>	Laryssa Iwanetz, Lansing, IL
<b>Webmaster</b>	Stephanie M. Zachary, RN, Strongsville, OH

**UMANA Chapter Presidents  
(Representatives to the Board of Directors)**

<b>Buffalo</b>	Alexandra Prawak, MD	<b>New England</b>	Maria Dienhart, MD
<b>California North</b>	To be elected	<b>New York Metro</b>	Alexandra Kushnir, MD
<b>California South</b>	To be elected	<b>Ohio</b>	Ihor Zachary, MD
<b>Edmonton</b>	Wayne Tymchak, MD	<b>Pennsylvania</b>	Ihor Fedoriv, OD
<b>Florida</b>	Taras Kochno, MD	<b>Saskatchewan</b>	Taras Mycyk, MD
<b>Illinois</b>	Bohdan Charkewycz, MD	<b>Central New York</b>	Andrij Wojtowycz, MD
<b>Michigan</b>	Marko Gudziak, MD	<b>Toronto</b>	Wolod. Medwidsky, MD
<b>Minnesota</b>	Petro Popadiuk, MD	<b>Maryland, DC Metro</b>	Daniel Shmorhun, MD
<b>Montreal</b>	Roman Gut, MD	<b>Winnipeg Metro</b>	Bronislaw Gorski, MD

**ВІДДІЛИ УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО ТОВАРИСТВА ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ  
CHAPTERS OF THE UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATION OF NORTH AMERICA, INC**

<b>Голови відділів</b> Presidents of Chapters	<b>Адреси відділів</b> Addresses of Chapters
<i>Іллінойс</i> Д-р Богдан Харкевич Bohdan Charkewycz, MD	<i>Illinois</i> Taisa Senechko, DDS 2010 S. Arlington Heights Rd Arlington Heights, IL 60005
<i>Метрополія Нью Йорк</i> Д-р Олександра Кушнір Alexandra Kushnir, MD	<i>Metro, NY</i> Marta Kushnir, MD 10234 Arbor Drive. Shrewsbury, MA 01545
<i>Середній Нью Йорк</i> Д-р Андрій Войтович Andriij Wojtowycz, MD	<i>Central, NY</i> Andrew Wojtowycz, MD 4917 McGregor Lane Syracuse, NY 13125
<i>Буффало</i> Д-р Александра Правак Alexandra Prawak MD	<i>Buffalo, NY</i> Alexandra Prawak, MD 80 Deville Circle Buffalo, NY 14221
<i>Мічіган</i> Д-р Марко Гудзяк Marko Gudziak, MD	<i>Michigan</i> Bohdan Pichurko, MD 2032 Babcock Drive Troy, MI 48084
<i>Пенсільванія</i> Д-р Ігор Федорів Ihor Fedoriw, OD	<i>Pennsylvania</i> Ihor Fedoriw, OD 1320 Hamilton St. Allentown, PA 18102
<i>Огайо</i> Д-р Ігор Захарій Ihor Zachary, MD	<i>Ohio</i> Ihor Zachary, MD 7003 Pearl Rd. Middleburg Hts., OH 44130
<i>Меріленд</i> Д-р Данило Шморгун Daniel Shmorhun, MD	<i>Washington Metro</i> George Turiansky, MD 1507 Sanford Road Silver Spring, MA 20902
<i>Нова Англія</i> Д-р Марія Дінгарт Maria Dienhart, MD	<i>New England</i> Maria Dienhart, MD 1 Garden Lane Cambridge, MA 02138
<i>Північна Каліфорнія</i> Незайнята посада	<i>California North</i> To be elected
<i>Південна Каліфорнія</i> Незайнята посада	<i>California South</i> To be elected
<i>Міннесота</i> Д-р Петро Попадюк Petro Popadiuk, MD	<i>Minnesota</i> Petro Popadiuk, MD 2831 Cave Ave. 8 St. Louis Park, MN 55426
<i>Флоріда</i> Д-р Тарас Кохно Taras Kochno, MD	<i>Florida</i> Taras Kochno, MD 10313 Baltusrol Place Bradenton, FL 34202
<i>Торонто, Канада</i> Д-р Вол. Медвідський Wol. Medwidsky, MD	<i>Toronto, Canada</i> Wol. Medwidsky, MD 82 Wells Hill Ave. Toronto, Ont. M5R3A8
<i>Монреаль, Канада</i> Д-р Роман Гут Roman Gut, MD	<i>Montreal, Canada</i> Roman Gut, MD 16 Cambridge Road Kirkland, Que. H9B 3R8
<i>Едмонтон, Канада</i> Д-р Вейн Тимчак Wayne Tymchak, MD	<i>Edmonton, Canada</i> Wayne Tymchak, MD 2C2 Walter Mackenzie Ctr. Edmonton, Alberta T6G 2R7
<i>Вінніпег, Канада</i> Д-р Б. Горський B. Gorski, MD	<i>Winnipeg, Canada</i> B. A. Gorski, MD 18 Cathedral Ave. Winnipeg, Manitoba
<i>Саскатун, Канада</i> Д-р Тарас Мицик Taras Mусук MD	<i>Saskatoon, Canada</i> Taras Mусук, MD RR5 Riverside Estate Saskatoon, Sask. S7K 3J4



**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького.  
Морфологічний корпус. Пам'ятник медикам,  
які загинули під час Другої світової війни.**

**L'viv National Medical University  
with memorial to physicians fallen during World War II.**



**Ukrainian Medical Association  
of North America, Inc.**

2247 West Chicago Avenue  
Chicago, Illinois. 60622  
(0041-607X)

**PERIODICALS**

Ціна \$10.00