



JOURNAL

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

ЛІКАРСЬКИЙ ВІСНИК

*ЖУРНАЛ УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО
ТОВАРИСТВА ПІВНІЧНОЇ АМЕРИКИ*

<http://www.umana.org>

Infectious Diseases Issue/ Випуск про заразливі недуги

2000 – 2005 Index Issue

Показникове число за 2000 – 2005 р.

**Vol. 50, No.2 (154)
Winter 2005
Рік 50, ч.2 (154)
Зима 2005**

**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: ceborow@gmail.com

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)

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

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 50, ч. 2 (154)
Зима 2005

Vol. 50, No 2 (154)
Winter 2005

ЗМІСТ
Наукові статті

Заразливі недуги

- 3 *Е. Д. Білей, Р. Ч. Голмен, Л. Б. Шонбергер*
Хвороба Кройтцфельдта-Якоба: спостереження та діагностика
- 7 *Дж. Т. Вебер*
Позашпиталевий метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*
- 13 *Р. Гейнс, Дж. Р. Едвардс і NNIS (CDC)*
Огляд нозокоміальних інфекцій, спричинених грамнегативними бацилами
- 21 *Р. П. Деллінджер*
Запалення і зсідання крові: значення цих чинників у пацієнтів із сепсисом
- 30 *П. Курвалан*
Резистентність до антимікробних препаратів
- 36 *С. Пінкус*
Потенційна роль інфекції у хронічних запальних захворювань
- 44 *В. Ф. Струк*
Оцінка рН гематоксиліновим індикатором для виявлення бактеріального вагінозу

Кадіологія

- 48 *А. С. Оларчик*
Мімікування синдрому підключичного "обкрадання"

Редакційна частина

- 53 *Р. Б. Воробець*
Виникаючі й відновлені заразливі захворювання

Бібліографічні нариси

- 54 *М. Харкевич*
Д-р Тома Воробець
- 62 *Р. Б. Воробець*
Д-р Лев Л. Дмоховський
- 66 *П. Пундій*
Д-р Тома Лапичак

Історичний нарис

- 70 *Ч. Т. Амброс*
Ослер та інфіковані листи

Посмертна згадка

- 77 *П. Пундій*
Д-р Ярослав Баб'юк

Повідомлення

- 80 **Вказівки для авторів**

Чиновники УЛТА

- 83 **Показчик авторів за 2000-2005 р.**
- 84 **Показчик предметів: 2000-2005 р.**

CONTENTS
Scientific Section

Infectious Diseases

- 3 *E. D. Belay, R. C. Holman, L. B. Schonberger*
Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance and Diagnosis
- 7 *J. T. Weber*
Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*
- 13 *R. Gaynes, J. R. Edwards and NNIS (CDC)*
Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli
- 21 *Dellinger R. P.*
Inflammation and Coagulation: Implications for the Septic Patient
- 30 *P. Courvalin*
Antimicrobial Drug Resistance
- 36 *S. Pincus*
Potential Role of Infections in Chronic Inflammatory Diseases
- 44 *V. F. Struk*
pH Screening for bacterial vaginosis with a hematoxylin indicator

Cardiology

- 48 *A. S. Olearchyk*
Mimicking the Subclavian Steal Syndrome

Editorial

- 53 *R. B. Worobec*
Emerging and Reemerging Infectious Diseases

Biographical Sketches

- 54 *M. Charkewych*
Thomas Worobec, MD
- 62 *R. B. Worobec*
Leon L. Dmochowski, MD, PhD
- 66 *P. Pundy*
Thomas Lapychak, MD

Historical Essays

- 70 *C. T. Ambrose*
Osler and the Infected Letter

Obituaries

- 77 *P. Pundy*
Jaroslav Babjuk, MD

Announcements

Instructions for Authors

UMANA Officers

Author Index, 2000-2005

Subject Index, 2000-2005

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. 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.*
- 3. Статті, написані англійською мовою, будуть перекладені українською; з інших мов — за домовленням.*
- 4. 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.

НАУКОВІ СТАТТІ ЗАРАЗЛИВІ НЕДУГИ

Е.Д. Білей, Р.С. Голмен, Л.Б. Шонбергер*

Хвороба Кройтцфельдта-Якоба: спостереження та діагностика**

Хвороба Кройтцфельдта-Якоба (ХКЯ) та інші передавальні губчасті енцефалопатії, також відомі як "пріонові хвороби", привернули увагу всього світу після появи губчастої енцефалопатії корів (ГЕК) в Європі, та оприлюдненням наукових доказів що передавання ГЕК до людей спричинює варіантну форму ХКЯ¹. Від першої появи ГЕК в 1980-х роках у Сполученні Королівстві (СК), це захворювання виявили у скота 23 інших країнах, переважно Західної Європи². Половина з цих країн, включно з Канадою, Ізраїлем, та Японією, повідомили про перші випадки ГЕК протягом 2001-2003 р. У США ГЕК уперше ідентифікували в 2003 р. в корові імпортованої до шт. Вашингтон з Канади, де 3 додаткові випадки ГЕК були виявлені в місцевім скоті, двоє у січні 2005 р.^{1,3} У червні 2005 року ГЕК виявили в корові, народженої і вирощеної в Техасі.

Чіткі епідеміологічні та лабораторні докази вказують на причинний зв'язок між ГЕК і випадками варіантної ХКЯ, які вперше появилися у СК а пізніше в інших країнах⁴. Уже в липні 2005 р. нагромаджено 179 випадків варіантної ХКЯ в усьому світі, включаючи 156 випадків у СК, 13 — у Франції, 3 — в Ірландії та по одному випадку в Канаді, Італії, Японії, Нідерландах, Саудівській Аравії та США^{1,5,6}. Випадки варіантної ХКЯ в одного пацієнта з Ірландії та пацієнтів з Канади, Японії та США пов'язують з експозицією на ГЕК під час їхнього попереднього перебування у СК. Японський пацієнт з варіантною ХКЯ провів ~24 дні у СК; це вказує на те, що для захворювання не потрібна довготривала кумулятивна експозиція. Мало того, деякі випадки варіантної ХКЯ у Франції та випадки в Нідерландах і Саудівській Аравії можуть бути наслідком споживання ГЕК-заражених продуктів зі скота, імпортованих з СК.

* National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

** *Clin Infect Dis.* 2005; 41(6): 834-836

Класичну форму ХКЯ можна відрізнити від варіантної ХКЯ за віковими ознаками (середній вік смерті відіюповідно 68 і 28 років), клінічними проявами та прогресуванням, поліморфізмом 129-кодона пацієнтів, характерними нейрозображеннями, неврпатологічним аналізом та імунодіагностичним профілем (табл. 1)³. Пацієнти з класичною ХКЯ переважно мають деменцію, атаксію, зміни поведінки та/або зорові недостатності⁷. Інші, менш виражені прояви, такі як мимовільні рухи, також можна зауважити під час клінічного представлення. При прогресуванні захворювання у пацієнтів звучайно виникають різноманітні неврологічні недостатності, включаючи погіршення деменції, дисфункції мозочка, міоклонус, пірамідні та екстрапірамідні знаки, акінетичну німоту; смерть, в середньому, звичайно настає 4-6 місяць від початку хвороби. У більшості ХКЯ пацієнтів є характерні енцефалографічні (ЕЕГ) ознаки у вигляді періодичних загострених хвиль. У деяких пацієнтів патологічні знахідки на ЯМР, передусім у кортикальному регіоні мозку та базальних гангліях, наводять на думку діагнозу ХКЯ^{8,9}. Підвищення концентрації 14-3-3-білка у спинномозковій рідині служить як значник швидкої нейрональної смерті. Цей значник може з'явитися в інших станах пов'язаних із швидкою смертю клітин (наприклад, внутрішньомозковий крововилив чи енцефаліт)¹⁰. Клінічні прояви деяких із цих станів можуть наподоблювати ХКЯ, і тому ставлять клініцистів перед діагностичним викликом.

Остаточний діагноз ХКЯ потребує аналізу тканини мозку, отриманої при біопсії чи автопсії. У цьому виданні *Clinical Infectious Diseases* Jara та співпр.¹¹ повідомляють, що тест спинномозкової рідини на 14-3-3-білок виконували у менш як половини пацієнтів з ХКЯ, ідентифікованих протягом 1991-2001 рр. у шт. Массачусетсі¹¹. Натомість, на

Таблиця. Клінічні та патологічні диференціальні характеристики варіантної хвороби Кройтцфельдта-Якоба (ХКЯ) у СК та класичної ХКЯ у США, 1979-2001

Характеристика	Варіантна ХКЯ у СК	Класична ХКЯ у США
Вік смерті, медіана років (діапазон)	28 (14-74)	68 (23-97) ^a
Тривалість хвороби, медіана місяців	13-14	4-5
Клінічні прояви	Явні психіатричні/поведінкові симптоми, болючі сенсорні симптоми, віддалений розвиток неврологічних ознак	Деменція та рання неврологічна симптоматика
Періодичні загострені хвилі на електроенцефалограмі	Часто відсутні	Часто наявні
“Ознака подушки таламуса” на ЯМР ^b	Наявний у > 75% випадків	Дуже рідкісний або відсутній
Наявність “квітучих бляшок” при нейропатологічному зразку	Наявні у великій кількості	Дуже рідкісні або відсутні
Імуногістохімічний аналіз тканини мозку	Виразене накопичення PrP-res	Накопичення різного ступеня
Наявність чинника в лімфоїдній тканині	Виявляють легко	Виявляють нелегко
Підвищений глікоформний коефіцієнт у вестерн-блот аналізі PrP-res	Так	Ні
Генотип у 129-кодона пріоновому білку	Метіонін/метіонін ^b	Поліморфний

ПРИМІТКА. Таблиця адаптована з³

PrP-res — протеазо-резистентний пріоновий білок.

^a — дані US CJD surveillance 1979-2001 рр.

^b — інтенсивний сигнал у задньому таламусі.

^B — пацієнт з доклінічним варіантом ХКЯ, пов’язаної з кровоносним зараженням, був гетерозиготним щодо метіоніну та валіну.

усіх ХКЯ пацієнтах яких клінічні записки були перевірені виконували ЕЕГ, а на 84% пацієнтах ЯМР. У 84% пацієнтів з ХКЯ були характерні ЕЕГ знахідки. Біопсію чи автопсію мозку виконували в більш як половини пацієнтів з ХКЯ чиї клінічні записки були перевірені (Jara та співпр.¹¹) Як і сподівалися, частка пацієнтів з ХКЯ, у яких виконували біопсію мозку, була обернено пропорційною віку пацієнта.

Оскільки біопсія мозку є інвазивною процедурою, а її діагностичне значення залежить від успішного взяття матеріалу з багатоголишковими ураженнями, то його рутинно не рекомендують для пацієнтів з розсудливо-надійним клінічним діагнозом ХКЯ. Біопсія мозку більш придатна для пацієнтів, у яких підозрюють інший стан який може піддатися лікуванню. Відповідні протоколи для контролю інфекції ХКЯ повинні бути на місці в лікарнях де виконують біопсію мозку пацієнтам з підозрою на ХКЯ. Це може допомогти уникнути випадкове нараження пацієнтів на недостатньо

стерилізований нейрохірургічний інструментарій попередньо ужитий на пацієнтах у яких діагноз ХКЯ встановлено щойно після такої хірургічної процедури. Про такі епізоди експозиції повідомляли у багатьох лікарнях, наслідком чого були етичні та юридичні дилеми: наприклад, чи повідомляти наражених пацієнтів про будь-який потенційний ризик¹. Нейрохірургічний інструментарій ужитий на пацієнтах з підозрою на ХКЯ або без чіткого діагнозу на час краніотомії повинен бути під карантинною до часу, коли остаточний діагноз з’ясується. Другий підхід полягає в їхньому знезараженні згідно з протоколами стерилізації, рекомендованими для повторного використання ХКЯ-контамінованих інструментів¹².

У 1996-1997 рр. засновано Національний спостережний центр пріонових захворювань (National Prion Disease Pathology Surveillance Center; NPDPSC) при Центрах контролю та запобігання хвороб (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) у співпраці з

Американською асоціацією невропатологів (*American Association of Neuropathologists*) для полегшення спостереження за пріоновими хворобами. Лікарям США *NPDPSC* надає найсучасніші безкоштовні діагностичні услуги на випадок пріонових хвороб. До діагностичних тестів, які виконують у *NPDPSC*, належать імуноферментний аналіз 14-3-3-білка в спинномозковій рідині, рутинні гістопатологічні аналізи, імуногістохімічні аналізи, вестерн-блот аналіз та аналіз пріонового протеїнового гена¹³. У 2002 р. *NPDPSC* підтвердило діагноз пріонових захворювань у приблизно половини від річної кількості очікуваних нових випадків ХКЯ в США. Відтоді кількість підтверджених діагнозів щороку мабуть зростала, оскільки більше клініцистів ознайомились із роботою цієї служби. До квітня 2005 р. *NPDPSC* підтвердило пріонові захворювання в 1046 (60%) із 1747 пацієнтів з підозрою на них, у яких аналізували зразки тканини мозку. З 1005 пацієнтів, дані про яких доступні, 851 (84,7%) мали спорадичну ХКЯ, 140 (14,8%) — спадковий пріонові захворювання та 5 (0,5%) — ятрогенну ХКЯ.

Крім того, CDC періодично аналізує національні бази даних різноманітних причин смерті для моніторингу в США тенденцій смертей, пов'язаних з ХКЯ. У 1979-2002 рр. середня річна скоригована за віком смертність, пов'язана з ХКЯ, становила 0,97 смертей на 1 млн. осіб⁴. Протягом 1999-2002 рр. (найсучасніший період, за який доступні повні дані) ідентифіковано 933 смерті, пов'язані з ХКЯ (264 смерті в 1999 р., 223 — у 2000 р., 233 — у 2001 р. та 213 — у 2002 р.). Скоригована за віком смертність, пов'язана з ХКЯ, у 1999-2002 рр. становила 0,91 смерті на 1 млн. осіб. Смертність зменшилась з 1,05 смерті на 1 млн. осіб в 1999 р. до 0,82 смерті на 1 млн. осіб у 2002 р.; причини цього невідомі.

Слід докладати більше зусиль до збільшення кількості автопсій серед пацієнтів, смерть яких імовірно пов'язували з ХКЯ. Посмертне обстеження тканини мозку не тільки підтвердить діагноз ХКЯ, але й постачає тканини для дальшого вивчення різних підтипів ХКЯ, сприятиме моніторингу появи варіантної ХКЯ та моніторингу імовірності передавання від тварини до людини хронічної виснажливої

пріонової хвороби яка є ендемічною серед північноамериканських оленів та лосів. Доступність тканини мозку також сприятиме дослідженням пріонових захворювань для ліпшого розуміння біохімічних характеристик етіологічного чинника та його патогенезу. Це допоможе розробити більш специфічні прижиттєві діагностичні тести та специфічне лікування. На жаль, засмучують національні тенденції зниження загальної частки покійників у США, яким виконували автопсію. Відсоток упав з 40-50% у 1960-х рр. до <6 % в 1994 р.¹⁵ Неврологи та патологи, які виконали в Каліфорнії та Нью-Йорку аналіз розтинів, вважають що основними перепонами для виконання автопсій у пацієнтів з підозрою на ХКЯ або клінічно діагностованою ХКЯ є кошти автопсії, неохота сім'ї дати згоду на автопсію, та турботи про контролю інфекції з боку паталогів та лікарень¹⁶. Ці бар'єри можна подолати шляхом роз'яснення членам сім'ї важливості автопсій, заснування мережі патологів з досвідом і бажанням виконувати автопсії при ХКЯ, заснування фондів для покриття коштів автопсій. Такі зусилля можуть бути найбільш корисні якщо зосередити увагу на місцях, де трапляються смерті внаслідок ХКЯ. Наприклад, Жага та співпр.¹¹ повідомляють, що ~39% випадків смертей пов'язаних з ХКЯ у їхнім дослідженні, трапилися в закладах довготривалої опіки, 33% — у лікарнях, а 28% — вдома чи госпісах. Працівників охорони здоров'я, які опікуються термінально хворими з ХКЯ, треба заохочувати щоб вони обговорювали імовірних автопсій з лікарями-ординаторами та місцевими і штатовими службами охорони здоров'я. Крім того, зразки тканини мозку, отримані при автопсії від пацієнтів з підозрою на ХКЯ або клінічно підтвердженим діагнозом ХКЯ, повинні бути скеровані до *NPDPSC* для подальших досліджень. Докладна інформація про *NPDPSC* доступна на веб-сайті (<http://www.cjdsurveillance.com>).

Подяка

Ми дякуємо Клаудії Чеслі за допомогу в редагуванні.

Потенційний конфлікт інтересів. Усі автори: немає конфлікту.

Література

1. Belay ED, Schonberger LB. The public health impact of prion diseases. *Annu Rev Public Health* **2005**; 26:191–212.
2. World Organization for Animal Health. Bovine spongiform encephalopathy (BSE): geographical distribution of countries that reported BSE confirmed cases since 1989. Available at: http://www.oie.int/eng/info/en_esb.htm. Accessed 20 May 2005.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Bovine spongiform encephalopathy in a dairy cow—Washington State, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2004**; 52:1280–5.
4. Belay ED, Schonberger LB. Variant Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Clin Lab Med* **2002**; 22:849–62.
5. Department of Health [United Kingdom]. Monthly CJD statistics: list of the press releases on CJD statistics. Available at: http://www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/HealthAndSocialCareTopics/CJD/CJDGeneralInformation/CJDGeneralArticle/fs/en?CONTENT_IDp_4032396&chkp5shT1Z. Accessed 20 May 2005.
6. Institut de veille sanitaire [France]. Surveillance: dossiers therapeutiques. Available at: <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>. Accessed 20 May 2005.
7. Will RG, Alper MB, Dormont D, Schonberger LB. Infectious and sporadic prion diseases. In: Prusiner SB, ed. *Prion biology and diseases*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, **2004**:629–72.
8. Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, et al. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR Am J Roentgenol* **2005**; 184:560–6.
9. Meissner B, Koehler K, Koertner K, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* **2004**; 63:450–6.
10. Huang N, Marie SK, Livramento JA, Chammas R, Nitri R. 14-3-3 Protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. *Neurology* **2003**; 61:354–7.
11. Jara M, John B, Kreindel S, Wilk-Rivard E, DeMaria A. Diagnostic evaluation for Creutzfeldt-Jakob disease in Massachusetts, 1991–2001. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:829–33 (in this issue).
12. Centers for Disease Control and Prevention. Questions and answers regarding Creutzfeldt-Jakob disease infection-control practices. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/cjd/cjd_inf_ctrl_qa.htm. Accessed 28 July 2005.
13. National Prion Disease Pathology Surveillance Center. Available at: <http://www.cjdsurveillance.com/>. Accessed 20 May 2005.
14. Gibbons RV, Holman RC, Belay ED, Schonberger LB. Creutzfeldt-Jakob disease in the United States: 1979–1998. *JAMA* **2000**; 284:2322–3.
15. Shojania K, Burton E, McDonald K, Goldman L. The autopsy as an outcome and performance measure. In: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) publication no. 03-E002: evidence report/technology assessment no. 58. Rockville, MD: AHRQ, **2002**.
16. Louie JK, Gavali SS, Belay ED, et al. Barriers to Creutzfeldt-Jakob disease autopsies, California. *Emerg Infect Dis* **2004**; 10:1677–80.

SUMMARY

Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance and Diagnosis

E. D. Belay, R. C. Holman, L. B. Schonberger
Atlanta, GA

JUMANA. 2005; 50(2/154): 3-6

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other transmissible spongiform encephalopathies, also known as “prion diseases,” came to the world’s attention after the emergence of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in Europe. BSE first emerged in the 1980s in the UK, and has since been found in 23 other countries, mostly in Western Europe. Epidemiologic and laboratory evidence indicate a causal link between BSE and variant CJD (vCJD). By July 2005 a total of 179 vCJD cases were reported worldwide.

The classic form of CJD can be distinguished from vCJD by the median age at time of death (68 and 28 years, respectively), clinical presentation and progression, codon 129 polymorphism of the patients, characteristic neuroimaging signs, neuropathologic analysis, and immunodiagnostic profiling. A definitive diagnosis of CJD requires analysis of brain tissues obtained by either biopsy or autopsy. Because of the potential risk of diagnostic procedures, in 1996-1997 the National Prion Disease Pathology Surveillance Center was established in the US to provide state-of-the-art prion disease diagnostic services to US physicians without charge (<http://www.cjdsurveillance.com>).

Позашпиталевий метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*

Історично складалося так, що інфекції штамами метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), які, як звичайно, були резистентними до багатьох ліків, набувалися особами в лікарнях, доглядових домах, та інших установах системи охорони здоров'я. Такі інфекції відомі як внутрішньошпиталеві [набуті в доглядовій установі] MRSA інфекції. Позашпиталеві [набуті із суспільства] інфекції MRSA (community-associated MRSA; CA-MRSA), які можуть мати суттєві подібності та відмінності від внутрішньошпиталевих MRSA інфекцій, здається почали зростати і про них повідомляють у таких добре окреслених групах, як діти чи ув'язнені особи, корінні мешканці Аляски, мешканці островів Тихого океану, учасники спортивних змагань та військовики. Інфекції CA-MRSA спричинюють тяжкі захворювання та смерть у загалом здорових осіб. Немає доказаних відтворювальних стратегій та програм для запобігання виникненню та поширенню CA-MRSA. Потрібні дальші спостережні, епідеміологічні та клінічні вивчення інфекцій CA-MRSA для уточнення поширеності проблеми та для вироблення й оцінки ефективного запобігання та контролю.

Staphylococcus aureus є поширеною бактерією, яка спричинює різноманітні інфекції — від легких інфекцій шкіри та м'яких тканин до серйозних інфекцій, таких як сепсис та синдром токсичного шоку, які можуть бути смертельними. Внутрішньошпиталеві [hospital-acquired] (HA-MRSA) інфекції почали розпізнавати вже у 1960-х рр.; вони загалом резистентні до різних антимікробних ліків. Донедавна HA-MRSA були високочутливими тільки до ванкоміцину, а нині відомо що вони теж чутливі до лінезоліду та даптоміцину, ліки які були схвалені у 2000 та 2003 р. для лікування серйозних стафілококових захворювань. Більш як 50% інфекцій, спричинених *S. aureus* у відділеннях інтенсивної терапії, та >40% інфекцій *S. aureus* за межами цих відділень є інфекціями MRSA¹.

Уже на початку 1980-х років з'явилися штами *S. aureus* в Австралії та інших країнах що були резистентними до напівсинтетичних пеніцилінів, але ще не були полімедикаментозно-резистентними до інших чільних протистафілококових ліків. Ці інфекції залишалися відносно нечастими, але кілька років

тому випадковість CA-MRSA почала зростати, призводячи до спорадичних інфекцій та до спалахів у кількох добре окреслених угрупованнях, таких як діти, ув'язнені та учасники групових видів спорту.

CA-MRSA відрізняється від HA-MRSA кількома важливими ознаками (табл. 1). Вони включають відсутність традиційних факторів ризику споріднених з MRSA серед пацієнтів, характер чутливості з резистентністю до кількох класів антимікробних ліків та наявність специфічних факторів вірулентності. Штами CA-MRSA класично містять гени лейкоцидину Пантон-Валентайна, які продукують цитотоксини, що можуть викликати некроз тканин та руйнування лейкоцитів і асоціюються з позашпиталевими стафілококовими інфекціями шкіри та некротизуючою пневмонією³. Сучасні циркулюючі штами CA-MRSA можна також розрізнити (до певної міри) методами молекулярного типування, такими як PFGE або типування мультилокусної послідовності. Скоріш за все в США лише обмежена кількість штамів *S. aureus* є причиною більшості сучасних CA-MRSA захворювань⁴. Теперішнє розмежування CA-MRSA та HA-MRSA стане нечітким, якщо CA-MRSA почне передаватися в установах системи охорони здоров'я та замінить HA-MRSA. Спалахи CA-MRSA та деякі

*Office of Antimicrobial Resistance, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA

Clin Infect Dis. 2005; 41: S269-272.

Таблиця 1. Порівняння позашпиталєвого та внутрішньшпиталєвого метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Характеристика	Позашпиталєвий MRSA	Внутрішньшпиталєвий MRSA
Чутливість ^a , препарат		
Хлорамфенікол	Як звичайно, чутливий	Часто резистентний
Кліндаміцин ^b	Як звичайно, чутливий	Часто резистентний
Еритроміцин	Як звичайно, резистентний	Як звичайно, резистентний
Фторхінолони	Географічна варіабельність	Як звичайно, резистентний
ТМП-СМ	Як звичайно, чутливий	Як звичайно, чутливий
Тип <i>tec</i> СХК	IV	II
Походження	USA 300, USA 400	USA 100, USA 200
Продукування токсинів	Більше	Менше
Продукування лейкоцидину Пантон-Валентайна	Поширено	Рідко
Експозиція в медичних установах	Менш часта	Частіша

Зауваження. СХК — стафілококова хромосомна касета; ТМП-СМ — триметоприм-сульфаметоксазол.

^a Чутливість ґрунтується на тестуванні *in vitro* та ключових точках Інституту клінічних та лабораторних стандартів². Виявлення чутливості не обов'язково робить препарат правильним терапевтичним вибором.

^b Див. коментар щодо індукцибельної резистентності в основному тексті.

випадки персистентної передачі вже виявили в кількох угрупованнях та специфічних оточеннях.

Тубильці Аляски. У громадах, які переважно складаються з тубильців Аляски, виявлено спалахи шкірних інфекцій CA-MRSA, приписаних попереднім застосуванням антибіотиків^{5,6}.

Тубильці Америки. В одній установі Індіанської служби здоров'я в середньозахідній сільській громаді північноамериканських Індіанців частка ізолятів MRSA істотно зросла від 1989 до 1997 рр. Більшість інфекцій MRSA (74%) класифікували як позашпиталєві, а 89% відрізнялися від HA-MRSA і за молекулярним типуванням, і за характером антимікробної чутливості (ізоляти CA-MRSA типово чутливі до не-β-лактамних антимікробних ліків). Низький соціо-економічний статус, проживання в переповнених помешканнях та обмежений доступ до медичних установ сприяли високій фоновій частоті шкірних інфекцій у цій групі⁷.

Мешканці островів Тихого океану. В огляді 4 медичних установ на Гаваях від липня 2001 р. до червня 2003 р. 51% пацієнтів, інфікованих CA-MRSA,

були мешканцями островів Тихого океану, що становило 24% населення штату⁸.

В'язні виправних установ. У Джорджії, Каліфорнії та Техасі у 2001-2003 рр. зростання інфекції CA-MRSA серед ув'язнених у виправних установах асоціювалося з перепонами щодо особистої гігієни; з обмеженим доступом до медичної допомоги внаслідок вимагання доплати; нестачею запасів для лікування ран, брак відповідного персоналу та часті зміни медичних кадрів; та неправильним приписуванням шкірних інфекцій в'язнів укусам павуків⁹⁻¹¹. У тих установах та в одній установі у Міссісіпі де були довготривалі спалахи, інфекції виникали через самолікування в'язнями своїх ран і гнійників, та діленням особистими речами, такими як білизна¹².

Учасники спортивних змагань. Також спостерігали спалахи інфекції серед учасників змагань з боротьби, американського футболу та фехтування. При цих спалахах 3 чинники могли сприяти передаванню інфекції: садна та рани, асоційовані зі спортом і його обладнанням, фізичний контакт та

спільне користування обладнанням¹³⁻¹⁵. У 2003 р. стався спалах гнійників MRSA серед членів професійної футбольної команди; усі інфекції виникли в місцях саден від падіння на трав'яний дерен. Інфекції MRSA виразно асоціювалися з позицією спортсмена на лінії та індексом маси тіла >30. Назначення антибіотиків гравцям було в 10 разів частішим порівняно з звичайними особами такого самого віку та статі у населенні. MRSA від іншої професійної футбольної команди та MRSA від інших спалахів у населенні не можна було відрізнити за PFGE, всі мали гени токсину лейкоцидину Пантон-Валентайна та касету генів резистентності SCC *mec* типу IVa (SCC – staphylococcal chromosomal cassette; СХК — стафілококова хромосомна касета).

Військовики. Серед новобранцями в одній вишкільній установі виник спалах CA-MRSA з серпня по грудень 2002 р. з підвищенням місячної випадковості з ≥ 2 випадків/1000 рекрутів перед спалахом до 4,9-11 випадків/1000 рекрутів під час спалаху. У більшості пацієнтів не виявили факторів ризику MRSA. У проспективному спостережному дослідженні вояків під час вишколу носійство CA-MRSA (штами, які мали ген токсину лейкоцидину Пантон-Валентайна) асоціювалося з значним ризиком інфекцій м'яких тканин протягом 8-10-тижневого періоду^{16,17}.

Інші групи. Протягом періоду грипу у 2003-2004 рр. шляхом комбінаційного аналізу спостережень інфекціоністів та повідомлень з штатних та місцевих органів управління системою охорони здоров'я з'ясовано, що 17 осіб з грипом мали важкі стафілококові інфекції і 15 з цих інфекцій були викликані MRSA. Усі досліджені MRSA мали позашпитальне походження. Серед 5 померлих осіб 4 мали інфекції, спричинені MRSA¹⁸. Повідомляти про CA-MRSA інфекції в жінок після пологів, дітей (включаючи новонароджених), ін'єкційних наркоманів та чоловіків-гомосексуалістів, іноді в контексті спалаху¹⁹⁻²³.

Хоч походження цих штамів MRSA неясне, їхня поява та поширення, імовірно, пов'язані з кількома чинниками. Першим чинником є загальне використання антибіотиків, як правильне, так і неправильне, оскільки це універсально сприяє поширенню резистентності. По-друге, штами містять SCC (ген

резистентності проти β -лактамних антибіотиків, відомий як *mecA*), який менший від касетного гена, виявленого у штамів HA-MRSA (SCC *mec* типу II), і можуть особливо ефективно передавати резистентність серед різноманітних бактерій. По-третє, наявність факторів вірулентності може сприяти цим штамам ставати причиною захворювань.

Імовірно, зростаюча частота інфекцій MRSA за межами медичних установ має кілька впливів на систему охорони здоров'я, клінічний діагноз та прогноз. *S. aureus* уже є поширеною причиною захворювань, а поява нових штамів, які більш резистентні та більш вірулентні, може бути сигналом про зростання частоти захворювань. Багато інфекцій *S. aureus* лікують антимікробними ліками (наприклад, стафілококовий целюліт) або хірургічним розрізом і дренажуванням (наприклад, гнійники) без забору матеріалу на мікробіологічне дослідження та визначення чутливості. Тому багато наявних інфекцій лікують і будуть лікувати без інформації про антимікробну чутливість. Початок лікування без такої інформації може призвести до неадекватної медикаментозної терапії (іноді її називають «негармонійною терапією»; «discordant therapy»), застосування менш ефективних ліків для лікування та надуживання деяких ліків, якщо лікар вважатиме, що всі інфекції мають зразок резистентності CA-MRSA. Повстали хвилювання щодо індукційної кліндаміцинової резистентності, яка могла б виникнути під час лікування інфекцій CA-MRSA цим ліком. Хоч даних щодо клінічного значення такої резистентності небагато, деякі невдачі лікування асоціювалися з цим механізмом резистентності²⁴. Індукційну резистентність *in vitro* можна виявити тестом диск-індукції, який часто називають «D-zone test»²⁵.

Найефективнішу стратегію для запобігання появі та поширенню CA-MRSA все ще необхідно з'ясувати. Контроль інфекцій, який практикують у лікарнях та установах довготривалої опіки, чітко мав би відігравати велику роль у системі охорони здоров'я та, можливо, в інших інституційних закладах. Стратегії в суспільстві мали б акцентувати увагу на поліпшеному виявленні та адекватному лікуванні інфекцій, а також оптимізації основних

методів гігієни та заходів для лікування ран серед груп ризику. Роль додаткових заходів, таких як деколонізація (ліквідація носійства), не з'ясована. У специфічних популяціях та обставинах епідеміологічні дані слід зосередити на ефективності запобіжних заходів.

Тривають кілька спостережних проєктів для ліпшого розуміння впливу захворювання внаслідок інфекції CA-MRSA та ризику інфекції CA-MRSA. Дослідження CA-MRSA переважно ґрунтуються на ізолятах з клінічних мікробіологічних лабораторій, тому зразки ізолятів упереджено брали від пацієнтів, які вже перебували в медичних установах. Огляд National Health and Nutrition Examination Survey, виконаний Національним центром медичної статистики Центрів контролю і запобігання хворіб (CDC), зібрав дані щодо носового носійства *S. aureus* від 2001 року для з'ясування національної поширеності *S. aureus* та колонізації MRSA. Інформацію про потенційні фактори ризику колонізації збирається шляхом опитування. Цей проєкт визначить фактори, асоційовані з колонізацією MRSA в умовах суспільства, а також будь-які зміни, які з'являються з пливом часу²⁶.

Штатні установи охорони здоров'я та академічні центри, які беруть участь у спостережному проєкті Активний бактеріальний нагляд (Active Bacterial Core surveillance project) в рамках програми Виникаючі заразливі хвороби (Emerging Infections Program) CDC, співпрацюють з CDC для розроблення практичних стратегій для нагляду за MRSA в суспільстві. Цей проєкт вимірюватиме частоту та описуватиме епідеміологічні характеристики інвазивних захворювань, викликаних CA-MRSA та HA-MRSA в різних географічних регіонах. Проєкт також буде вивчати мікробіологічні характеристики зібраних ізолятів. Крім того, цей проєкт постачатиме стафілококові штами дослідникам з під рамені програми National Institutes Health (NIH)'s Network on Antimicrobial Resistance in *S. aureus* (NARSA)²⁷.

Програма NARSA фінансується Національним інститутом алергії та інфекційних захворювань при NIH і розроблена для підтримки й сприянню критичних досліджень стафілококових інфекцій і захворювань клінічними і основними вченими із

академічного, індустріального та публічного здоров'я секторів. Ізоляти зі сховища NARSA є цінним ресурсом для вчених усього світу для досліджень з метою поліпшення розуміння механізмів резистентності.

Нагляд за *S. aureus* треба поліпшити щоб могли краще з'ясувати поширеність та географічний розподіл CA-MRSA і виявит виникнення таких напрямів. Для цього можна включити розроблення стандартизованих методів для штатного спостереження, активного спостереження населення, використання існуючих даних, періодичні вивчення носового носійства та поліпшення лабораторного визначення MRSA для спостереження напрямів змін мікробіологічних характеристик CA-MRSA. У багатьох медичних установах та у випадку поодиноких пацієнтів треба налагодити достатнє лікування захворювань, викликаних CA-MRSA. Для цього необхідно розробити рекомендації для лікування та запобігання в умовах спалахів та в інституційних установах, які б описували, коли необхідно виконувати заходи та які саме, наприклад, застосування антисептиків, групову ізоляцію, довокільшню дезінфекцію. Федеральне тюремне бюро вже розробило рекомендації для виправних установ²⁸.

Клініцисти потребують поліпшених рекомендацій щодо діагностики та лікування захворювань CA-MRSA, включаючи лікування ран, диференціальну діагностику специфічних клінічних проявів, дослідження культури та чутливості, вибір емпіричного лікування для дорослих і дітей з імовірними захворюваннями CA-MRSA, а також коли (за потребою) починати деколонізацію та застосування антисептиків для запобігання реінфекції чи передаванню.

Отже, слід зазначити, що епідеміологія, клінічне значення, мікробіологія, лікування та запобігання CA-MRSA, незважаючи на зростаюче розуміння, потребують дальшого вивчення та вияснення. Фактори ризику інфекцій CA-MRSA необхідно ідентифікувати, оскільки вони мають суттєвий вплив на тягар CA-MRSA захворювань та запобігання зростаючій поширеності. Необхідно чітко визначити наслідки інфекцій CA-MRSA, включаючи смертність та економічні кошти. Слід ще розробити найбільш

ефективні та найбільш ощадливі втручання для таких інфекцій. Ідеальним та найефективнішим заходом була б вакцинація всіх груп ризику, проте мало ймовірно, що її розроблять у найближчому майбутньому. Тим часом необхідно розглянути інші терапевтичні втручання та заохочення правильного використання антимікробних засобів.

Подяка

Дякую Рейчел Дж. Горвіц та Джері К. Гейгмен за допомогу в підготовленні рукопису.

Потенційний конфлікт інтересів. J. T. W. конфлікту немає.

Література

1. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470–85.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 15th informational supplement M100-S15. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
3. Lina G, Piemont Y, Godail-Gamot F, et al. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1128–32.
4. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med* 2005; 352:468–75.
5. Baggett HC, Hennessy TW, Leman R, et al. An outbreak of community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections in southwestern Alaska. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:397–402.
6. Baggett HC, Hennessy TW, Rudolph K, et al. Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* associated with antibiotic use and the cytotoxin Panton-Valentine leukocidin during a furunculosis outbreak in rural Alaska. *J Infect Dis* 2004; 189:1565–73.
7. Groom AV, Wolsey DH, Naimi TS, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a rural American Indian community. *JAMA* 2001; 286:1201–5.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in Pacific Islanders—Hawaii, 2001–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 767–70.
9. Pan ES, Diep BA, Carleton HA, et al. Increasing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in California jails. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1384–8.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in correctional facilities — Georgia, California, and Texas, 2001–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:992–6.
11. Swanson DL, Vetter RS. Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. *N Engl J Med* 2005; 352:700–7.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin or soft tissue infections in a state prison—Mississippi, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:919–22.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among competitive sports participants—Colorado, Indiana, Pennsylvania, and Los Angeles County, 2000–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:793–5.
14. Begier E, Frenette K, Barrett NL, et al. A high-morbidity outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among players on a college football team, facilitated by cosmetic body shaving and turf burns. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1446–53.
15. Nguyen DM, Mascola L, Bancroft E. Recurring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a football team. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:526–32. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no04/04-1094.htm>. Accessed 10 March 2005.
16. Zinderman CE, Conner B, Malakooti MA, LaMar JE, Armstrong A, Bohnker BK. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among military recruits. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:941–4.
17. Ellis MW, Hospenthal DR, Dooley DP, Gray PPJ, Murray CK. Natural history of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in soldiers. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 971–9.
18. Hageman J, Francis J, Uyeki T, et al. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a cause of community-acquired pneumonia during the influenza season, 2003–04 [abstract latebreaker 8]. In: Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Boston). Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 2004.
19. Saiman L, O'Keefe M, Graham PL III, et al. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1313–9.
20. Wang C, Lo W, Chu M, Siu LK. Epidemiological typing of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children in Taiwan. *Clin Infect Dis* 2004; 39:481–7.
21. Healy CM, Hulten KG, Palazzi DL, Campbell JR, Baker CJ. Emergence of new strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1460–6.
22. Charlebois ED, Perdreau-Remington F, Kreiswirth B, et al. Origins of community strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2004; 39:47–54.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Public health dispatch: outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections—Los Angeles County, California, 2002–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:88.
24. Lewis JS 2d, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis* 2005; 40:280–5.
25. Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus*

aureus and coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 2003; 41:4740–4.

26. Kuehnert M, Hill H, McQuillan G, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* colonization in the United States, 2001–2002 [abstract 487]. In: Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Boston). Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 2004:133.
27. Network on Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* (NARSA) home page. Available at: <http://www.narsa.net/content/home.jsp>. Accessed 14 March 2005.
28. Bureau of Prisons clinical practice guidelines for the management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. Washington: Federal Bureau of Prisons, 2003. Available at: <http://www.nicic.org/Downloads/PDF/2003/019356.pdf>. Accessed 26 January 2005.

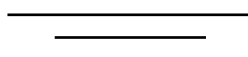
SUMMARY

Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

**J. T. Weber
Atlanta, GA**

JUMANA. 2005; 50(2/154): 7-12

Historically, infection with strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), which are usually multidrug-resistant, has been acquired by persons in hospitals, nursing homes, and other health care institutions. These infections are known as health care-associated MRSA infections. Community-associated MRSA (CA-MRSA) infection, which bears significant similarities to and differences from health care-associated MRSA infection, appears to be on the rise and has been described in several well-defined populations, such as children, incarcerated persons, Alaskan Natives, Native Americans, Pacific Islanders, sports participants, and military personnel. CA-MRSA infection has caused severe morbidity and death in otherwise healthy persons. Proven, reproducible strategies and programs for preventing the emergence and spread of CA-MRSA are lacking. Further surveillance and epidemiological and clinical studies on CA-MRSA infections are necessary for documenting the extent of the problem and for developing and evaluating effective prevention and control efforts.



Огляд нозокоміальних інфекцій, спричинених грамнегативними бацилами**

Ми проаналізували дані Національної системи спостереження за нозокоміальними інфекціями (National Nosocomial Infections Surveillance System; NNIS) за 1986-2003 рр. для визначення епідеміології грамнегативних бацил у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) за найчастішими типами нозокоміальних інфекцій: пневмонія, інфекції місць операцій (ІМО), інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) та інфекції кровоплини (ІКП). Ми проаналізували > 410 000 бактеріальних ізолятів, асоційованих з нозокоміальними інфекціями у ВІТ, протягом 1986-2003 рр. У 2003 р. грамнегативні бацили асоціювалися з 23,8% ІКП, 65,2% епізодів пневмонії, 33,8% ІМО та 71,1% ІСШ. Відсоток ІКП, асоційованих з грамнегативними бацилами, знизився з 33,2% у 1986 р. до 23,8% у 2003 р. Відсоток ІМО, асоційованих з грамнегативними бацилами, знизився з 56,5% у 1986 р. до 33,8% у 2003 р. Відсоток пневмоній та ІСШ, асоційованих з грамнегативними бацилами, залишився незмінним протягом періоду дослідження. Частка епізодів пневмонії у ВІТ, асоційованої з видами *Acinetobacter*, зросла з 4% у 1986 р. до 7,0% у 2003 р. ($P < 0,001$, застосовано тенденційний χ^2 -тест Кокран-Армітедж). Суттєве зростання частоти резистентності однаково спостерігали для обраних комбінацій антибіотик-патоген. Грамнегативні бацили часто асоціюються з нозокоміальними інфекціями у ВІТ. Частка видів *Acinetobacter*, асоційованих з пневмонією у ВІТ, зросла з 4% у 1986 р. до 7,0% у 2003 р.

Грамнегативні бацили відрізняються за частотою, з якою вони викликають чотири найчастіші типи нозокоміальних інфекцій: пневмонію, інфекції місць операцій (ІМО), інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) та інфекції кровоплини (ІКП)¹. Протягом останніх 20 років зміни в системі охорони здоров'я, запровадження практики контролю інфекцій, застосування антимікробних ліків та резистентність могли мати вплив на частоту, з якою ці грамнегативні мікроорганізми асоціюються з нозокоміальними інфекціями. Ми спробували з'ясувати частоту, з якою різні види грамнегативних мікроорганізмів асоціюються з цими чотирма нозокоміальними інфекціями, та чи змінилася ця частота з часом.

Методи

Було проаналізовано дані з Національної системи спостереження за нозокоміальними інфекціями

* Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Infectious Diseases, CDC, Atlanta, GA

** *Clin Infect Dis.* 2005; 41(6): 848-854.

(National Nosocomial Infections Surveillance System; NNIS). NNIS заснували в 1970 р., коли деякі лікарні в США почали рутинно давати дані про появу в них нозокоміальних інфекцій для накопичення національної бази даних у Центрах контролю та запобігання захворювань (Centers for Disease Control and Prevention; CDC)^{2,3}. Участь у NNIS добровільна і залучає тільки загальні лікарні невідкладної допомоги в США. До 1986 р. спостереження стосувалося усієї лікарні в цілому, тобто усіх госпіталізованих пацієнтів моніторували на наявність нозокоміальних інфекцій в усіх частинах тіла. Вихідні дані охоплювали дані про бактеріальних патогенів, асоційованих з чотирма найчастішими типами нозокоміальних інфекцій з внутрішнього звіту NNIS про загальношпиталеві спостереження в 1975 р. (неопубліковані дані). Оскільки дані, передані до CDC від загальношпитальних компонентів, поступово зменшувалися, то цей компонент NNIS припинили збирати в 1999 р. У 1986 р. запровадили компонент спостереження у відділення інтенсивної терапії (ВІТ).

Таблиця 1. Відсоток бактеріальних ізолятів, асоційованих з нозокоміальними інфекціями, записаними під час загальношпиталевого спостереження і зафіксовані Національною системою спостереження за внутрішньолікарняними інфекціями в 1975 р.

Патоген	Відсоток ізолятів, за місцем інфекції			
	Пневмонія (n = 4018)	Інфекції кровоплину (n = 1054)	Інфекції місць операцій (n = 7848)	Інфекції сечовивідних шляхів (n = 16 434)
Грамнегативні				
<i>Escherichia coli</i>	11,8	15,0	17,6	33,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,4	4,5	2,7	4,6
Види <i>Enterobacter</i>	9,6	6,0	4,6	4,7
<i>Serratia marcescens</i>	2,2	2,6	0,5	1,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9,6	4,8	4,7	9,3
Види <i>Acinetobacter</i>	1,5	1,8	0,5	0,6
Інші	31,0	22,4	22,8	24,4
Грампозитивні				
Коагулазо-негативні стафілококи	2,6	10,3	7,4	3,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,4	16,5	18,5	1,9
Ентерококи	3,0	8,1	11,9	14,2
Інші		8,0	8,8	2,2

Дані раніше неопубліковані.

Дані з компонента ВІТ застосували для аналізу тенденцій у нашому дослідженні. Дані зібрали за період від 1986 р. по 2003 р. від пацієнтів ВІТ. Усіх пацієнтів ВІТ моніторували на нозокоміальні інфекції в усіх частин тіла протягом принаймні 1 календарного місяця. Застосували стандартне визначення нозокоміальної інфекції³. Зібрані щодо кожної інфекції дані включали дату надходження у ВІТ, місце інфекції та демографічні характеристики. Записували до 4 патогенів кожної інфекції. Інфекції вважали асоційованими з перебуванням у ВІТ, якщо вони розвивалися в межах 48 годин після виписування з відділення, за винятком випадків, коли клінічні докази чітко вказували на протилежне.

Аналіз обмежили бактеріальними патогенами і їх класифікували як грампозитивні чи грамнегативні. Після виключення грибкових, вірусних та інших небактеріальних патогенів для тенденційного аналізу визначили річні відсотки грампозитивних і грамнегативних бактеріальних патогенів, асоційованих з кожним типом інфекції. Для кожного типу інфекції найчастіші грамнегативні бактерії проаналізували за кожним роком. Статистичний аналіз виконали з використанням χ^2 -тесту Кокран-Армітедж.

Кожна лікарня в NNIS виконувала тестування чутливості та класифікувала ізоляти як чутливі, помірно чутливі або резистентні. Оскільки в кожній лікарні тестували неоднаковий набір антимікробних препаратів, то свій аналіз ми обмежили до комбінацій антибіотик-патоген для кожного висліді тестування чутливості, про які повідомляли усі ВІТ протягом 1986-2003 рр. Ізоляти, які були помірно чутливими або чутливими до певних антимікробних ліків, вважали чутливими, за винятком ізолятів *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*, коли їх вважали резистентними до цефалоспоринів третього покоління, якщо вони були резистентними або помірно чутливими до цефотаксиму, цефтріаксону, цефтазидиму та/або азтреонаму. Ми об'єднали помірно чутливі та резистентні висліди для останніх 2 комбінацій патоген-антимікробний лік дотримання послідовності з попереднім аналізом⁴ та сучасними рекомендаціями.

Згідно з секцією 308 (d) службового акту Публічної системи охорони здоров'я (42 USC 242b, k та m[d]) особисті дані про пацієнтів та дані про лікарні NNIS є конфіденційними. Оскільки NNIS є заснованою спостережною системою, то збір

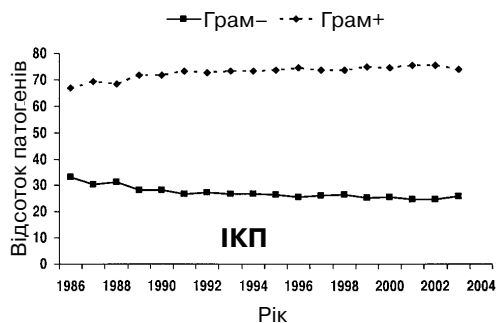
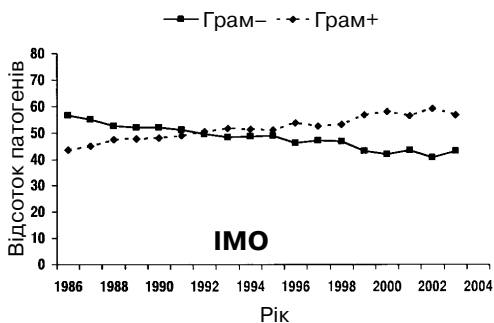
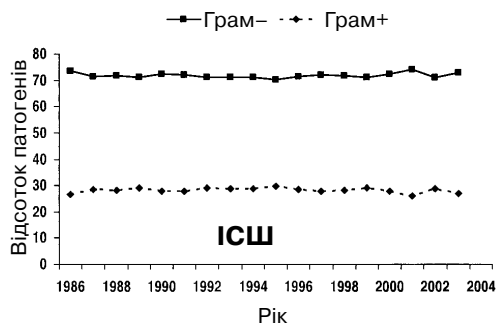


Рисунок 1. Виследи спостереження відділень інтенсивної терапії, які виявляють відсотки грампозитивних (Грамм+) та грамнегативних (Грамм-) патогенів, які асоціювалися з пневмонією, інфекціями сечовивідних шляхів, інфекціями місць операцій (ІМО) та інфекціями кровоплину (ІКП) — (Національна система спостереження за внутрішньолікарняними інфекціями, 1986-2003).

даних не вважали науковим дослідженням і тому це не стало предметом захисту суб'єктів у дослідженнях на людях.

Виследи

У 1975 р. лікарні NNIS виконали загальношпиталеве спостереження, яке повідомило про 29 354 бактеріальних ізоляти, асоційовані з 4 найчастішими типами нозокоміальних інфекцій. Найчастіші види наведено в таблиці 1. Більшість бактеріальних патогенів, асоційованих з цими 4 типами інфекцій, у 1975 р. були грамнегативними. Оскільки кількість даних з загальношпиталєвого компонента переданих до CDC, постійно знижувалася від 1983 р. по 1999 р. (коли загальношпиталєвий компонент вилучили з системи NNIS), решта аналізу обмежили до даних з компонента ВІТ.

Грамнегативні патогени у порівнянні з грампозитивними, залежно від типу інфекції у ВІТ, 1986-2003 рр.

Від 1986 р. по 2003 р. дані про 410 503 бактеріальні ізоляти, асоційовані з нозокоміальними інфекціями, були подані від ВІТ лікарень, які брали участь у системі NNIS. Середня річна кількість бактеріальних ізолятів була 24 129 (діапазон від 10 128 у 1986 р. до 26 026 у 2000 р.). Відсотки грамнегативних та грампозитивних бактерій, асоційованих з кожним з 4 основних типів інфекцій, наведено на рисунку 1. Відсотки бактерій, які були грамнегативними, були незмінними протягом дослідження щодо пневмонії та ІСШ; більшість бактеріальних ізолятів, асоційованих з цими двома видами інфекцій, були грамнегативними. Проте щодо ІМО, то відсоток грамнегативних бактеріальних ізолятів,

Таблиця 2. Відсоток бактеріальних ізолятів, асоційованих з нозокоміальними інфекціями, зафіксованими під час спостереження відділень інтенсивної терапії, та про які повідомлено Національну систему спостереження за нозокоміальними інфекціями у 2003 р.

Патоген	Відсоток ізолятів, за місцем інфекції			
	Пневмонія (n = 4365)	Інфекції кровоплину (n = 2351)	Інфекції місць операцій (n = 2984)	Інфекції сечовивідних шляхів (n = 4109)
Грамнегативні				
<i>Escherichia coli</i>	5,0	3,3	6,5	26,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,2	4,2	3,0	9,8
Види <i>Enterobacter</i>	10,0	4,4	9,0	6,9
<i>Serratia marcescens</i>	4,7	2,3	2,0	1,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18,1	3,4	9,5	16,3
Види <i>Acinetobacter</i>	6,9	2,4	2,1	1,6
Інші	14,1	3,8	9,8	10,7
Грампозитивні				
Коагулазо-негативні стафілококи	1,8	42,9	15,9	4,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	27,8	14,3	22,5	3,6
Ентерококи	1,3	14,5	13,9	17,4
Інші	3,2	4,5	5,8	1,2

знизилися протягом періоду спостереження. До середини 1990-х рр. про грампозитивні бактеріальні патогени частіше повідомляли в асоціації з ІМО, ніж про грамнегативні патогени. Протягом періоду дослідження грампозитивні бактеріальні патогени набагато частіше асоціювалися з ІКП, ніж грамнегативні.

Тенденції розподілу грамнегативних патогенів у ВІТ, 1986-2003 рр.

Нозокоміальна пневмонія. Грамнегативні аероби (65,9%) залишилися найчастішими бактеріальними патогенами, асоційованими з пневмонією у 2003 р. (табл. 2). Занотовано невелику зміну розподілу цих патогенів протягом 17-річного періоду спостереження з таким винятком: частка видів *Acinetobacter* була суттєво більшою у 2003 р. у порівнянні з 1986 р. ($P < 0,001$) (рис. 2). Таке зростання зафіксовано в багатьох лікарнях і не було пов'язано з одним географічним регіоном чи тільки однією лікарнею, яка повідомила про велику кількість інфекцій *Acinetobacter*.

ІСШ. Розподіл грамнегативних патогенів, асоційованих з ІСШ у ВІТ, протягом періоду до-

слідження змінився неістотно. У 2003 р. *E. coli* був найчастішим патогеном, за нею — *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 2). Відсоток *K. pneumoniae* та ізолятів *Acinetobacter* зріс суттєво ($P < 0,001$), проте становив лише 9,8% та 1,6% відповідно з кількості ізолятів, асоційованих з ІСШ у 2003 році.

ІМО. Розподіл грамнегативних патогенів, асоційованих з ІМО у ВІТ, змінився протягом періоду дослідження. *E. coli* та ізоляти *Enterobacter* зустрічали набагато рідше. Про ізоляти *Acinetobacter* звітували частіше ($P < 0,001$), проте вони становили лише 2,1% ізолятів, асоційованих з ІМО.

Первинні ІКП. Розподіл грамнегативних патогенів, асоційованих з ІМО в ВІТ, змінився дуже мало протягом періоду дослідження. Про *E. coli* почали повідомляти трохи рідше (4,6% ізолятів у 1986 р. та 3,4% ізолятів у 2003 р.), проте зміна статистично несуттєва.

Тенденції антимікробної чутливості деяких грамнегативних патогенів у ВІТ, 1986-2003 рр.

Загальні тенденції щодо деяких грамнегативних патогенів у ВІТ засвідчують суттєве підвищення

протягом періоду 1986-2003 рр. Зросла кількість ізолятів *E. coli* та *K. pneumoniae*, які були помірно чутливими або резистентними до одного або кількох цефалоспоринів (або азтреонаму), хоча зростання було суттєво різним. Для *E. coli* зростання було поступовим та постійним протягом періоду дослідження, а для *K. pneumoniae* зростання було

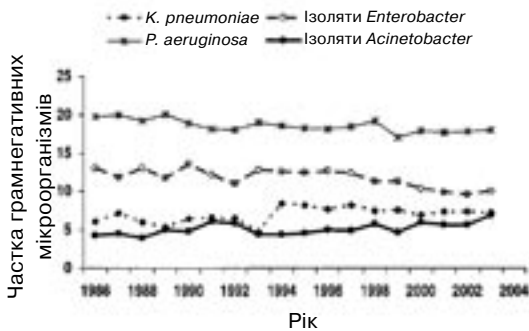


Рисунок 2. Висліди спостереження в відділенні інтенсивної терапії щодо частки деяких грамнегативних мікроорганізмів при пневмонії, надані NNISS, 1986-2003 р. Частка видів *Acinetobacter* була істотно вищою у 2003 р. в порівнянні з 1986 р. ($P < 0,001$ за вислідами тенденційного χ^2 -тесту Кокран-Армітедж).

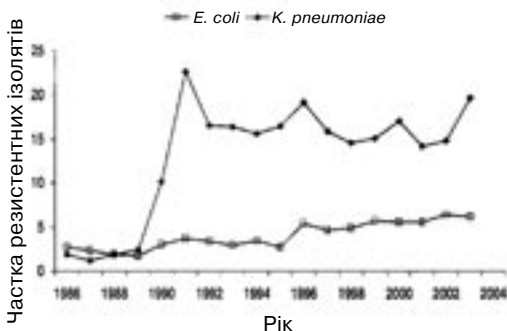


Рисунок 3. Висліди спостереження у відділенні інтенсивної терапії, яке виявляє рівні резистентності до цефалоспоринів третього покоління серед ізолятів *Klebsiella pneumoniae* (включають помірно чутливі та резистентні ізоляти) та ізоляти *Escherichia coli* (NNISS, 1986-2003). Частка *K. pneumoniae* та *E. coli*, які були резистентними, суттєво зросла у 2003 р. у порівнянні з 1986 р. ($P < 0,001$ за вислідами тенденційного χ^2 -тесту Кокран-Армітедж).

раповим і стало стабільним до 2003 р. В обох випадках висліди тенденційного χ^2 -тесту Кокран-Армітедж були суттєвими ($P < 0,001$) (рис. 3).

Рівні резистентності до цефтазидиму та іміпенему серед ізолятів *P. aeruginosa* подано на рисунку 4. Рівні резистентності до амікацину, іміпенему та цефтазидиму серед ізолятів *Acinetobacter* наведено в таблиці 5. В усіх випадках висліди тенденційного χ^2 -тесту Кокран-Армітедж були суттєвими ($P < 0,001$).

Обговорення

Наше дослідження засвідчило, що грамнегативні бацили продовжують асоціюватися з нозокоміальними інфекціями у ВІТ. У 1970-х рр. грамнегативні бацили становили більшість бактеріальних патогенів, асоційованих з чотирма основними типами нозокоміальних інфекцій. Хоч дані з таблиці 1 становлять висліди загальношпиталевого спостереження, переважання грамнегативних бацил є істотним нагадуванням, що ці патогени були колись найчастішими патогенами людей у лікарнях. Приблизно протягом останніх 20 років грамнегативні бацили були патогенами, які найчастіше асоціювалися з пневмонією та ІСШ. Проте грамположитивні бактеріальні патогени нині найчастіше асоціюються з ІКП і ІМО. Нема сумніву що метицилін-резистентний *S. aureus* сприяв цій зміні, особливо у ВІТ. Зростання відсотка ІКП, спричинених грамположитивними бактеріями, вперше відзначили в 1980-х рр., коли коагулазо-негативні стафілококи виявились важливим патогеном ІКП⁵. Зміщення грамположитивних патогенів у бік переважаючих етіологічних чинників ІМО появилось в 1990-х рр. Причини такого зміщення можна пояснити застосуванням антимікробних ліків, особливо для профілактики, або змінами типів виконуваних процедур. Особливо істотне зростання лапароскопічних процедур могло знизити частоту ІМО, а це призвело до зменшення кількості повідомлень про грамнегативні бацилярні інфекції, асоційовані з абдомінальними процедурами⁶.

Загальні тенденції у відсотках грамнегативних бацил, асоційованих з кожним типом нозокоміальної інфекції, залишились відносно стабільними протягом періоду 1986-2003 рр. з такими винят-



Рисунок 4. Висліди спостереження у відділеннях інтенсивної терапії, яке виявляє ізоляти *Pseudomonas aeruginosa*, які були резистентними до іміпенему та цефтазидиму — (NNISS, 1986-2003). В обох випадках висліди тенденційного χ^2 -тесту Кокран-Армітедж були суттєвими ($P < 0,001$).

ками: про *E. coli* рідше повідомляли при ІМО та з меншою частотою при ІКП у 2003 р. у порівнянні з 1986 р. Мікроорганізми *Acinetobacter* були єдиними грамнегативними патогенами, частка яких постійно зростала при нозокоміальній пневмонії, ІМО та ІСШ майже в усіх лікарнях NNISS протягом періоду дослідження. Мікроорганізми *Acinetobacter* мають притаманну резистентність до багатьох антимікробних ліків і можуть набути резистентність до інших ліків⁷. Бацилі цього роду можуть бути навіть ще більш переважаючою причиною нозокоміальних інфекцій внаслідок селекції під дією антимікробних препаратів наявних у ВІТ⁸.

Зміни у проведенні спостережень у лікарнях можуть обмежити інтерпретації цих тенденцій. До 1986 р. в рамках NNISS лікарні виконували тільки загальношпиталеве спостереження. Загальношпиталевий компонент NNISS був єдиним компонентом, у якому не можна було б визначити рівні нозокоміальних інфекцій, скориговані за ризиком. Крім того, оскільки ресурси для такої діяльності стали більш обмеженими, то зросло зацікавлення до ефективніших прицільних методів спостереження. Для забезпечення розрахунку рівнів інфекції, скоригованих за ризиком, та для досягнення ефективнішого спостереження загальношпиталевий компонент вилучили з NNISS у 1995 р., а ВІТ стали важливими ділянками для прицільного моніторингу. ВІТ

є центральним пунктом найсучасніших програм спостереження. Така концентрація спостереження в ділянках дуже високого натиску антимікробних ліків могла би бути однією причиною зміщення від *E. coli* до більш резистентних патогенів як причин нозокоміальними інфекцій.

Недавній огляд Арчібальда⁹ засвідчив, що типи патогенів, які трапляються в закладах охорони здоров'я в Північній Америці, Європі, Азії, Австралії та навіть в Африці, у більшості випадків подібні¹⁰⁻¹⁴. Це наводить на думку, що резервуари цих патогенів, якими часто є самі пацієнти, та фактори ризику щодо нозокоміальних інфекцій (наприклад, інвазивні пристрої) також подібні в усьому світі. Часові зміни типів бактеріальних патогенів, за якими спостерігають, можуть бути наслідками змін факторів ризику щодо інфекцій або змін характеристик пацієнтів з основними захворюваннями. Проте вказані зміни, менша кількість повідомлень про інфекції *E. coli* та зростаючі повідомлення про інфекції видами *Acinetobacter* вказують, що власне застосування антимікробних ліків щораз більше рішає на те, які патогени будуть ізолювані з місць нозокоміальних інфекцій. Зростання частоти нозокоміальними інфекцій спричинені видами *Acinetobacter* буде розглянуто в наступному числі цього журналу¹⁵.

Для кожної тестованої комбінації антибіотик-патоген засвідчено істотно зростаючі тенденції



Рисунок 5. Висліди спостереження у відділеннях інтенсивної терапії, яке виявляє частку ізолятів *Acinetobacter*, які були резистентними до амікацину, іміпенему та цефтазидиму (NNISS, 1986-2003). В усіх випадках висліди тенденційного χ^2 -тесту Кокран-Армітедж були суттєвими ($P < 0,001$).

резистентності протягом періоду дослідження. Попередні повідомлення про виследи перевірок тестування у лікарнях NNIS засвідчили, що лікарні NNIS правильно виконують тести чутливості¹⁶. Тенденції зростання резистентності наводять на думку, що порівняння даних NNIS з даними інших джерел залежатиме від оцінюваного періоду. Проте навіть якщо період контрольований, необхідно врахувати інші фактори при порівнянні рівнів резистентності для комбінацій антибіотик-патоген. Наприклад, Спостережна мережа (*Surveillance Network*) з'ясувала, що 3,9% ізолятів *E. coli*, отриманих у Північній Америці у 2001 р. були резистентними до цефалоспоринов третього покоління¹⁷. За цей самий період Стрейт та співпр.¹⁸ засвідчили, що 11,3% північноамериканських *E. coli* були резистентними до цефалоспоринов третього покоління. На жаль, визначення резистентності, методи виявлення резистентності та вибір ізолятів для тестування відрізняються, тому порівнювати дані з цих досліджень дуже незручно. Але Спостережна мережа охоплює ширший круг ізолятів *E. coli*, зібраних від амбулаторних і стаціонарних пацієнтів, що схилое виследи рівнів резистентності в бік більш чутливих ізолятів.

Система *SENTRY* тестує ізоляти з культур крові, отриманих від пацієнтів у ВІТ, обмежуючи сукупність тестованих ізолятів до пацієнтів з бактеріємією. Оскільки дані NNIS походять з усіх ВІТ, але включають усі ізоляти, асоційовані з нозокоміальними інфекціями, не тільки ІКП, то 6,4% як рівень резистентності до цефалоспоринов третього покоління *E. coli* у 2001 р. відповідає очікуванням на підставі описаних зміщених порівнянь. Так само і для *K. pneumoniae* у 2001 р. рівні резистентності до цефалоспоринов третього покоління були 11,2% у Спостережній мережі, 14,2% за даними NNIS від ВІТ та 16,2% за даними від ізолятів з кровоплину від пацієнтів ВІТ у системі *SENTRY*.

Ми вже повідомляли про передавання між лікарнями *K. pneumoniae*, які продукують β -лактамази розширеного спектра (*ESBL*), в одному регіоні США¹⁹. Швидке зростання поширеності цього резистентного штаму зауважили в одній лікарні цього регіону і штами швидко поширилися в інші

сусідні лікарні. Це стало причиною зростання в 1991 р. показаноного в рисунку 3. На жаль, наші дані та дані зі Спостережної мережі і системи *SENTRY* свідчать про існування *ESBL K. pneumoniae* на всій території США, без визначення регіону який є відповідальний за фенотип резистентності, описаний у нашому попередньому дослідженні¹⁹.

Хоч патогени, які асоціюються з нозокоміальними інфекціями, подібні в усьому світі, рівні антимікробної резистентності серед нозокоміальними патогенів зростають майже у всіх досліджуваних комбінаціях антибіотик-патоген, але ці рівні резистентності суттєво відрізняються в межах країни, а також між країнами^{8,20}. Рівень антимікробної резистентності особливо істотно зріс серед видів *Acinetobacter* та *P. aeruginosa*. Нині ми аналізуємо дані NNIS щодо різноманітних комбінацій антибіотик-патоген більш докладно з наголосом на резистентності серед штамів *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* та *P. aeruginosa*. Антимікробна резистентність продовжує залишатися основним об'єктом уваги Національної мережі безпеки охорони здоров'я (*National Healthcare Safety Network*) CDC²¹. Грамнегативні бацити, такі як *P. aeruginosa*, які притаманно резистентні до антимікробних ліків та/або набули антимікробну резистентність, можуть творити враження що частка нозокоміальних бацит, які є грамнегативними, зростає²². Проте зростання поширеності полімедикаментозної резистентності може бути найбільшою проблемою у випадку грамнегативних бацит, асоційованих з нозокоміальними інфекціями. У випадку багатьох резистентних ізолятів методи лікування обмежені і вони становлять серйозну загрозу в охороні здоров'я населення.

Подяки

Потенційний конфлікт інтересів R. G. та J. R. E.: конфлікту немає.

Література

1. Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am J Med* **1991**; 91(Suppl 3B):179S–84S.
2. Emori TG, Culver DH, Horan TC, et al. National Nosocomial Infections Surveillance System: description of surveillance methodology. *Am J Infect Control* **1991**; 19:19–35.
3. Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG, ed. Hospital epidemiology and

- infection control. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, **2004**:1659–702.
4. Schwaber MJ, Raney PM, Rasheed JK, et al. Utility of NCCLS guidelines for identifying extended-spectrum b-lactamases in non-*Escherichia coli* and non-*Klebsiella* spp. of Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* **2004**; 42:294–8.
 5. Banerjee S, Emori G, Culver DH, et al. Trends in nosocomial bloodstream infections in the United States, 1980–89. The National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Med* **1991**; 91(Suppl 3B):86S–9S.
 6. Richards C, Edwards J, Culver D, Emori TG, Tolson J, Gaynes R. The impact of laparoscopy on surgical site infections following cholecystectomy. *Ann Surg* **2003**; 237:358–62.
 7. Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, Siegman-Igra Y, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* **2005**; 11:22–9.
 8. Maslow JN, Glaze T, Adams P, Lataillade M. Concurrent outbreak of multidrug-resistant and susceptible subclones of *Acinetobacter baumannii* affecting different wards of a single hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2005**; 26:69–75.
 9. Archibald LK. Gram-negative, hospital-acquired infections: a growing problem. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2004**; 25:809–11.
 10. Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* **1997**; 11:479–95.
 11. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* **1995**; 274:639–44.
 12. Kesah CN, Egri-Okwaji MT, Iroha E, Odugbemi TO. Aerobic bacterial nosocomial infections in paediatric surgical patients at a tertiary health institution in Lagos, Nigeria. *Niger Postgrad Med J* **2004**; 11:4–9.
 13. Spelman DW. Hospital-acquired infections. *Med J Aust* **2002**; 176: 286–91.
 14. Erbay H, Yalcin AN, Serin S, et al. Nosocomial infections in intensive 854 • *CID* **2005**:41 (15 September) HEALTHCARE EPIDEMIOLOGY care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med* **2003**; 29:1482–8.
 15. Richet H. *Acinetobacter* among nosocomial infections. *Clin Infect Dis*, in press.
 16. Hageman JC, Fridkin SK, Mohammed JM, Steward CD, Gaynes RP, Tenover FC. Antimicrobial proficiency testing of National Nosocomial Infections Surveillance System hospital laboratories. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2003**; 24:356–61.
 17. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, Sahm DF. Trends in antimicrobial susceptibilities among Enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**; 47:1672–80.
 18. Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Int J Antimicrob Agents* **2004**; 24:111–8.
 19. Monnet DL, Biddle JW, Edwards JR, et al. Evidence of interhospital transmission of extended-spectrum b-lactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States, 1986–1993. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1997**; 18:492–8.
 20. Blomberg B, Mwakagile DS, Urassa WK, et al. Surveillance of antimicrobial resistance at a tertiary hospital in Tanzania. *BMC Public Health* **2004**; 4:45.
 21. Tokars JI, Richards C, Andrus M, . The changing face of surveillance for health care-associated infections. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:1347–52.
 22. D'Agata EM. Rapidly rising prevalence of nosocomial multidrug-resistant, gram-negative bacilli: a 9-year surveillance study. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2004**; 25:842–6.

SUMMARY

Overview of Nosocomial Infections Caused by Gram-Negative Bacilli

**R. Gaynes, J. R. Edwards; National Nosocomial Infections Surveillance System
Atlanta, GA**

JUMANA. 2005; 50(2/154): 13-20

Data from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System from 1986-2003 were analyzed to determine the epidemiology of gram-negative bacilli in intensive care units (ICUs) for the most frequent types of hospital-acquired infection: pneumonia, surgical site infection (SSI), urinary tract infection (UTI), and bloodstream infection (BSI). We analyzed >410,000 bacterial isolates associated with hospital-acquired infections in ICUs during 1986-2003. In 2003, gram-negative bacilli were associated with 23.8% of BSIs, 65.2% of pneumonia episodes, 33.8% of SSIs, and 71.1% of UTIs. The percentage of BSIs associated with gram-negative bacilli decreased from 33.2% in 1986 to 23.8% in 2003. The percentage of SSIs associated with gram-negative bacilli decreased from 56.5% in 1986 to 33.8% in 2003. The percentages pneumonia episodes and UTIs associated with gram-negative bacilli remained constant during the study period. The proportion of ICU pneumonia episodes associated with *Acinetobacter* species increased from 4% in 1986 to 7.0% in 2003 (P<.001, by the Cochran-Armitage chi-2 test for trend). Significant increases in resistance rates were uniformly seen for selected antimicrobial-pathogen combinations. Gram-negative bacilli were found to be commonly associated with hospital-acquired infections in ICUs. The proportion of *Acinetobacter* species associated with ICU pneumonia increased from 4% in 1986 to 7.0% in 2003.

Запалення і зсідання крові: значення цих чинників у пацієнтів із сепсисом**

Сепсис з гострою органною дисфункцією (важкий сепсис) не є рідкісним явищем, є часто смертельним, і становить суттєве обтяження в сферах національного здоров'я та економіки. На додаток до стандартного лікування дослідники зосередили свою увагу на розриві каскаду запальних і протизапальних процесів, пов'язаного з цим захворюванням. На жаль, незважаючи на обнадійливі доклінічні висліди, втручання, спрямовані на елементи запалення, не зменшували захворюваність і смертність, зумовлені цією хворобою. Запалення і зсідання тісно пов'язані. Справді, коагулопатія, пов'язана із сепсисом, є майже універсальним явищем у хворих з важким сепсисом. Доклінічні спостереження вказують, що антитромботична терапія потенційно може зменшити захворюваність і смертність у пацієнтів з цим захворюванням. Лікування рекомбінантним людським активованим білком С (дротрекроджин α [активованим]) становило першу антитромботичну терапію, яка суттєво зменшила смертність, зумовлену усіма причинами, протягом 28 днів у пацієнтів з важким сепсисом. Обговорюється патофізіологічне і клінічне значення цих даних і взаємозв'язок зсідання і запалення, а також позитивні і негативні висліди клінічних досліджень антитромботичної терапії.

Відколи було з'ясовано, що прозапальний каскад є важливою причиною захворюваності і смертності в пацієнтів із сепсисом, дослідники зосередили увагу на каскаді цитокінів для пошуку новітніх методів лікування сепсису. Зосередження на запальному компоненті реакції хазяїна зберігається, незважаючи на виявлення суттєвого компенсаторного протизапального синдрому відповіді (Compensatory anti-inflammatory response syndrome; CARS), який може призводити і до збільшення смертності¹. Були спроби врахувати цю нову інформацію та охарактеризувати пацієнтів, яким, імовірно, протизапальна терапія могла б допомогти. Тому дослідники розробили стратегії для виявлення пацієнтів з важким сепсисом і септичним шоком, які все ще перебувають у прозапальному стані. Ці стратегії включали залучення пацієнтів скоро

після того, як запальний процес був виявлений, зосереджуючи увагу на пацієнтів з підвищеними циркуляторними рівнями прозапального цитокіну ІІ-6. Крім того, дослідники розуміють, що цільовий вплив на запальні компоненти може насправді бути шкідливим².

Не так давно, дослідники розпізнали тісний зв'язок між прокоагулянтною і прозапальною активністю і висунули гіпотезу, що антитромботична стратегія також може бути підходом до зниження смертності, пов'язаної із сепсисом³⁻⁶. Оскільки цей зв'язок є інтегральною складовою патофізіології сепсису, було проведено доклінічні і клінічні вивчення спрямовані як на прокоагулянтні, так і на прозапальні складові відповіді хазяїна на зараження⁷. Тут я опишу запальний і протизапальний елементи відповіді організму на сепсис і обговорю неуспішні спроби протизапальних втручань у пацієнтів з важким сепсисом. Я також обговорю тісний зв'язок між запаленням і відповіддю організму з боку системи гемостазу. Насамкінець я опишу висліди клінічних досліджень антитромботичних втручань.

*Critical Care Section, Division of Cardiovascular Diseases and Critical Care Medicine, Cooper Health System, Camden, NJ

***Clin Infect Dis.* 2003; 36(10): 1259-1265.

Запалення і сепсис

Тваринні моделі сепсису засвідчили, що в основі запалення, uszkodження тканин і органної дисфункції лежить каскад прозапальних цитокінів, таких як TNF- α і IL-1⁸⁻¹⁰. У пацієнтів з важким сепсисом відповідь організму може характеризуватися як надмірна прозапальна реакція. Це зумовлює високий рівень циркулюючих цитокінів, які можуть сприяти поразці органів через пошкодження ендотелію та безліч іншими шляхами. Пошкодження ендотелію пов'язане з активацією нейтрофілів та експресією нейтрофільних та ендотеліальних молекул адгезії (наприклад, E- і P-селектинів та внутріклітинної молекули адгезії-1). Ці молекули допомагають локалізувати лейкоцити в ділянці пошкодження, однак перш ніж вони залишать судину, запальні молекули, що виділилися з активованих нейтрофілів, можуть спричинити додаткове uszkodження ендотелію. Викид з ендотеліоцитів таких молекул, як IL-8 та фактор активації тромбоцитів (platelet-activating factor; PAF), які залучають та активують інші клітини, посилює запальну відповідь. Цей цикл призводить до вогнищового і триваючого мікросудинного пошкодження. Інші чинники запалення (наприклад, ейкозаноїди) активують циркулюючі нейтрофіли; рецептори для комплементу на цих активованих клітинах запалення посилюють адгезію нейтрофілів до ендотелію. Ці спостереження забезпечують надійне теоретичне підґрунтя для протизапальної стратегії в лікуванні хворих з важким сепсисом і септичним шоком.

CARS при сепсисі

Лікувальні заходи при сепсисі, зосереджені на запальному компоненті відповіді організму, ігнорують CARS¹. CARS включає молекули, які нейтралізують медіатори запалення, такі як розчинні рецептори цитокінів та антагоністи рецепторів цитокінів. Ці молекули протидіють надмірному викиду прозапальних цитокінів, зв'язуючись з цитокінами, і перешкоджаючи взаємодії між молекулами і мембранними рецепторами. Нейтралізуючі молекули, створені за допомогою рекомбінантної технології, можна застосувати для послаблення ефектів CARS,

що потенційно може зменшити захворюваність і смертність, пов'язані з важким сепсисом. Знижена експресія антигенів лейкоцитів людини (HLA-DR) моноцитами, отриманими від пацієнтів з важким сепсисом і CARS, вказує на стан імуносупресії¹. Тому пацієнтам, чий моноцити засвідчують знижену експресію HLA-DR, може бути корисним введення імуностимуляторів. Цю концепцію оцінювали в пацієнтів з важким сепсисом¹¹, яких лікували філґрастимом (G-CSF). Хоч HLA-DR не вивчали, призначення G-CSF як імуностимулятора не було пов'язане зі змінами в захворюваності або смертності. Хоча може бути також можлива користь від пригнічення прозапальної відповіді, деякі дослідники вважають, що коли протизапальні молекули наявні в надмірній кількості, як це буває при CARS, прозапальний стан вже нейтралізований. Тому терапія, спрямована на прозапальний стан, може викликати шкідливу імуносупресію¹.

Клінічні випробування протизапальної терапії у пацієнтів з важким сепсисом

Оцінювались стратегії, спрямовані на протидію нестримному прозапальному стану який спостерігають при сепсисі. Ці стратегії були націлені на ендотоксин і медіатори, такі як TNF- α , IL-1, PAF і брадикінін. Інші дослідницькі стратегії зосередилися на призначенні кортикостероїдів, пригніченні простагландинів і оксиду азоту, та терапії імуноглобуліном. Вивчали також ефективність гемофільтрації для видалення цитокінів як лікувальний засіб при важкому сепсисі.

Пригнічення ендотоксину

Ендотоксин взаємодіє з клітинами через специфічні оболонкові або розчинні рецептори. Зв'язування ендотоксину з рецепторами, такими як оболонкові рецептори CD14 або рецептори типу "Toll" на моноцитах або макрофагах, викликає виділення численних прозапальних цитокінів (наприклад, TNF- α , IL-1, IL-6) та протизапальних цитокінів (наприклад, IL-10 і IL-12). Мало того, взаємодія посилює експресію молекул адгезії клітин, індукованої NO-синтази, фосфоліпази A₂ та індукованої циклооксигенази.

Таким чином, є міцне теоретичне підґрунтя для призначення антагоністів ендотоксину пацієнтам з важким сепсисом, викликаним грамнегативними бактеріями. Антиендотоксинові стратегії включають введення мишачих моноклональних антитіл (Е-5) і мишачо-людських гібридних моноклональних антитіл (НА-1А) проти ендотоксину. Angus зі співавт.¹² виявили, що, незважаючи на достатній обсяг вибірки і добір пацієнтів, лікування за допомогою Е-5 не поліпшило короткотермінове виживання. Подібно і McCloskey зі співавт.¹³ з'ясували, що лікування з допомогою НА-1А неефективне щодо зниження 14-денної смертності в пацієнтів з бактеріємією і септичним шоком, зумовленим грамнегативними збудниками.

Пригнічення TNF- α

TNF- α є центральним прозапальним цитокіном. Анти-TNF- α стратегії включають введення моноклональних антитіл проти TNF- α і застосування нейтралізуючих розчинних TNF рецепторів^{2,14-16}. Як моноклональні антитіла проти TNF- α , так і Р-55 складова розчинних TNF- α рецепторів (тип 1) не забезпечували статистично значущого поліпшення. Складова Р-75 (тип 2) розчинних TNF рецепторів зумовлювала шкідливі ефекти, як і неспецифічне блокування NO-синтази^{2,17}.

Пригнічення IL-1

IL-1 є ще іншою прозапальною молекулою, що посідає центральне місце у відповіді організму на інфекцію. Для анти-IL-1 підходу випробовували IL-1ra. Постійна внутрішньовенна інфузія упродовж 72-х годин не дала статистично значущого зниження смертності¹⁸.

Кортикостероїди

Кортикостероїди послаблюють запалення через різні процеси. Сюди входять пригнічення індукованої NO-синтази і пригнічення ядерного фактору- κ B (NF- κ B) із зменшенням транскрипції прозапальних цитокінів і посиленням транскрипції IL-1ra¹⁹. Хоч попередні дослідження кортикостероїдів не виявили користі їх застосування^{20,21}, недавнє дослідження Appane зі співавт.²² з участю 300

пацієнтів засвідчило, що у хворих із септичним шоком і відносною наднирничковою недостатністю (визначається як підвищення сироваткового рівня кортизолу < 10 мкг/дл після тесту зі стимуляцією високою дозою адренкортикотропного гормону) відзначається суттєве зменшення ризику смерті після лікування малими дозами гідрокортизону і флюдрокортизону. Ці висліди є обнадійливими, і є сподівання, що вони дістануть підтвердження у більших випробуваннях^{23,24}.

Інші підходи

NF- κ B є ключовим внутрішньоклітинним медіатором, що відповідає за вироблення прозапальних цитокінів^{25,26}. Після стимуляції різних клітинних рецепторів ендотоксином, екзотоксином, TNF- α , IL-1, радикалами кисню, тощо, активується цитоплазматична кіназа, яка відщеплює інгібітор NF- κ B (κ B) від NF- κ B шляхом протеолізу. Після цього NF- κ B переміщується в ядро й уможливорює трансляцію, транскрипцію і продукцію мРНК, націлені на продукцію різних прозапальних цитокінів. І, насамкінець, протизапальні втручання, такі як гемофільтрація, терапія імуноглобулінами, застосування антагоністів рецепторів PAF або антагоністів брадикініну, не засвідчили суттєвої користі або вивчалися лише у невеликих дослідженнях²⁷⁻³⁰.

Зсідання і сепсис

Не підлягає обговоренню, що запалення є головним компонентом сепсису. У 1992 р. Bone зі співавт.³¹ охарактеризували цей запальний компонент як синдром системної запальної відповіді (Systemic inflammatory response syndrome; SIRS). Автори відзначили 2 важливі аспекти: SIRS може спостерігатися в пацієнтів з неінфекційною причиною захворювання, і майбутнє вивчення запальної відповіді на інфекцію може вислітлити додаткові клітинні та імунологічні механізми сепсису. Відтоді додаткові дослідження запалення привели до відкриття важливості зсідання у сепсисі^{7,32-35}.

Події, що призводять до SIRS і в кінцевому висліді до активації каскаду зсідання, можуть бути спричинені численними неінфекційними ураженнями, включаючи термальні ушкодження, панкреатит

і травми³⁶⁻³⁸. Активація зсідання в пацієнтів без інфекції може бути непрямо пов'язана із запаленням через продукцію тромбіну, викид $TNF-\alpha$ і активацію системи комплементу^{39,40}. Коли прозапальна відповідь на неінфекційні ураження є надмірною, то може дійти до активація каскаду коагуляції.

При сепсисі токсини прямо активують зсідання, діючи як хімічні медіатори на ендотелій та моноцити, а також непрямо викликають його активацію через прозапальний каскад. Активація зсідання токсинами відбувається через пряме підвищення регуляції тканинного фактору (TF)³⁵. Після цього TF

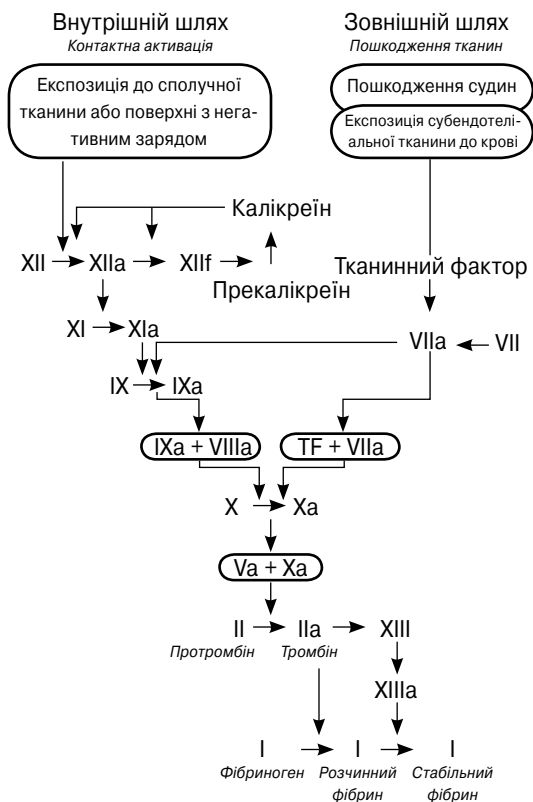


Рисунок 1. Каскад зсідання. Каскад зсідання розділений на дві частини: внутрішню і зовнішню системи. Первинно ініціюється шлях зовнішньої системи, який посилюється внутрішньою системою. Первинним ініціатором зовнішнього каскаду є тканинний фактор, експозиція до якого виникає лише після пошкодження тканин. Кінцевим наслідком каскаду є полімеризація мономерів фібрину у згусток. Адаптовано з^{45,62}.

активує фактор VII зовнішньої системи, що зумовлює утворення тромбіну і фібринового згустка (рис. 1). Вироблення тромбіну посилюється через внутрішню систему, коли фактор VIIa зовнішньої системи активує фактор IX. Тромбін потенціює протромботичний стан, активуючи тромбіном-активованим інгібітором фібринолізу (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TAFI)^{41,42}. Таким чином, тромбін не лише зумовлює утворення згустків, але також інгібує їх видалення. Крім того, активація зсідання при сепсисі може відбуватися непрямо, через активацію контактної системи і виділенням індукторів зсідання $TNF-\alpha$ і інтерлейкінів; такі бактеріальні продукти, як ліпід A (продукт грамнегативних бактерій) і ліпoteйхоїкова кислота (продукт грампозитивних бактерій), можуть спричинити їх викид^{35,43,44}.

Прокоагулянтна активність, індукована сепсисом, загалом важча, ніж та, що спричинена травмою. Протромботичний діатез є системним, оскільки тромбін генерується не тільки ендотелієм, а й циркулюючими активованими моноцитами. Це забезпечує фактично необмежене джерело TF. Генералізована активація зсідання виснажує в організмі запаси природних антитромботичних факторів: білка C, антитромбіну (AT) і інгібітору шляху TF (TF pathway inhibitor; TFPI)^{45,46}. Активовані білок C є сериною протеазою, що пригнічує фактори зсідання Va і VIIIa. AT є глікопротеїном, що інактивує більшість серинових протеаз і тромбін. Крім того, TFPI пригнічує активність комплексу VIIa/TF зовнішньої системи. Інактивуючи ці фактори, природні антитромботичні чинники послаблюють зсідання. Генерація тромбіну також ініціює фібриноліз, переважно через виділення тканинного активатора плазміногену. Як тільки плазмін активувався, він спричиняє розпад фібрину з утворення продуктів розщеплення/деградації фібрину, у тому числі D-димери⁴⁷.

Гострий респіраторний дистрес-синдром (Acute respiratory distress syndrome; ARDS) часто супроводжує важкий сепсис й ілюструє роль протромботичних змін у розвитку органного пошкодження/дисфункції⁴⁸. При ARDS прозапальні цитокіни активують ендотеліоцити, що зумовлює активацію і скупчення нейтрофілів у судинному

руслі легенів. Пошкоджені запальними цитокінами ендотеліоцити й активовані нейтрофіли втрачають здатність регулювати проникність судин і стають протромботичними. Це призводить до збільшення інтерстиціальної води, набряку легенів і відкладення фібрину у просвіті судин і альвеол, що посилює запальну реакцію. Рідина бронхоальвеолярного лаважу при гострих ураженнях легень і ARDS, виявляє підвищений рівень розчинного TF і підвищену експресію TF макрофагами^{49,50}. Рівень інгібітору-1 активатора плазміногену також підвищений у рідині бронхоальвеолярного лаважу у хворих з ARDS⁵¹.

Важкий сепсис не лише поєднується з активацією каскадів як зсідання, так і запалення, але ці дві системи також функціонують за принципом позитивного зворотного зв'язку^{52,53}. Таким чином може утворюватися порочне коло запалення і коагуляції, що потенційно призводить до прогресуючої органної дисфункції і смерті. Отже, система гемостазу є доцільною мішенню для втручання з метою зниження захворюваності і смертності в пацієнтів з важким сепсисом.

Клінічні випродування антитромботичної терапії в пацієнтів з важким сепсисом

Нові уявлення про патофізіологію сепсису включають зсідання і фібриноліз. Fourrier зі співавт.⁵⁴ ідентифікували коагулопатію споживання як потужний предиктор смерті і поліорганної дисфункції в пацієнтів із септичним шоком. У цьому дослідженні смертельність становила 32% в пацієнтів без дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (n = 16) і 77% у пацієнтів з дисемінованим внутрішньосудинним зсіданням (n = 44). Крім того, підвищений вміст D-димерів вказує на субклінічну коагулопатію споживання майже у всіх пацієнтів з важким сепсисом, поруч із зниженим рівнем білку С у > 80% пацієнтів⁵⁵. Таким чином, коагулопатія спостерігається фактично у всіх пацієнтів з важким сепсисом. Найбільш ранньою ознакою коагулопатії споживання при сепсисі є зниження білку С і підвищення D-димерів. У пацієнтів з ще важчою коагулопатією споживання протромбіновий час і частковий тромбoplastиновий час збільшуються,

поруч з зменшенням рівня фібриногену і кількістю тромбоцитів. Фібриноліз також порушується при важкому сепсисі. Таким чином, кінцевим наслідком є прозапальний і протромботичний стан із порушенням фібринолізу. Ця патофізіологічна триада є доцільною мішенню при лікуванні сепсису.

Два підходи є потенційні надійні у пацієнтів з коагулопатією, пов'язаною із сепсисом: (1) призначення TFPI або інгібітору VIIa/TF для блокування TF-опосередкованої активації зовнішньої системи і (2) відновлення ендогенних природних антитромботичних механізмів шляхом введення концентрату AT або активованого білку С. Від усіх цих речовин можна очікувати як антитромботичного, так і проти-запального ефекту.

Рекомбінантний людський TFPI

Після стимуляції бактеріальними продуктами в моноцитах і, можливо, частині ендотеліоцитів збільшується експресія TF^{56,57}. Зовнішній шлях активації є під строю регуляцією TFPI, потужним інгібітором TF. До інших інгібіторів комплексу VIIa/TF належать моноклональні антитіла проти фактору VII та інактивованого фактору VIIa (DEGR-VIIa) — форма фактору VIIa із заблокованим активним центром, що перешкоджає його взаємодії з TF. Крім того, інгібітори з малою молекулярною масою, такі як синтетичний інгібітор протеази нафамостат, також були випробувані на моделях сепсису⁵⁸.

Після успішних доклінічних випробувань, 2-га фаза дослідження TFPI виявила багатообіцяючі дані, які свідчать про можливе поліпшення клінічних наслідків⁵⁹. На жаль, висліді 3-тої фази обширного випробування TFPI у пацієнтів з важким сепсисом, завершене прикінці 2001 р., не засвідчило зменшення смертності при введенні рекомбінантного TFPI⁶⁰.

Рекомбінантний людський AT

AT є інгібітором серинової протеази печінкового походження⁶¹. Він пригнічує багато компонентів внутрішнього, зовнішнього шляхів та кінцевого спільного етапу зсідання (IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, VIIa/TF і калікреїн)^{45,62}. Окрім своїх антитромботичних властивостей, AT зв'язується з гепаранами поверхні ендотеліоцитів, стимулюючи викид з ендотелію

простацикліну — молекули з протизапальними властивостями. У тваринних моделях АТ успішно блокує індуковані ендотоксином акумуляцію лейкоцитів у легенях і зміни проникності судин⁶³. Незважаючи на обнадійливі доклінічні дані, велике ($n = 2314$) клінічне випробування АТ 3 фази в пацієнтів з важким сепсисом не виявило загальної користі⁶⁴. Аналіз підгруп наводить на думку, що пацієнти, які одночасно отримували гепарин, мали більшу схильність до кровотеч, тоді як виявили тенденцію до ліпшого 28-денного виживання у підгрупі, яка гепарину не отримувала, а на 90-й день виживання стає достовірно ліпшим. Це наводить на думку, що, ймовірно, зв'язування природного і введеного лікувального АТ перешкоджало прояву протизапального ефекту рекомбінантного АТ.

Рекомбінантний людський активований білок С

Білок С перетворюється в активовану форму під впливом тромбіну, зв'язаного з тромбомодуліном, — ця реакція полегшується завдяки ендотеліальним рецепторам білка С. У пацієнтів з важким сепсисом конверсія білка С в активовану форму порушена внаслідок дисфункції/пошкодження ендотеліоцитів. Екзогенне введення білка С для підвищення рівня активованого білка С за умови суттєвого пошкодження ендотелію неефективне⁶⁵. Тому треба мати активований білок С, щоб протидіяти протромботичному стану, який індукований сепсисом. Активований білок С також виявив *in vitro* суттєві протизапальні властивості, пов'язані із зниженням вмісту прозапальних цитокінів і зменшенням міграції нейтрофілів до ендотеліальних клітин. Активований білок С також інактивує фактори Va і VIIIa, зменшуючи утворення тромбіну, і, таким чином, непрямо запобігає активації TAFI⁶⁶. Активований білок С також інактивує інгібітор-1 активатора плазміногену шляхом утворення з ним комплексу⁶⁷. В експерименті рекомбінантний людський активований білок С також пригнічував апоптоз ендотеліальних клітин⁶⁸. Отже, ця молекула засвідчила багато корисних характеристик, які потенційно можуть мати клінічне застосування в пацієнтів з важким сепсисом і септичним шоком.

На підставі обнадійливих вислідів випробувань рекомбінантного людського активованого білка С 2 фази (дротрекоджину α [активованого]) було проведено міжнародне випробування 3 фази активованого білка С⁶⁹. У це рандомізоване, подвійно сліпе, плацебо-контрольоване багаточентрове випробування включали пацієнтів з важким сепсисом. Більшість пацієнтів перебували на механічній вентиляції і потребували введення вазопресорів. Дротрекоджин α (активований) у дозі 24 мг/кг/год. вводили упродовж загалом 96 годин. Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності була 28-денна смертність, зумовлена усіма причинами.

Це випробування було припинено під час другого проміжного аналізу незалежною радою моніторингу даних і безпеки внаслідок надзвичайно переконливої ефективності, яка відповідала наперед визначеним вказівкам зупинки випробування. На той час у дослідження було включено 1728 пацієнтів. Відзначено зниження на 6,1% абсолютного ризику смерті і на 19,4% — відносного, що асоціювалось із введенням дротрекоджину α (активованого) ($P = 0,005$)⁶⁹. Ефект лікування виявлено насамперед у третьому і четвертому квартилях APACHE II, де було засвідчено абсолютне зниження ризику смерті на 13,0% і відносного — на 29,0%⁷⁰.

Відзначено статистично не значуще підвищення частоти випадків важких кровотеч у групі дротрекоджину α (активованого) ($P = 0,06$), тому треба сподіватися підвищеного ризику важких кровотеч при застосуванні цього ліку. Кровотечі траплялися насамперед під час інфузії ліку і були пов'язані з процедурою. Незважаючи на підвищений ризик кровотечі, для популяції в цілому, незалежно від взаємозв'язків підвищеного ризику кровотечі і користі від зниженої смертності, засвідчено добрий профіль відношення користь/ризик, пов'язаний із призначенням дротрекоджину α (активованого)^{69,71}.

Дані випробування 3 фази вказують, що вдається врятувати одне додаткове життя на кожних 16 пацієнтів, лікованих дротрекоджином α (активованим) і одне додаткове життя на кожних 8 пацієнтів, які належали до третього і четвертого квартилів при оцінці за APACHE II (Eli Lilly, дані у

картотеці)⁷⁰. Фактично можна порівняти дротрекоджин α (активований) з терапією тканинним активатором плазміногену при гострому інфаркті міокарда⁷². Обидва лікувальні підходи рятують життя. Ці методи пов'язані з можливістю серйозних кровотеч, у тому числі внутрішньочерепних. Застосування обох ліків пов'язане з суттєвими коштами. В обох випадках, при правильній догляді за пацієнтом та влучним обдуманням клінічного становища, користь із застосуванням цих ліків має перевагу над ризиком кровотечі і коштами лікування.

Випробування антитромботичної терапії з позитивними і негативними вислідами

Нині не вповні в'яснено чому лікування дротрекоджином α (активованим) є успішним, а при використанні TFPI або АТ невдалим. Ця різниця може бути пов'язана з особливостями дизайну випробувань, різниці у дозуванні, або, що вірогідніше, притаманними відмінностями антикоагулянтних і протизапальних властивостей цих молекул.

Висновок

Протягом останнього десятиріччя досягнуто суттєвого поступу в розумінні патофізіології важкого сепсису. Крім того, рандомізовані клінічні випробування заходів при лікуванні критично важких хворих, таких як вентиляція з малим дихальним об'ємом і контроль рівня глюкози, виявили що вони знижують смертність ефективніше, ніж традиційна терапія^{73,74}. Поступ у підтримуючому лікуванні не супроводжувався паралельним успіхом антисептичних втручань. Багато випробувань препаратів націлених лише на запальний каскад не дали зниження 28-денної смертності зумовленої всіма причинами. З урахуванням того, що притаманна імунна система є тісно пов'язана із каскадом зсідання, антитромботичний підхід нині являється як дуже надійна форма антисептичної терапії для поліпшення виживання хворих.

Література

1. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* **1996**; 24:1125–8.
2. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic Shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* **1996**; 334:1697–702.
3. Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med* **2001**; 29:S21–7.
4. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in Sepsis pathogenesis. *Crit Care Med* **2001**; 29:S28–34.
5. Vallet B, Wiel E. Endothelial cell dysfunction and coagulation. *Crit Care Med* **2001**; 29:S36–41.
6. Meijers JC, Bouma BN. New concepts in activation of the clotting cascade in sepsis. *Sepsis* **1999**; 3:87–91.
7. Kidokoro A, Iba T, Fukunaga M, et al. Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. *Shock* **1996**; 5:223–8.
8. Burdon D, Tiedje T, Pfeffer K, et al. The role of tumor necrosis factor in the development of multiple organ failure in a murine model. *Crit Care Med* **2000**; 28:1962–7.
9. Murphey ED, Traber DL. Pretreatment with tumor necrosis factor- α attenuates arterial hypotension and mortality induced by endotoxin in pigs. *Crit Care Med* **2000**; 28:2015–21.
10. Mancilla J, Garcia P, Dinarello CA. The interleukin-1 receptor antagonist can either reduce or enhance the lethality of *Klebsiella pneumoniae* Sepsis in newborn rats. *Infect Immun* **1993**; 61:926–32.
11. Wunderink R, Leeper K Jr, Schein R, et al. Filgrastim in patients with pneumonia and severe Sepsis or septic shock. *Chest* **2001**; 119:523–9.
12. Angus DC, Birmingham MC, Balk RA, et al. E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in gram-negative sepsis: a randomized controlled trial. E5 Study Investigators. *JAMA* **2000**; 283:1723–30.
13. McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, et al. Treatment of septic Shock with human monoclonal antibody HA-1A: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CHES Trial Study Group. *Ann Intern Med* **1994**; 121:1–5.
14. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with Sepsis syndrome: a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA* **1995**; 273:934–41.
15. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet* **1998**; 351:929–33.
16. Abraham E, Glauser MP, Butler T, et al. p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe Sepsis and septic shock: a randomized controlled multicenter trial. Ro 45-2081 Study Group. *JAMA* **1997**; 277:1531–8.
17. Grover R, Lopez A, Lorente A, et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival

- in patients with septic Shock [abstract 1]. *Crit Care Med* **1999**; 27:A33.
18. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* **1997**; 25: 1115–24.
 19. Carlet J. From mega to more reasonable doses of corticosteroids: a decade to recreate hope. *Crit Care Med* **1999**; 27:672–4.
 20. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: a prospective, controlled study. *N Engl J Med* **1984**; 311:1137–43.
 21. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med* **1987**; 317:659–65.
 22. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* **2002**; 288:862–71.
 23. Opal SM. Corticosteroids for patients with septic shock. *JAMA* **2003**; 289:41–2.
 24. Zijlstra JG, van der Horst IC, Tulleken JE, et al. Corticosteroids for patients with septic shock. *JAMA* **2003**; 289:42–4.
 25. Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* **1996**; 14:649–83.
 26. Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T, et al. Role of NFkappaB in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* **1997**; 100:972–85.
 27. Dhainaut JF, Tenailon A, Hemmer M, et al. Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. BN 52021 Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* **1998**; 26:1963–71.
 28. Kox WJ, Volk T, Kox SN, et al. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* **2000**; 26(Suppl 1): S124–8.
 29. Dominioni L, Bianchi V, Imperatori A, et al. High-dose intravenous IgG for treatment of severe surgical infections. *Dig Surg* **1996**; 13:430–4.
 30. Rogiers P. Hemofiltration treatment for sepsis: is it time for controlled trials? *Kidney Int Suppl* **1999**; 72:S99–103.
 31. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for Sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* **1992**; 101: 1644–55.
 32. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with Sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* **1998**; 24:33–44.
 33. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, et al. Time course of hemostatic abnormalities in Sepsis and its relation to outcome. *Chest* **1993**; 103: 1536–42.
 34. Carvalho AC, Freeman NJ. How coagulation defects alter outcome in sepsis: survival may depend on reversing procoagulant conditions. *J Crit Illn* **1994**; 9:51–75.
 35. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood* **2000**; 96:2329–37.
 36. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... *Crit Care Med* **1997**; 25:372–4.
 37. Dhainaut JF, Vallet B. Combined procoagulant and innate immune responses to infection: toward more potent drugs in septic patients. *Crit Care Med* **2001**; 29:205–7.
 38. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* **1997**; 112:235–43.
 39. Esmon CT. The endothelial cell protein C receptor. *Thromb Haemost* **2000**; 83:639–43.
 40. Esmon CT. Does inflammation contribute to thrombotic events? *Haemostasis* **2000**; 30(Suppl 2):34–40.
 41. Levi M, Ten Cate H, van der Poll T, et al. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* **1993**; 270:975–9.
 42. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* **1999**; 340:1555–64.
 43. Hoffman M, Cooper ST. Thrombin enhances monocyte secretion of tumor necrosis factor and interleukin-1 beta by two distinct mechanisms. *Blood Cells Mol Dis* **1995**; 21:156–67.
 44. Bone RC. The Sepsis syndrome: definition and general approach to management. *Clin Chest Med* **1996**; 17:175–81.
 45. Goyette RE. Hematology: a comprehensive guide to the diagnosis and treatment of blood disorders. Los Angeles: PMIC, **1997**.
 46. Iversen N, Strekerud FG, Abildgaard U. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in disseminated intravascular coagulation: low levels of the activated factor X-TFPI complex. *Blood Coagul Fibrinolysis* **2000**; 11:591–8.
 47. Esmon CT. The protein C pathway. *Crit Care Med* **2000**; 28:S44–8.
 48. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* **2002**; 30:2450–6.
 49. Compeau CG, Ma J, DeCampos KN, et al. In situ ischemia and hypoxia enhance alveolar macrophage tissue factor expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* **1994**; 11:446–55.
 50. Welty-Wolf KE, Carraway MS, Idell S, et al. Tissue factor in experimental acute lung injury. *Semin Hematol* **2001**; 38:35–8.
 51. Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* **2000**; 22:401–4.
 52. Opal SM. Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response. *Crit Care Med* **2000**; 28: S77–80.
 53. Opal SM, Thijs LG, Cavallion JM, et al. Roundtable I: relationships between coagulation and inflammatory responses. *Crit Care Med* **2000**; 28:S81–2.
 54. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* **1992**; 101:816–23.

55. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, et al. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* **2001**; 120: 915–22.
56. Hack CE. Tissue factor pathway of coagulation in sepsis. *Crit Care Med* **2000**; 28:S25–30.
57. Abraham E. Tissue factor inhibition and clinical trial results of tissue factor pathway inhibitor in sepsis. *Crit Care Med* **2000**; 28:S31–3.
58. Uchiba M, Okajima K, Murakami K, et al. Effect of nafamostat mesilate on pulmonary vascular injury induced by lipopolysaccharide in rats. *Am J Respir Crit Care Med* **1997**; 155:711–8.
59. Abraham E, Reinhart K, Svoboda P, et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med* **2001**; 29:2081–9.
60. Chiron Corporation. Press release: Chiron announces results of phase III study of tifacogin in severe sepsis. Available at: <http://www.chiron.com/investors/news/index.htm>. Accessed 21 January **2003**.
61. Opal SM, Thijs LG. New potential therapeutic modalities: antithrombin III. *Sepsis* **1999**; 3:153–9.
62. Bock SC. Antithrombin III and heparin cofactor II. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, **2001**.
63. Uchiba M, Okajima K, Murakami K, et al. Attenuation of endotoxin-induced pulmonary vascular injury by antithrombin III. *Am J Physiol* **1996**; 270:L921–30.
64. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* **2001**; 286:1869–78.
65. Faust SN, Levin M, Harrison OB, et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* **2001**; 345:408–16.
66. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood* **1996**; 88:2093–100.
67. de Fouw NJ, van Hinsbergh VW, de Jong YF, et al. The interaction of activated protein C and thrombin with the plasminogen activator inhibitor released from human endothelial cells. *Thromb Haemost* **1987**; 57:176–82.
68. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, et al. Gene expression profile of antithrombotic protein c defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* **2001**; 276:11199–203.
69. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* **2001**; 344:699–709.
70. Ely EW, Laterre P-F, Angus DC, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* **2003**; 31:12–9.
71. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C rhAPC), Xigris, BLA 125029/0. FDA briefing information. US Food and Drug Administration. Available at: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3797b1_01_Sponsor.htm. Accessed 21 January **2003**.
72. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* **1993**; 329:1615–22.
73. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **2000**; 342:1301–8.
74. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* **2001**; 345:1359–67.

SUMMARY

Inflammation and Coagulation: Implications for the Septic Patient

**R. P. Dellinger
Camden, NJ**

JUMANA. 2005; 50(2/154): 21-29

Sepsis with acute organ dysfunction (severe sepsis) is common, frequently fatal, and associated with a significant national health/economic burden. In addition to standard care, investigators have focused on interrupting the inflammatory and anti-inflammatory cascade associated with this disease. Unfortunately, despite promising preclinical results, interventions directed at the inflammatory elements have not reduced the morbidity and mortality associated with this disease. Inflammation and coagulation are tightly linked. In fact, sepsis-associated coagulopathy is almost universal in patients with severe sepsis. Preclinical observations indicate that antithrombotic-targeted therapy has the potential to reduce morbidity and mortality in patients with this disease. Treatment with recombinant human activated protein C (drotrecogin α [activated]) was the first antithrombotic-targeted therapy to significantly reduce 28-day all-cause mortality in patients with severe sepsis. The pathophysiological and clinical significance of this evidence and the relationship of coagulation to inflammation are discussed, as are positive and negative results of clinical trials of antithrombotic therapy.

**Translated and published with the permission of
Clinical Infectious Diseases.
Copyright © 2003, Infectious Diseases Society
of America.**

Резистентність до антимікробних препаратів:** “Щось провіщувати дуже тяжко, особливо коли йдеться про майбутність”***

Еволюція бактерій з набуванням резистентності до антимікробних ліків, включаючи полімедикаментозну резистентність, неминуча, оскільки вона є окремою характеристикою загальної еволюції бактерії, якої неможливо уникнути. Тому єдине, що можна зробити в цій ситуації, це сповільнити появу та подальше поширення резистентних бактерій або резистентних генів. Резистентність бактерій до антимікробних ліків може бути наслідком мутації господарських структурних чи регуляторних генів. Ще одним, альтернативним шляхом є можливість появи резистентності шляхом горизонтального набування чужої генетичної інформації. Ці два феномени себе не виключають і можуть поєднуватися при появі та ефективнішої поширення резистентності. У цьому огляді буде обговорено найближче майбутнє взаємовідношень антимікробних ліків і бактерій.

За останні 60 років бактерії, особливо патогенні для людини, почали еволюціонувати в напрямку набування резистентності до антимікробних ліків. Ця еволюція має два ключових етапи: поява та поширення резистентності.

Люди не можуть вплинути на появу резистентності, оскільки вона з'являється випадково і є окремою характеристикою бактеріальної еволюції. Поява може бути наслідком мутації господарських структурних чи регуляторних генів або ж наслідком набування чужої генетичної інформації. Проте для сповільнення дальшого поширення резистентності можна зробити багато. Дисемінація може виникнути на рівні бактерії (клональне поширення), репліконів (плазмідні епідемії) чи генів (транспозони). Ці три рівні дисемінації, які співіснують у природі, є не тільки інфекційним, а й експоненційним процесом, оскільки всі вони асоціюються з подвоєнням ДНК. Клональна дисемінація асоціюється з реплікацією хромосоми, плазмідна кон'югація — з реплікаційним перенесенням, а генна міграція — з реплікаційною транспозицією¹. Неодноразово було засвідчено, що поширення резистентності поєднується з застосуванням антимікробних ліків², що саме собою

дає підставу підкреслити важливість розсудливого застосування цих ліків. Спостереження вказують, що для резистентності є характерна повільна зворотність^{3,4}.

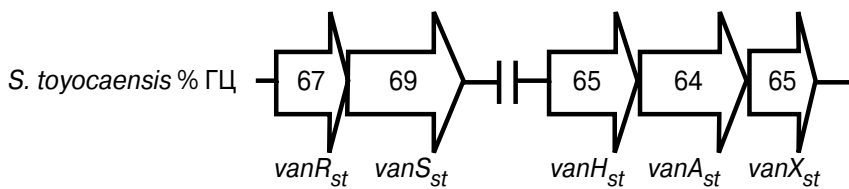
Тому спроби передбачити майбутні взаємовідношення між антимікробними ліками та бактеріями є концептуально вимогливі, проте потенційно корисні. Для зручності приклади будуть наведені переважно з праць, виконаних у лабораторії автора, хоча в літературі можна знайти багато інших прикладів.

Клінічно значущі передбалені типи резистентності наведено в таблиці. Хоч про них раніше не повідомляли, вони можуть існувати у природі; їхня імовірна відсутність, принаймні деяких із них, є радше несподівана. Наприклад, стрептококи, включаючи пневмококи та стрептококи груп А, С та G, можуть легко набувати *in vitro* кон'югаційні плазмиди від ентерококів, стійко їх утримувати та фенотипічно проявляти⁵. Тому дуже несподіваним є те, що гени, які часто виявляють у плазмідах в останньому роді бактерій (такі як *bla* для утворення пеніцилінази та *aacB-aph2*² для резистентності до майже всіх комерційно доступних аміноглікозидів), досі не з'явилися у стрептококів. Становище ще дивніше у випадку *Listeria spp.*, які залишаються чутливими до більшості антимікробних ліків, хоч вони можуть набути плазмід як від ентерококів, так і від стафілококів⁶. Проте облігатне внутрішньоклітинне

* Institut Pasteur, Paris, France

** Emerg Infect Dis. 2005; 11(10): 1503-1506

*** Цит. за Нільсом Бором



Відсоток ак ідентичності 32 21 55 63 63

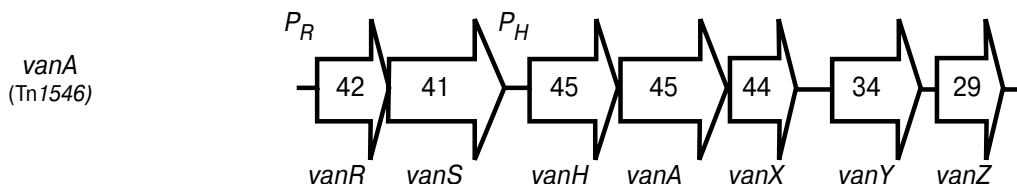


Рисунок 1. Порівняння *van*-кластера гена від мікроба-виробника глікопептидів *Streptomyces toyocaensis*³² та *vanA*-оперону³³ від грампозитивних коків. Відкриті стрілки представляють кодуючі послідовності та вказують напрямок транскрипції. Вміст гуанозин плюс цитозин (% ГЦ) вказаний у стрілці. Відсоток амінокислотної (ак) ідентичності між визначеними білками вказаний під стрілками.

Таблиця. Передбачувані типи резистентності

Мікроорганізм	Фенотип або механізм резистентності
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Пеніциліназа, гентаміцин, глікопептиди
<i>Streptococcus</i> групи A, C, G	Пеніциліни
<i>Listeria monocytogenes</i>	Пеніциліни, гентаміцин
<i>Legionella pneumophila</i>	Макроліди, фторхінолони
<i>Salmonella enterica</i> серовар <i>typhi</i>	Цефалоспорини III покоління
<i>Haemophilus influenzae</i>	Цефалоспорини III покоління
<i>Neisseria meningitidis</i>	Цефалоспорини III покоління
<i>Brucella spp.</i>	Тетрацикліни, рифампін, стрептоміцин
<i>Clostridium difficile</i>	Глікопептиди
<i>C. perfringens</i>	Пеніциліназа
<i>Chlamydia spp.</i>	Тетрацикліни

існування *Chlamydia spp.*, імовірно, захищає їх від контакту з чужим ДНК та відповідає за утримування їхньої чутливості до антибіотиків.

Як передбачити резистентності

Для цього слід відрізнити “природні” антимікробні ліки (наприклад, канаміцин), які утворюють мікроорганізми довкілля, від напівсинтетичних (наприклад, амікацин) та цілком синтетичних речовин (наприклад, фторхінолони), які продукують, принаймні частково, люди. Мікроорганізми, які утворюють природні антибіотики, мусять захищати себе від продуктів їх власного вторинного метаболізму. Для забезпечення свого виживання ці організми виробили механізми самозахисту, подібні до тих, яких виявляють резистентні патогени людини⁷. Таке спостереження привело до появи ідеї, що власне бактерії-виробники є джерелом деяких резистентних генів⁸. Тому дослідження резистентності у штамів, які використовують для промислового виробництва антибіотиків, можуть забезпечити чітке передбачення механізмів, яких пізніше виявлять у патогенних бактерій людини. Наприклад, дослідження мікробів-виробників глікопептидних антибіотиків дало змогу пояснити (задовго до його реальної появи) механізм, яким ентерококи та віднедавна стафілококи могли б ставати резистентними до цих ліків (рисунк 1).

Як вже було сказано, бактерії стають резистентними до антимікробних ліків після горизонтального передавання ДНК або після мутації. Отже, можна теж передбачити, що бактерії будуть передавати чутливим видам резистентні детермінанти, вже відомі в інших бактеріальних родів; наприклад, недавно засвідчено набування глікопептидної резистентності бактеріями *Staphylococcus aureus* від *Enterococcus spp*⁹. Проте такий прогноз має певні обмеження, оскільки стосується лише вже в'яснених механізмів. Крім утворення антимікробних речовин, коменсальні бактерії ссавців, особливо в кишківнику, також мають сукупність первинних резистентних генів. Коли інфекції лікуються антибіотиками, то всі бактерії хазяїна є заторкнені, включаючи коменсальну мікрофлору. Це може довести до вибору резистентних коменсалів, осо-

бливо в дітей, яким надто часто призначають доусні антибіотики. Велика кількість таких резидентних бактерій наявна у травному каналі, де часто вони перебувають у короткочасному, проте тісному контакті з екзогенними мікроорганізмами, які перебувають на різних стадіях розвитку, включно стадії компетентії. Такі обставини сприяють передаванню генів шляхом трансформації або шляхом кон'югації. Додавання антимікробних речовин у їжу тварин також призводить до селекції пулу резистентних генів, які можуть передаватися до коменсальної мікрофлори у травному каналі людини, і кінець кінцем до патогенів людини, навіть коли вибіркоковий натиск відсутній¹⁰.

У разі мутацій прогнозові сприяють два види експериментальних підходів: *in vivo* з цілими бактеріями або *in vitro* з використанням ДНК. Мутації, які призводять до резистентності, можна отримати прискореним способом при застосуванні гіпермутаторів, тобто бактерій з дефектами ДНК-відновлювальної системи¹¹. Мутації також накопичуються при використанні постійних, безперервних культур, особливо в хемостатах під відповідним вибіркоковим натиском. Подібну поліпшену частоту еволюції можна отримати шляхом (насиченого) ДНК-мутагенезу, після якого відбувається трансформація підхожого хазяїна. Наприклад, цю техніку успішно використали для вивчення діапазону варіацій генів пеніцилінази, які генерують β-лактамази розширеного спектра¹².

Механізми резистентності

Модуляція експресії гена

Крім розвитку мутацій у мішеневих структурних генах на яких дані ліки скеровані, бактерія може стати резистентною після мутаційних подій які торкаються експресії генів, таких як промотори¹³, регуляторних модулів, таких як 2-компонентні регуляторні системи¹⁴, або висхідне позиціонування від даного гена мобільного^{15,16} або стійкого¹⁷ промотора. Збільшена експресія генетичної інформації також може бути спричинена змінами у трансляційній атенуації¹⁸. Регіони ДНК, залучені в регуляцію генів, не завжди розміщені поблизу прицільного гена. Цей факт ускладнює пошук регуляторних мутацій та уне-

можливіє визначення резистентності спричиненої таким механізмом генотипними техніками¹⁹.

Поширення шляхом трансформації

Поширення шляхом трансформації імовірніше в бактеріальних видів, які мають здатність до спонтанної трансформації, таких як *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* та *Neisseria spp.* Ці бактерії легко набувають, інтегрують та експресують ділянки ДНК. Оскільки останні можуть включати частини чужих хромосом, то цей процес робить хромосомні мутації інфекційні²⁰.

Комбінація механізмів

Унаслідок підвищеної активності або розширеного спектра деяких класів ліків (наприклад, β-лактамі антибіотики або фторхінолони) або місцевої терапії (наприклад, надзвичайно високі концентрації у кишківнику після доусного призначення глікопептидів, які не проходять через гемато-інтестинальний бар'єр) бактерії "потребують" комбінованих механізмів, які забезпечують резистентність до того самого класу молекул. Цей процес необхідний для досягнення резистентності високого ступеня²¹ або розширення діапазону речовин, які діють шляхом одного механізму²². Прикладом є β-лактамі антибіотики та грамотришні бактерії. β-лактамі антибіотики розширеного спектра дії є точкові мутанти "старих" пеніциліназ²³. Узагалі біологічною ціною, яку платять за збільшення кількості субстратів цього ензиму, є гіперчутливість до інгібіторів β-лактамази. Проте в певних ентеробактерій є пеніциліназний ген на маленькій багаточисленній плазміді, що призводить до продукування великої кількості ензиму і забезпечує резистентність до інгібіторів β-лактамази шляхом

трапінгу (пастки)²⁴. Кінцевим результатом такого комбінаційного підходу є утворення грамотришних бактерій, резистентних до всіх β-лактамічних ліків, за винятком карбапенемів та цефаміцину, які не є субстратами цих ензимів.

Зростання частоти двох механізмів резистентності

Непроникність

Жоден антибіотик не є активним проти всіх бактерій. Фактично притаманна (природна) резистентність бактерій, яку краще назвати нечутливістю, визначає спектр активності ліків тому що звичайно даний антибіотик не проникає в клітину. Проте мікроорганізми можуть стати резистентними до майже всіх класів ліків, включаючи ті, які діють на поверхні бактерії (наприклад, β-лактамі антибіотики, бацитрацин), шляхом непроникності. Така резистентність може виявитись через два відмінні механізми: пасивний (зміна білків зовнішньої оболонки (поринів), що знижує швидкість проникнення антибіотиків у бактерію шляхом зменшення величини пори)²⁵, та активний (надмірна експресія природної ефлюксної помпи, яка виводить антибіотик назовні клітини після регуляторної мутації)²⁶.

Трапінг (пастка)

Механізм трапінгу, уже згадуваний у разі резистентності до β-лактамічних препаратів під дією комбінацій бета-лактамаз, дозволяє титрування ліку, як альтернативу непроникності, для зниження внутрішньоклітинної концентрації антибіотика. Цей механізм також діє проти аміноглікозидів у бактерій, які продукують у надмірній кількості ензим, що діє на ліки, які вони не можуть інактивувати внаслідок

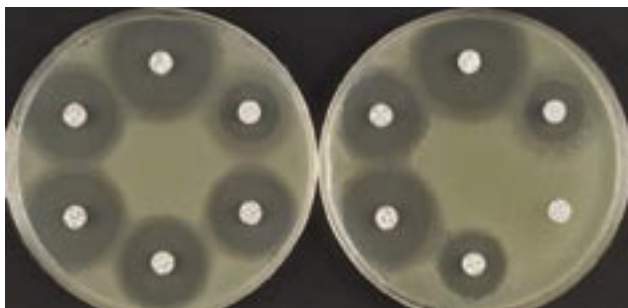


Рисунок 2. Дисковий тест чутливості *Escherichia coli* VM694 (зліва) та штаму VM694, який набув плазмід pAT346, що забезпечує резистентність до тобраміцину шляхом трапінгу (справа)²⁷.

відсутності місця модифікації (рисунок 2)^{27,28}. Цей механізм також запропоновано, щоб пояснити резистентність низького ступеня до глікопептидів у стафілококів, завдяки надмірним утворенням “мішеневих” місць на зовнішній поверхні пептидоглікану. Отже, антибіотик не досягає важливих “мішеневих” місць на зовнішній поверхні цитоплазматичної оболонки²⁹.

Передбачення на генетичному рівні

Гени грампозитивних коків можуть передаватися шляхом кон'югації (плазмідами чи транспозонами) не тільки серед цих мікроорганізмів, але й також до грамнегативних бактерій³⁰. Зворотна ситуація неможлива внаслідок обмежень експресії гетерологічних генів. Тому впевнено можна передбачити подальше розповсюдження пулу резистентних генів від грампозитивних до грамнегативних коків.

Ми тривалий час вважали, що: “все, що існує у Всесвіті, є вислідом випадку та необхідності” (Демокрит, 460–370 до н. е.). Це також є істиною щодо резистентності до антимікробних ліків. На превеликий жаль, з багатьох причин надзвичайно важко “мислити” як бактерія. Іншими словами, передбачення появи антимікробної резистентності до класу ліків шляхом визначення точного молекулярного механізму майже неможливе (наприклад, глікопептидна резистентність ентерококів або плазмідна резистентність фторхінолонів). Ми також не можемо вгадати, який серед усіх потенційних механізмів резистентності³¹ з'явиться першим у природних умовах. Проте на підставі розуміння за останні десятиліття фізіології (генетики та біохімії) бактеріальної резистентності було зроблено разючий поступ у *in vitro* техніках визначення та пояснення резистентності. Такий поступ повинен далі допомогти сповільнити другий крок резистентності — поширення.

Подяка. Дякую Нільсу Бору за фразу в заголовку статті, В. Лонкл-Прово — за моральне заохочення до написання цієї статті та М. Г. Саер — за забезпечення лабораторних можливостей.

Цю статтю присвячую пам'яті мого колеги та товариша Моріс Гофнунґ.

Література

1. Courvalin P, Trieu-Cuot P. Minimizing potential resistance: the molecular view. *Clin Infect Dis*. 2001;33: S138–46.
2. Seppala H, Klaukka T, Lehtonen R, Nenonen E, Huovinen P. Outpatient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group A streptococci. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1378–85.
3. Andersson DI. Persistence of antibiotic resistant bacteria. *Curr Opin Microbiol*. 2003;6:452–6.
4. Chiew YF, Yeo SF, Hall LM, Livermore DM. Can susceptibility to an antimicrobial be restored by halting its use? The case of streptomycin versus *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41:247–51.
5. Macrina FL, Archer GL. Conjugation and broad host range plasmids in streptococci and staphylococci. In: Clewell DB, editor. *Bacterial conjugation*. New York, London: Plenum Press; 1993. p. 313–29.
6. Charpentier E, Courvalin P. Antibiotic resistance in *Listeria* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43: 2103–8.
7. Mazodier P, Davies J. Gene transfer between distantly related bacteria. *Annu Rev Genet*. 1991;25:147–74.
8. Walker MS, Walker JB. Streptomycin biosynthesis and metabolism. *J Biol Chem*. 1970;245:6683–9.
9. Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, Clark NC, McDougal LK, Flannagan SE, et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science*. 2003;302:1569–71.
10. Moubareck C, Bourgeois N, Courvalin P, Doucet-Populaire F. Multiple antibiotic resistance gene transfer from animal to human enterococci in the digestive tract of gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2993–6.
11. Taddei F, Matic I, Godelle B, Radman M. To be a mutator, or how pathogenic and commensal bacteria can evolve rapidly. *Trends Microbiol*. 1997;5:427–8.
12. Petrosino J, Cantu III C, Palzkill T. □-Lactamases: protein evolution in real time. *Trends Microbiol* 1998;6:323–7.
13. Chen ST, Clowes RC. Variations between the nucleotide sequences of Tn1, Tn2, and Tn3 and expression of □-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. *J Bacteriol*. 1987;169:913–6.
14. Baptista M., Depardieu F, Reynolds P, Courvalin P, Arthur M. Mutations leading to increased levels of resistance to glycopeptide antibiotics in VanB-type enterococci. *Mol Microbiol*. 1997;25:93–105.
15. Goussard S, Sougakoff W, Mabilat C, Bauernfeind A, Courvalin P. An IS1-like element is responsible for high-level synthesis of extended-spectrum β-lactamase TEM-6 in *Enterobacteriaceae*. *J Gen Microbiol*. 1991; 137:2681–7.
16. Rudant E, Courvalin P, Lambert T. Characterization of IS18, an element capable of activating the silent *aac(6)-Ij* gene of *Acinetobacter* sp. 13 strain BM2716 by transposition. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42:2759–61.
17. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Activation of the cryptic *aac(6)-Ij* aminoglycoside resistance gene of *Salmonella* by a chromosomal deletion generating a transcriptional fusion. *J Bacteriol*. 1999,181:6650–5.
18. Leclercq R, Courvalin P. Resistance to macrolides and related antibiotics in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2727–34.

19. Courvalin P. Genotypic approach to the study of bacterial resistance to antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:1019–23.
20. Ferrandiz MJ, Fenoll A, Liñares J, de la Campa AG. Horizontal transfer of *parC* and *gyrA* in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:840–7.
21. Arthur M, Courvalin P. Contribution of two different mechanisms to erythromycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986;30:694–700.
22. Ferretti JJ, Gilmore KS, Courvalin P. Nucleotide sequence analysis of the bifunctional 6'-aminoglycoside acetyltransferase, 2''-aminoglycoside phosphotransferase determinant from *Streptococcus faecalis*: identification and cloning of gene regions specifying the two activities. *J Bacteriol.* 1986;167:631–8.
23. Sougakoff W, Goussard S, Gerbaud G, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to third-generation cephalosporins caused by point mutations in TEM-type penicillinase genes. *Rev Infect Dis.* 1988;10:879–84.
24. Mabilat C, Courvalin P. Development of "oligotyping" for characterization and molecular epidemiology of TEM β -lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990; 34: 2210–6.
25. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003; 67:593–656.
26. Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. *Drugs.* 2004;64:159–204.
27. Ménard R, Molinas C, Arthur M, Duval J, Courvalin P, Leclercq R. Overproduction of 3'-aminoglycoside phosphotransferase type I confers resistance to tobramycin in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:78–83.
28. Magnet S, Smith TA, Zheng R, Nordmann P, Blanchard JS. Aminoglycoside resistance resulting from tight drug binding to an altered aminoglycoside acetyltransferase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1577–83.
29. Srinivasan A, Dick JD, Perl TM. Vancomycin resistance in staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:430–8.
30. Courvalin P. Transfer of antibiotic resistance genes between gram-positive and gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38:1447–51.
31. Quintiliani Jr R, Sahm D, Courvalin P. Mechanisms of resistance to antimicrobial agents. In Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed. Washington: *American Society for Microbiology*; 1998. p. 1505–25.
32. Pootoolal J, Thomas MG, Marshall CG, Neu JM, Hubbard BK, Walsh CT, et al. Assembling the glycopeptide antibiotic scaffold: the biosynthesis of A47934 from *Streptomyces toyocaensis* NRRL15009. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:8962–7.
33. Arthur M, Molinas C, Depardieu F, Courvalin P. Characterization of Tn1546, a Tn3-related transposon conferring glycopeptide resistance by synthesis of depsipeptide peptidoglycan precursors in *Enterococcus faecium* BM4147. *J Bacteriol.* 1993;175:117–27.

SUMMARY

Antimicrobial Drug Resistance: "Prediction Is Very Difficult, Especially about the Future"

**P. Courvalin
Paris, France**

JUMANA. 2005; 50(2/154): 30-35

Over the last 60 years bacteria, particularly those pathogenic for humans, have evolved toward antimicrobial drug resistance. Evolution of bacteria towards drug resistance, including multidrug resistance, is unavoidable because it represents a particular aspect of the general evolution of bacteria that is unstoppable. The only means of dealing with this situation is to delay the emergence and subsequent dissemination of resistant bacteria or resistance genes.

The spread of resistance has repeatedly been shown to be associated with antimicrobial drug use, which stresses the importance of the prudent use of these drugs. This notion is reinforced by the observation that resistance is slowly reversible. Therefore, attempting to predict the future of the relationship between antimicrobial drugs and bacteria is conceptually challenging and potentially useful.

Resistance to antimicrobial drugs in bacteria can result from mutations in housekeeping, structural or regulatory genes. Alternatively, it can also result from the horizontal acquisition of foreign genetic information. The 2 phenomena are not mutually exclusive and can be associated in the emergence and more efficient spread of resistance. This review discusses the predictable future of the relationship between antimicrobial drugs and bacteria.

Потенційна роль інфекції у хронічних запальних захворювань**

Погано контрольована імунна і запальна відповідь організму на інфекцію
може бути підставою різноманітних хронічних захворювань

Автоімунні і хронічні запальні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, запальні захворювання кишківника, цукровий діабет і розсіяний склероз спричиняють суттєву захворюваність і ранню смертність. Хоча патологія, яка лежить в основі цих захворювань, багато в чому зрозуміла, однак чинники, які запускають захворювання, залишаються невідомими. Тому лікування, як звичайно, спрямоване на наслідки, а не на основну причину захворювання.

Протягом останніх кількох десятиліть з'ясовано, що кілька захворювань, які пов'язували з дуже різними причинами, є насправді наслідком інфекцій. Наприклад, нині відомо, що у багатьох випадках пептичні виразки є наслідком інфекції *Helicobacter pylori*, кілька форм раку є наслідком вірусних (Т-лімфотропний вірус людини I і вірус герпесу людини 8) або бактеріальних (*H. pylori*) інфекцій, артрит Лайма зумовлений інфекцією *Borrelia burgdorferi*. Мало того, декілька запальні захворювання є постінфекційними розладами, у тому числі постстрептококові синдроми, ревматизм і гострий гломерулонефрит, а також HLA-B27-асоційовані артрити, які розвиваються після різних бактеріальних інфекцій. Якщо ці приклади взяти до уваги, то природно припустити, що погано контрольована імунна і запальна відповідь організму на інфекцію може лежати в основі інших запальних захворювань.

Бактеріальні, вірусні і паразитарні післяінфекційні запальні синдроми, які було надійно задокументовано

Бактеріальні інфекції можуть бути доброякісними, важкими, але виліковними, невиліковними і смертельними, або хронічними й наполегливими.

* Children's Hospital of New Orleans, and Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA.

** ASM News. 2005; 71(11):529-535.

Спостереження епохи до впровадження антибіотиків є корисні для розуміння взаємозв'язків між бактеріальними інфекціями та запальними й імунними процесами. Візьмімо для прикладу три різні бактерії: *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis* і *Treponema pallidum*. Кожна з них викликає дуже різні відповіді господаря і клінічні картини внаслідок унікальних особливостей біології даного мікроорганізму (рис. 1). Наприклад, сифіліс, зумовлений інфекцією *T. pallidum*, іноді називають "великим лицеміром" у зв'язку з його мінливими проявами. Первинне ураження, шанкр, є суто локальним і буквально кишить бактеріями. Системне поширення бактерій може відбуватися на стадії "вторинного" сифілісу, спричинюючи повсюдні поліморфні висипання. На пізніх стадіях сифілісу можуть уражатися різні системи з виникненням серцево-судинної або неврологічної симптоматики, такої як *tabes dorsalis*, а також нищення шкіри і кісток. Деякі з цих пізніх проявів можуть віддзеркалювати автоімунну відповідь, яка є наслідком антигенної мімікрії. Тому лікування антибіотиками під час пізніх стадій сифілісу часто не впливає на клінічний перебіг.

Післяінфекційний синдром ревматизму, як звичайно, починається після інфекції ротоглотки *Streptococcus pyogenes* групи А (ангіни). Ревматичну гарячку часто наводять як зразок антигенної мімікрії, у т. ч. перехресної реакції між стрептококовим протеїном М і різними "серцевими" антигенами. Однак остаточних доказів антигенної мімікрії нині немає. При гострому постстрептококовому гломерулонефриті імунні комплекси відкладаються у нирці після інфекції певними штамми стрептококів групи А. Таким чином, залежно від особливостей хазяїна, місця інфекції і штаму бактерії стрептококи групи А можуть призводити до різних наслідків, які опосередковані через різні механізми.

Антиген I класу головного комплексу гістосумісності (МНС) HLA-B27 зумовлює у 30 разів вищий ризик різних післяінфекційних запальних синдромів, у т. ч. реактивного артриту та синдрому Рейтера, який включає артрит, ірит і уретрит. Інфекції певними видами бактерій, у т. ч. *Campylobacter*, *Clamydia*, *Shigella* і *Salmonella*, спроможні запустити ці синдроми, які можуть як персистувати місяцями, так і тривати все життя. Пов'язаність з антигеном МНС I класу наводить на думку, що в механізм чутливості залучені Т-лімфоцити CD8 хазяїна.

Кільком з перших пацієнтів з артритом Лайма спочатку ставили діагноз класичного ювенільного ревматоїдного артриту. Тільки незвикле угруповання цієї рідкісної патології вказувало на окремий синдром та інфекційне походження захворювання, збудник якого *Borrelia burgdorferi* передається через укуси кліща. У деяких аспектах хвороба Лайма подібна до сифілісу — іншого захворювання, яке викликається спірохетами. Хвороба Лайма часто проявляється як поширення висипки у вигляді “коров'ячого ока” з укусом кліща в центрі; опісля виникає гарячка та інші грипоподібні системні симптоми. Місяцями або роками пізніше можуть виникнути артрит, неврологічні розлади або ураження серця. Збудника, *B. burgdorferi*, найлегше виділити і виростити в культурі з ведучого краю висипання ранньої стадії і рідше — під час системної стадії захворювання. Хоча культивування під час пізньої стадії захворювання рідко буває успішним, деякі автори повідомляють про виявлення цього мікроба методом полімеразної ланцюгової реакції (PCR) або через присутність його антигену. Лікування інфекції під час ранніх стадій може запобігти пізнім проявам, натомість роль антибіотикотерапії після розвитку системної симптоматики залишається суперечливою.

Антигенна мімікрія між протеїном А зовнішньої поверхні *Borrelia* і легким ланцюгом антигену LFA-1 лейкоцитів людини проявляється на рівні Т-лімфоцитів. *B. Burgdorferi*-інфіковані пацієнти з II класом алелей HLA-DRB1* 0401, 0101 і 0404 більш схильні до розвитку хронічного артриту. Ці три алелі структурно подібні й пов'язані також з важким перебігом захворювання у хворих з ревматоїдним артритом, що вказує участь відповіді Т-гелпер

клітин у розвитку довготривалого запалення суглобів. Хоча хвороба Лайма пов'язана з інфекцією *B. burgdorferi*, механізми захворювання не цілком зрозумілі і можуть включати як інфекційні, так і післяінфекційні процеси.

Вірусні інфекції також викликають імунну і запальну відповіді. Хоча багато вірусних інфекцій є короткочасними, деякі персистують усе життя — іноді у хронічно активному стані, а іноді як латентні з наступною реактивацією. Клінічні прояви хронічних вірусних інфекцій можуть бути віддзеркаленням патології, спричиненої вірусом або як намагання хазяїна елімінувати клітини в яких скривається вірус. Прикладом чого є інфекція HTLV-I. Перша хвороба пов'язана з цим вірусом була Т-клітинна лейкемія, яка частково зумовлена аутокринною стимуляцією інтерлейкіном-2 (IL-2) хазяїна. Інший окремий синдром, відомий як тропічна спастична парепарез-HTLV-I-асоційована мієлопатія (TSP-NAM), характеризується пошкодженням тканин, імовірно, внаслідок Т-клітинної відповіді на антигени вірусу.

Глистяні інвазії індукують TH2 відповідь господаря і можуть спричинити відхилення інших виникаючих імунних відповідей у цьому напрямі. TH2 відповідь полягає в алергії та деяких формах аутоімунних реакцій, опосередкованих через антитіла. Ухил до TH2 може також впливати на ефективність і наслідки вакцинації. Грибкові інфекції також можуть бути хронічними та індукувати специфічну для організму імунну і запальну відповіді.

Інфекції можуть спричинити хронічне запалення або аутоімунність

Взаємодія між мікробами й хазяїном може призводити до різних наслідків, починаючи від елімінації мікробів і закінчуючи смертю хазяїна. Ці наслідки визначаються чинниками як з боку патогену, так і з боку хазяїна. До чинників з боку патогену належать потенціал реплікації, спроможність передання між клітинами й ознаки вірулентності. Вплив з боку хазяїна включає генетичний фон, імунологічний анамнез, чинники довкілля і медичні лікування. Взаємодії, які можуть викликати хронічне запалення й аутоімунний стан, включають ті в яких збудник

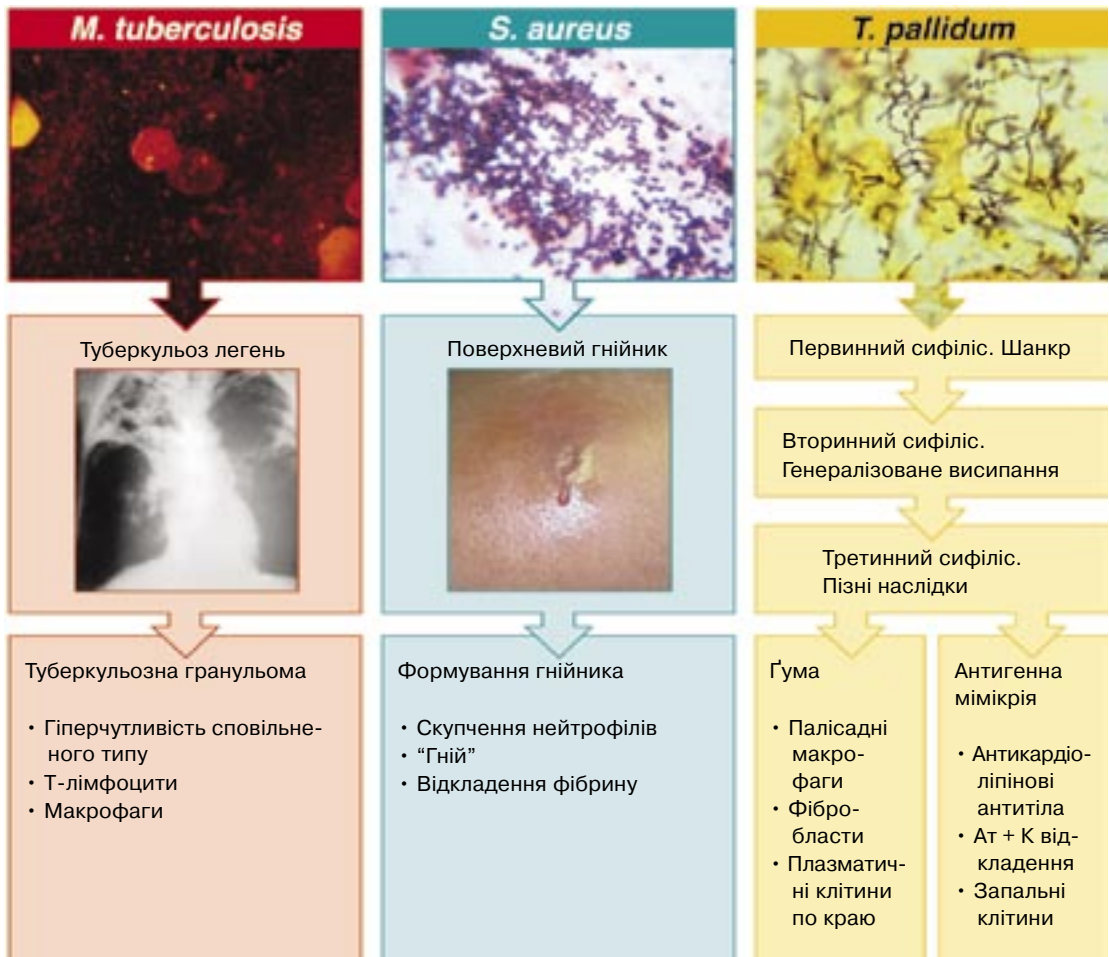


Рисунок 1.

Різні мікроби викликають відмінні запальні відповіді. Організм намагається позбутися мікробної інфекції шляхом запальної відповіді. Різні форми цієї відповіді зумовлені унікальними формами взаємодії організм-патоген стосовно цих збудників. Хронічні запальні захворювання можуть також проявлятися різними формами і локалізаціями запалення. Подібність запальних відповідей і при хворобах, де є відомі збудники, і при захворюваннях невідомого генезу наводить на думку, що і ці хвороби також можуть бути спричинені мікроорганізмами.

або антигенні рештки персистують у хазяїна, або патоген викликає таку відповідь у хазяїна, яка продовжується після усунення мікробів.

Мікроби можуть закласти персистуючу інфекцію, оминаючи імунну відповідь внаслідок антигенної варіації (HIV, трипаносоми), вкриваючи себе білками хазяїна (*T. pallidum*), переживаючи всередині клітин (*M. tuberculosis*, *Salmonella enterica* серовар Typhi,

віруси) або заселяючи імунологічні “заповідники”, такі як центральна нервова система (*Mycobacterium leprae*, віруси герпесу).

Альтернативним є варіант, коли мікроби безпосередньо підривають імунну систему. Наприклад, *Bordetella pertussis*, яка викликає кашлюк, виділяє цитотоксини, які перешкоджають війкам епітелію звільнити слизову дихальних шляхів від цього мікро-

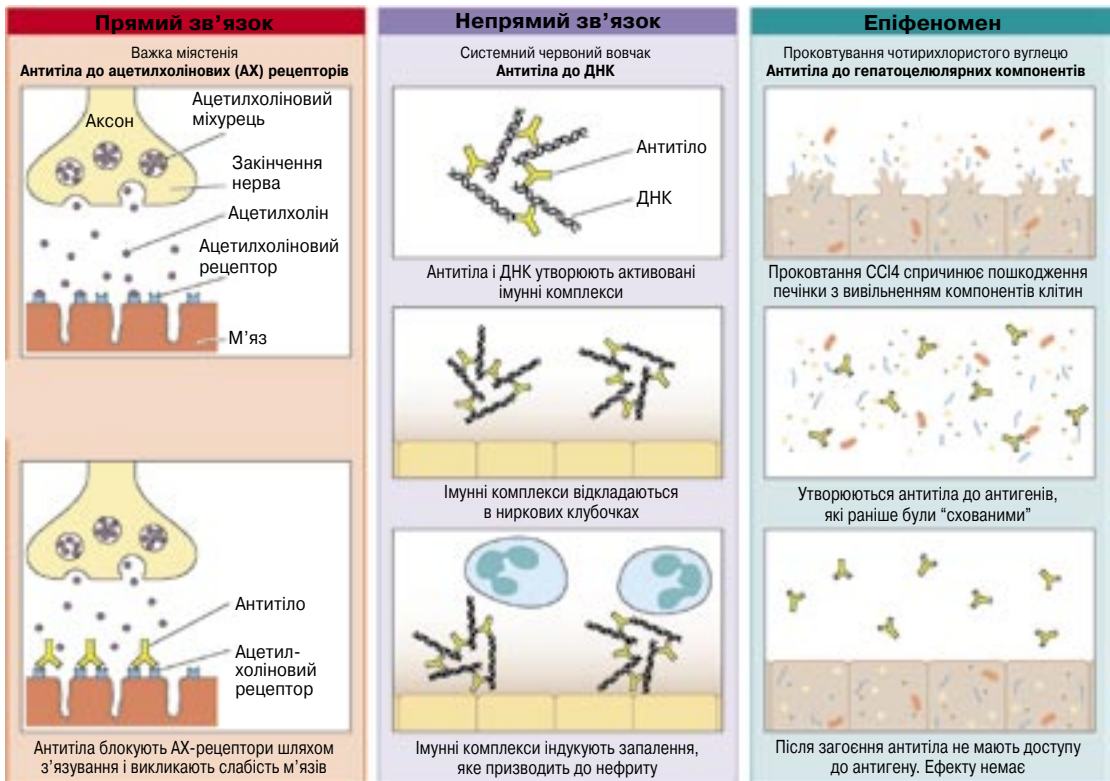


Рисунок 2.

Автоімунність може бути причиною хвороби або наслідком патологічного процесу. Багато хронічних запальних захворювань пов'язані з наявністю аутоантитіл до білків хазяїна і тканинних структур. Часто припускають, що це аутоімунні захворювання. Однак насправді аутоантитіла можуть відігравати різну роль у патогенезі захворювання або не відігравати жодної ролі.

організму. Вірус вакцинії перешкоджає функції рецепторів типу "Тoll". Різні віруси герпесу кодують цитокіни і цитокінові рецептори, змінюючи процес оброблення і презентації антигенів та перешкоджають відповіді Т-лімфоцитів. Як бактеріальні, так і вірусні Fc і комплементні рецептори можуть порушувати опсонізацію як і специфічні протеази, що розщеплюють імуноглобуліни і комплемент. ВІЛ безпосередньо атакує імунну систему.

Мікробна біоплівка, що формуються, наприклад, на імплантатах, часто виявляються відpornими як до захисних чинників хазяїна, так і до антибіотиків. Імовірно, біоплівки є причетні в хронічних інфекціях, таких як синусит, середній отит і остеомієліт. Можливо, що синдроми надмірного

росту мікрофлори, такі як бактеріальний вагіноз, періодонтальна хвороба і деякі запальні захворювання кишечника, віддзеркалюють утворення біоплівки тубільною флорою.

Окрім екзогенної інфекції ВІЛ та HTLV-1, ретровіруси можуть стати причиною хвороби різними шляхами. Наприклад, ендегенні ретровіруси або продукти генів ретровірусів можуть у процесі розвитку активуватися. Якщо у процесі бере участь інтактний вірус, він може реінтегруватися. До наслідків належать онкогенез, імунна і запальна відповіді на вірусні білки, а також вставковий мутагенез, який може успадковуватися. У лінії мишей з аутоімунним "вовчаком" білок gp70 вірусу лейкемії мишей діє як головний антиген ниркового імунного

Чи є мікроби тригерами ревматоїдного артриту?

Ревматоїдний артрит (РА) є поширеним, прогресуючим хронічним запальним ураженням суглобів, на яке страждає приблизно 6 мільйонів американців. Серед хворих переважають жінки, захворювання переважно виникає у молодому дорослому віці.

Хоча, як звичайно, РА розглядається як одне захворювання, первинним проявом якого є артрит, однак може бути, що це набір подібних синдромів. Хоча причина запалення, яке лежить в основі РА, невідома, воно часто супроводжується іншими порушеннями, з ураженням інших тканин і органів, зокрема кровоносних судин. Сам артрит симетричний, багато-суглобовий, і здебільша уражає малі суглоби.

Те, що РА пов'язаний з групами молекул HLA-DR4, наводить на думку, що Т-лімфоцити CD4 беруть участь у патогенезі. РА вважають аутоімунним захворюванням через ревматоїдний фактор — антитіло до IgG, однак його роль малозрозуміла. Підвищені рівні ревматоїдного фактору корелюють з важкістю захворювання, а його усунення може супроводжуватися полегшенням симптоматики. Однак невідомо, чи ревматоїдний фактор безпосередньо бере участь у патогенезі, чи є регулятором

імунної і запальної відповіді або ж епіфеноменом.

Синовіальна оболонка суглобів осіб з РА містить лімфоїдні фолікули і надмірну кількість В- і Т-лімфоцитів, а також моноцити й певну кількість нейтрофілів, що вказує на хронічну імунну стимуляцію і запалення. Оскільки пул Т-лімфоцитів збільшується в олігоклональний спосіб, то виглядає, що тут діє швидше антигенна стимуляція, ніж дифузна гіперреактивність.

Хоч жодного специфічного стимуляторного антигену не виявлено як чинника РА, антитіла проти колагену II типу виявлено в деяких (але не у всіх) пацієнтів з РА, у частини таких хворих посилена також Т-клітинна імунна відповідь на колаген. Деякі експерти вважають, що інші причини, можливо інфекції, викликають появу цих антитіл проти колагену при РА і що ці антитіла, своєю чергою, стимулюють хронічну запальну відповідь (тобто антигенну мімікрію). У тварин індукція таких антитіл може спричиняти симптоми, подібні на РА.

Кілька типів вірусних інфекцій вважалися тригерами РА. Наприклад, персистуючий артрит трапляється як пізній прояв захворювання в пацієнтів з краснухою та парвовірусною інфекцією В19. Мало того,

у нововиявлених пацієнтів з РА відзначають вищу частоту парвовірусної інфекції В19 порівняно з особами без такої інфекції. В окремих дослідженнях у деяких хворих з РА виявлено ненормальну імунну відповідь на вірус Епштейна-Барра і цитомегаловірус. Вважають, що в деяких випадках ендогенні ретровіруси людини також причетні до РА: через ознаки аберантної експресії вірусу або в осіб з РА розвивається ненормальна імунна відповідь на ретровірусні антигени.

Тим часом хвороба Лайма дає конкретний приклад того, як один тип бактерій — *Borrelia burgdorferi* може викликати хронічний артрит, який нагадує РА. Незважаючи на великі зусилля, у т. ч. застосування високочутливої полімеразно-ланцюгової реакції (PCR), дослідникам не вдається виявити мікробної ДНК у суглобах хворих на РА. Однак інші дослідники виявили бактеріальні пептидоглікани і пептиди методом маспектроскопії. Проте ці сполуки виявлено також у суглобах осіб без РА. Таким чином, незважаючи на імовірні механізми участі інфекційного агента як ініціюючого і підтримуючого чинника щодо запалення при РА (рис. 3), досі немає чіткої ідеї щодо причин цього захворювання.

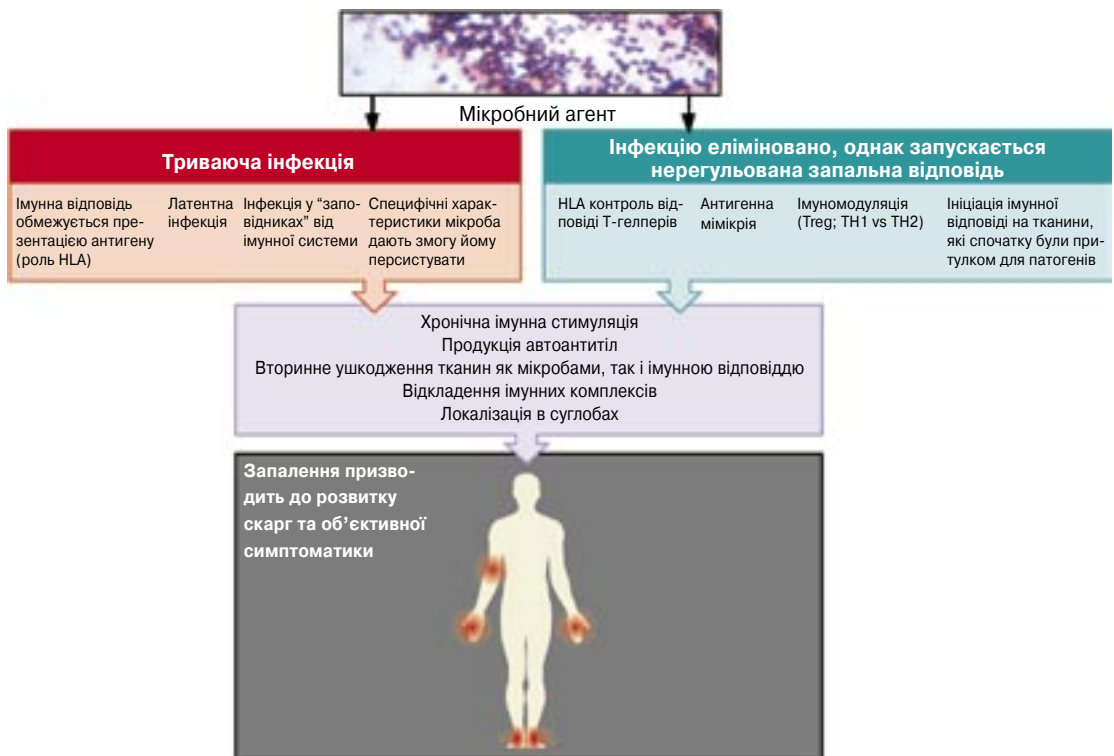


Рисунок 3.

Як інфекційні агенти можуть відігравати роль у патогенезі хронічного запального захворювання. Інфекційні агенти можуть призводити до розвитку інфекції — як активної, так і латентної, якщо імунна і запальна відповіді недостатні для повного очищення організму. Подальші спроби очищення організму від цього агента або прямий патологічний вплив мікроба призводять до захворювання. В альтернативному випадку інфекція може бути елімінована, однак іноді організм запускає неконтрольовану імунну або запальну відповідь, що призводить до захворювання. Варто відзначити, що захворювання гетерогенні, і може бути, що кілька різних механізмів призводять до загального кінцевого шляху.

комплексу. Мої колеги і я вивчаємо роль ретровірусів у природі аутоімунної відповіді в мишей, які є носіями мутації *Ipr*.

Імунні системи хазяїна по-різному відповідають на сигнали, ініційовані різними мікробами

Імунна система хазяїна протистоїть багатьом різним типам мікробів, елімінуючи більшість загрозливих для системи, але не надто гостро реагуючи на сигнали від нешкідливих і корисних мікробів. Невдачна імунна відповідь може призвести до розвитку опортуністичних інфекцій, викликаних мікро-

бами, які за інших умов є коменсалами, наприклад у разі СНІДу. Менш виражена недостатність реакції може призводити до персистенції специфічних мікробних агентів після інфекції або до реактивації латентних інфекцій, наприклад герпесу або туберкульозу. Надмірна активність імунної системи може призводити до алергії, реакцій гіперчутливості або розвитку аутоімунних чи запальних розладів. Мікробні мішені гіперчутливості можуть бути екзогенними або частиною нормальної флори.

Деякі дослідники вважають, що порушення взаємодії між кишковою флорою і молекулами розпізнання зразків які є притаманні хазяїнові є

причиною запальних захворювань кишківника. Система розпізнавальних молекул притаманної імунної системи забезпечує поверхню подіку між хазяїном і мікробним світом. Коли ці молекули впізнають основні структурні зразки, спільні патогенним мікробам, вони можуть індукувати запалення і посилити адаптивну імунну відповідь. Ці рецептори що пізнають такі зразки є спроможні розрізняти між патогенними мікроорганізмами і коменсалами. Зміни можуть призводити до неправильного запалення.

Імунна відповідь, як адаптивна, так і вроджена, може призводити до розвитку запалення. Ця відповідь може викликати продукцію антимікробних антитіл специфічного ізотипу, відкладення імунних комплексів, антитіла проти клітинних мішеней або Т-клітинну відповідь. Запальна відповідь, як звичайно, допомагає елімінувати хвороботворні мікроби. Однак ця сама запальна відповідь може також пошкоджувати довколишні здорові тканини. Якщо мікроби персистують або якщо порушені нормальні сигнальні механізми, які ослабляють запальну відповідь, то може розвинути тривала запальна відповідь. Пошкодження тканин, зумовлене цією відповіддю, може стати домінуючою складовою клінічного захворювання.

Механізми, що пояснюють, як персистуюча запальна відповідь призводить до запалення

Існує кілька варіантів пояснення продовженої запальної відповіді, ініційованої мікробами, за відсутності персистуючої інфекції. По-перше, це молекулярна мімікрія, що полягає у значній структурній подібності специфічних мікробних антигенів і специфічних молекул організму хазяїна. Напад на мікробний антиген, вірогідно, призводить до автоімунної відповіді. Хоча така ідея надзвичайно приваблива, однак є мало (якщо взагалі є) чітких прикладів, коли антигенна мімікрія є первинним ініціатором захворювання людини. Інша гіпотеза полягає в тому, що специфічна інфекція змінює власні антигени організму таким чином, що вони стають явно імуногенними, уможливаючи триваючу імунну відповідь на такі змінені антигени.

Третя гіпотеза стосується пошкодження тканин організму під час інфекції з вивільненням власних антигенів, які до того були приховані. Це викликає триваючу відповідь на експозицію низького рівня під час післяінфекційного періоду.

Участь алелів МНС ще більше ускладнює аналіз автоімунних захворювань. Такі алелі залучені до презентації ендогенних і екзогенних антигенів Т-лімфоцитам, відіграють роль у формуванні репертуару Т-лімфоцитів, а також допомагають визначити сприйнятливості індивіда до багатьох автоімунних і запальних захворювань. МНС може впливати на наслідки окремих інфекцій, спричиняючи надмірну реакцію до антигенів, які за інших умов нешкідливі, або персистенцію певних патогенів. Це може призводити до більш вираженого патологічного процесу, індукованого мікробами, подовження експозиції до антигену та інших ефектів, які призводять до пошкодження тканин.

Вторгнення мікробних патогенів або коменсалів може діяти як регулятор відповіді імунної системи. Наприклад, сучасні гігієнічні заходи можуть зменшувати експозицію імунної системи до антигенів на етапі її розвитку, що може уможливити індукування імунної гіперактивності в пізнішому періоді життя, і сприяти розвитку алергічних і автоімунних захворювань. Деякі епідеміологічні дані підтримують цю епідеміологічну гіпотезу, однак механістичне пояснення є неповним. Гельмінтні інфекції можуть індукувати нахил на Th2 в триваючій імунній відповіді. Нині досліджують можливість лікувального застосування цього феномену: здійснюють експозицію пацієнтів із запальними захворюваннями кишківника до антигенів паразитів для того, щоб з'ясувати, чи можна переспрямувати патологічну Th1 відповідь на більш доброякісну Th2 відповідь. Регуляторні Т-лімфоцити (T_{reg}), викликані інфекцією, секретують TGF-бета і можуть гальмувати імунну відповідь на інші чинники.

Підбиваючи підсумок, треба сказати, що інфекції можуть ініціювати хронічне запалення. Зовсім не обов'язково, щоб певний мікроб був відповідальним за окреме захворювання, і навпаки, різні мікроби можуть ініціювати зміни, що призводять до процесів із спільним механізмом. Асоціація захворювань із

системою HLA наводить на думку, що оброблення (процесинг) антигену і його презентація Т-лімфоцитам відіграє роль ініціації таких запальних процесів. Запалення підтримується триваючою інфекцією, персистенцією антигену, індукцією перехресної імунної відповіді або через розлад імунної регуляції або розпізнавання певного зразку. Такі триваючі запальні відповіді призводить до пошкодження тканин. Хоч автоімунність може відігравати роль в ініціації і підтриманні запалення або бути епіфеноменом унаслідок інфекції або запальної відповіді, “хворобою” ми називаємо пошкодження тканин, індуковане запаленням. Сучасне лікування, як звичайно, пригнічує запалення або імунність, що лежить у його основі. Оскільки таке лікування не спрямоване на причину захворювання, така терапія є лише паліативною і не усуває захворювання. Зрозумівши, які події є ініціаторами хвороб, ми можемо сподіватися вилікувати ці захворювання або запобігти їм.

Література

- Beutler, B. 2004. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signaling. *Nature* 430:257–263.
- Lodes, M. J., Y. Cong, C. O. Elson, R. Mohamath, C. J. Landers, S. R. Targan, M. Fort, and R. M. Hershberg. 2004. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J. Clin. Invest.* 113:1296–1306.
- Rakoff-Nahoum, S., J. Paglino, F. Eslami-Varzaneh, S. Edberg, and R. Medzhitov. 2004. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis by commensal bacteria. *Cell* 118:229–241.
- Steere, A. C., and L. Glickstein. 2004. Elucidation of Lyme arthritis. *Nature Rev. Immunol.* 4:143–152.
- Wucherpfennig, K. W. 2001. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J. Clin. Invest.* 108:1097–1104.
- Young, D., T. Hussell, and G. Dougan. 2002. Chronic bacterial infections: living with unwanted guests. *Nature Immunol.* 3:1026–1032.
- Zhang, X., C. Pacheco-Tena, and R. D. Inman. 2003. Microbe hunting in the joints. *Arthritis Rheumatism* 49:479–482. Volume 71, Number 11, 2005 / ASM News Y 535

SUMMARY

Potential Role of Infections in Chronic Inflammatory Diseases
Host immune and inflammatory responses to infections that are poorly controlled may underlie various chronic diseases

S. Pincus, MD
New Orleans, LA

JUMANA. 2005; 50(2/154): 36-43

During the past few decades it has become clear that many so-called constitutive chronic diseases have infectious antecedents.

This paper provides an overview of the potential role of infections as etiologic factors in chronic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, multiple sclerosis, and several forms of cancer. In addition, several inflammatory diseases are known to be postinfectious in nature, including the poststreptococcal syndromes, and rheumatic fever and acute glomerulonephritis.

Different microbes may induce inflammation via a common pathway, with HLA-disease associations suggesting that antigen processing and presentation to T cells play a role in the initiation of inflammation. Inflammation is maintained either by ongoing infection, persistence of antigen, induction of crossreactive immune responses, or through disordered immune regulation or pattern recognition. Autoimmunity may play a role in initiating and maintaining inflammation, or may be an epiphenomenon resulting from the infection or the inflammatory response. The net result is tissue damage which is defined as the “disease.”

Since current therapies typically suppress inflammation or the underlying immunity but are not directed at the cause of inflammation, their effects are palliative. Prevention and cure will require targeting events that initiate inflammation.

**Translated and published with the permission of ASM News.
Copyright © 2005, American Society for Microbiology (ASM).**

Оцінка рН гематоксиліновим індикатором для виявлення бактеріального вагінозу

Реферат. Проведено вивчення рН гематоксиліновим індикатором у жінок репродуктивного віку з бактеріальним вагінозом ($n = 140$; середній вік $26 \pm 2,2$ років) та нормоценозом піхви ($n = 130$; $25 \pm 2,5$ років). Виявлено, що визначення рН піхвової рідини 5,0% гематоксиліновим реактивом у сукупності з бактеріологічним висівом можна використовувати для діагностики бактеріального вагінозу.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, гематоксиліновий індикатор, нормоценоз піхви, рН піхви.

Вступ

Бактеріальний вагіноз (БК) є одним із найбільш поширених видів інфекційної патології статевих органів жінок переважно репродуктивного віку. За даними різних авторів, на його частоту припадає від 1/3 до 1/2 всіх вульвовагінальних інфекцій нижнього відділу статевих органів. За даними Наукового центру АГІП РАМН, БК виявлений у 24% практично здорових жінок і в 61% пацієнток з клінічними проявами неспецифічного кольпіту переважно в ранньому репродуктивному віці. БК є джерелом висхідної анаеробної інфекції, ускладнень вагітності (переривання вагітності, передчасний розрив навколоплідних оболонок, внутрішньоутробне інфікування плода та новонародженого), післяпологових та післяопераційних ускладнень¹⁻⁴. Поширеність БК та його ускладнення потребують швидких та недорогих методів діагностики цієї патології.

Однією з найбільш ранніх ланок в етіопатогенезі БК є зниження під дією різноманітних факторів кількості лактобактерій та збільшення кількості анаеробних бактерій і гарднерел, що призводить до підвищення рН піхвового вмісту. Це є однією з ранніх ознак розвитку БК. У нормі рівень рН вмісту піхви дорівнює 3,8-4,2, що забезпечується високою концентрацією молочної кислоти (2-3%), яка утворюється метаболізмом глікогену лактобактеріями. При БК рН вмісту піхви вище 4,5, а в більшості випадків перебуває в межах 5,0-6,0. Такий же діапазон переходу має 0,5% спиртовий розчин гематокси-

ліну, який ми вирішили використати як індикатор рН вмісту піхви^{5,6}. Для вимірювання рН звичайно використовують універсальні індикаторні папірці з еталонною шкалою або різні рН-метри. Ці методи потребують спеціального обладнання і реактивів, які не завжди доступні для практичного лікаря.

Гематоксилін — речовина з групи основних фарб. Добувається з ефірного екстракту кампешевого дерева; це безколірні кристали, розчинні у воді, спирті і гліцерині. Введений у практику німецьким анатомом В. Вальдейером у 1882 р. для фарбування гістологічних препаратів⁶. Гематоксилін можна знайти в кожній патогістологічній лабораторії, що робить його доступним для практичного лікаря.

Мета цього проспективного дослідження — оцінити гематоксиліновий тест у світлі доказової медицини.

Матеріали та методи

Ми провели гематоксиліновий тест у 140 жінок репродуктивного віку, у яких діагноз БК був підтверджений мікробіологічно, і у 130 жінок із нормоценозом піхви. Середній вік пацієнток, які хворіють на БК, був $26 \pm 2,2$ років, а жінок з нормоценозом піхви — $25 \pm 2,5$ років.

Гематоксиліновий тест

Реактив: 0,5% спиртовий розчин гематоксиліну (СРГ) був приготовлений розчиненням 0,5 г гематоксиліну в 90% етиловому спирті, загальна маса розчину була доведена до 100 г.

Проведення тесту: піхвові виділення одержували при огляді піхви і шийки матки в дзеркала Сімса

* Коломийський пологовий будинок №2, вул. Січових стрільців, 25, кв. 8, м. Коломия, Івано-Франківська обл., Україна, 78200

з заднього склепіння. На виділення, які залишилися на дзеркалі, наносили 1-6 крапель 0,5% СРГ (залежно від кількості виділень) і оцінювали зміну забарвлення індикатора.

Інтерпретація вислідів тесту: забарвлення індикатора в кислому середовищі жовте, а в лужному — фіолетове. Отже, якщо рН нижче 5,0, то індикатор дає жовте забарвлення, а якщо рН вище 6,0, то індикатор дає фіолетове забарвлення. При БК, коли рН найчастіше лежить у межах 5,0-6,0, колір індикатора переходить від жовтого до фіолетового. Якщо колір індикатора змінювався від жовтого до фіолетового, то рН виділень був у межах від 5,0 до 6,0. У такому випадку тест з гематоксилином вважали позитивним. Якщо колір індикатора був жовтий або фіолетовий, то рН виділень був відповідно нижче 5,0 і вище 6,0. У такому випадку тест з гематоксилином вважали негативним.

Діагноз БВ встановлювали на основі критеріїв Amsel et al.⁷, а також даних мікробіологічного дослідження піхвового мікробіоценозу. У 1983 р. ці дослідники сформулювали клінічні критерії для діагностики БК, які у 1984 р. були затверджені на першому Міжнародному симпозіумі з вагінітів у Стокгольмі і одержали міжнародне визнання. Для затвердження діагнозу БВ достатньо наявності трьох із чотирьох таких ознак: 1) рясні гомогенні і адгезовані до стінок піхви виділення; 2) рН > 4,5; 3) позитивний амінітест; 4) виявлення у вагінальних мазках „ключових клітин”.

Стан нормоценозу піхви оцінювали за критеріями мікроскопічної характеристики біоценозу піхви, запропонованими Кірою Є. Ф. у 1995 р.². Для нормоценозу піхви характерні такі ознаки: домінування лактобактерій, відсутність грамнегативної мікрофлори, спор, міцелію, псевдогіфів, лейкоцитів, поодинокі „чисті” епітеліальні клітини.

Математичну обробку вислідів здійснювали на персональному комп'ютері із застосуванням програми Excel.

Висліди та обговорення

Для оцінки методу діагностики ми використали показники, що застосовуються у доказовій медицині для оцінки діагностичних методик. Для цього отримані під час обстеження дані представляли у вигляді таблиці, макет якої представлено нижче.

Дані, отримані під час обстеження жінок репродуктивного віку, внесено в таблицю 1.

Відповідно до отриманих даних визначали:

1. Чутливість — вірогідність позитивного тесту при наявності захворювання.

$$\text{Чутливість} = \frac{a}{a+c} = \frac{122}{140} \times 100\% = 87,14\%$$

2. Специфічність — вірогідність негативного тесту при відсутності захворювання.

$$\text{Специфічність} = \frac{b}{b+d} = \frac{109}{130} \times 100\% = 83,85\%$$

		Захворювання		Всього
		Наявне	Відсутнє	
Висліди діагностичного тесту	Позитивні	a	d	a + d
	Негативні	c	b	c + b
Всього		a + c	d + b	(a + d) + (c + b)

Таблиця 1. Наявність бактеріального вагінозу за вислідами гематоксилинового тесту в обстежених жінок репродуктивного віку

		Захворювання		Всього
		БК	Нормоценоз	
Висліди діагностичного тесту	Позитивні	122	21	143
	Негативні	18	109	127
Всього		140	130	270

3. Позитивна прогностична цінність діагностичного тесту (Поз. ПЦДТ) — вірогідність захворювання у пацієнтів з позитивним тестом.

$$\text{Поз. ПЦДТ} = \frac{a}{a+b} = \frac{122}{231} \times 100\% = 52,81\%$$

4. Негативна прогностична цінність діагностичного тесту (Нег. ПЦДТ) — вірогідність відсутності захворювання у пацієнток з негативним тестом.

$$\text{Нег. ПЦДТ} = \frac{d}{c+d} = \frac{21}{39} \times 100\% = 53,85\%$$

5. Позитивне відношення правдоподібності (ПВП) відображає відношення вірогідності отримання позитивного результату діагностичного тесту серед хворих до вірогідності його отримання серед здорових.

$$\text{ПВП} = \frac{\text{чутливість}}{1-\text{специфічність}} = \frac{0,871}{1-0,839} = 5,41$$

6. Негативне відношення правдоподібності (НВП) відображає відношення вірогідності отримання негативного результату діагностичного тесту серед хворих до вірогідності його отримання серед здорових.

$$\text{НВП} = \frac{1-\text{чутливість}}{\text{специфічність}} = \frac{1-0,871}{0,839} = 0,15$$

Показники оцінки гематоксилінового тесту внесено в таблицю 2.

Таблиця 2.

Показники оцінки гематоксилінового тесту

Показники оцінки гематоксилінового тесту	
Чутливість	87,14%
Специфічність	83,85%
Позитивна прогностична цінність діагностичного тесту (Поз. ПЦДТ)	52,81%
Негативна прогностична цінність діагностичного тесту (Нег. ПЦДТ)	53,85%
Позитивне відношення правдоподібності (ПВП)	5,41
Негативне відношення правдоподібності (НВП)	0,15

Таким чином, серед хворих у 87 випадках (14%) БК виявляється за допомогою гематоксилінового тесту; у жінок з нормоценозом піхви у 83,85% випадках гематоксиліновий тест негативний. У 52,81% жінок при позитивному гематоксиліновому тесті діагноз БК підтверджується за допомогою критеріїв Amsel et al.⁷ та даними мікробіологічного дослідження піхвового мікробіоценозу. Однак у 46 (15%) жінок цю патологію можна пропустити, покладаючись лише на негативний вислід гематоксилінового тесту. Тому при негативному гематоксиліновому тесті доцільне поглибленіше обстеження. Позитивне відношення правдоподібності більше 1 (5,41) свідчить про те, що після отримання позитивного вислуду гематоксилінового тесту вірогідність виявлення бактеріального вагінозу збільшується. Негативне відношення правдоподібності (0,15) свідчить про те, що вірогідність отримання негативного результату гематоксилінового тесту у хворих менше, ніж вірогідність його отримання у жінок з нормоценозом піхви, майже в 7 разів.

Аналізуючи вищевказані показники, можна зробити висновок, що гематоксиліновий тест можна використовувати у всебічній діагностиці БК, а його простота та дешевизна реактиву сприяє широкому застосуванню у медичній практиці.

Література

1. *Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции)*, под ред. проф. В. Н. Прилепской. — Москва: МЕДпресс, 1999, 432 с.
2. Кира Е. Ф. *Бактериальный вагиноз*. — СПб.: ООО "Нева-Люкс", 2003, 88 с.
3. *Патология влагалища и шейки матки*, под ред. В. И. Краснопольского. — Москва: Медицина, 1997, 272 с.
4. Струк В. Ф. *Вплив бактеріального вагінозу на невиношування вагітності та інфікування плода і новонародженого*. — Автореф. дис. ... к. мед. н. — Львів, 2003, 20 с.
5. Горонковский И.Т., Назаренко Ю.П., Некряч Е.Ф. *Краткий справочник по химии*. — Київ: Наукова думка, 1987, 828 с.
6. Хрущев Н.Г. *Гематоксиллин*, 3 изд., т. 5. — Москва: БМЭ, 1997, с. 122-123.
7. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983; 74(1):14-22.

SUMMARY

pH Screening for bacterial vaginosis with a hematoxylin indicator

***V. F. Struk, Cand. Med. Sci.
Kolomyia, Ukraine***

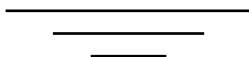
JUMANA. 2005; 50(2/154): 44-47

Key words: Bacterial vaginosis, hematoxylin indicator, vaginal normocenosis, vaginal pH.

Vaginal pH screening was conducted to assess its usefulness in the diagnosis of bacterial vaginosis (BV), in conjunction with bacterial plating. The experimental

subjects consisted of young women with bacterial vaginosis ($n = 140$; average age $26 \pm 2,2$ years), and the control group of women with a normal vaginal flora ($n = 130$; $25 \pm 2,5$ years). Vaginal fluid samples were treated with a 5% hematoxylin reagent and observed for a color reaction (yellow, pH 5, to violet, pH 6).

Statistical assessment of the pH criteria for BV yielded a sensitivity of 87.14%, a specificity of 83.85%, a positive predictive value of 52.81%, a negative predictive value of 53.85%, a positive probability ratio of 5.41, and a negative probability ratio of 0.15. These findings indicate that elevated vaginal pH has diagnostic significance for BV.



Мімікування синдрому підключичного “обкрадання”

Реферат. У 70-літнього чоловіка виявлено клінічну картину мімікування правобічного синдрому підключичного “обкрадання”, спричиненого важким звуженням (стенозом) проксимальної частини правої хребтової артерії й дистальної частини правої підключичної артерії, через 6 років після радіаційної терапії раку носоглотки та лімфатичних вузлів шиї. Виконано ангіопластику синтетичною латкою стенозу проксимальної частини правої хребтової артерії та правобічний обхід (шунт) між правою загальною сонною і пахвовою артеріями за допомогою синтетичної трубчастої пересадки. Після операції усі симптоми й ознаки зникли.

Ключові слова: ангіопластика латкою хребтової артерії, ішемія верхньої кінцівки, мімікування синдрому підключичного “обкрадання”, підключична артерія, радіаційна терапія, рак носоглотки, синдром підключичного “обкрадання”, сонно-пахвовий обхід, хребтова артерія, хребтово-основна недостатність.

У 1960 р. Конторні¹ описав у безсимптомного хворого ангіографічне спостереження закриття проксимальної підключичної артерії (ПКА) із зворотною течією крові у хребтовій артерії (ХА) по стороню ураження. Рік пізніше Рейвіч й інші² повідомили про подібну клінічну картину, яку Фішер³ назвав синдромом підключичного “обкрадання” (СПО). СПО проявляється хребтово-основною недостатністю й ішемією верхньої кінцівки, зі слабим або відсутнім пульсом променевої артерії та різницею артеріального кров'яного тиску плечових артерій більш як 25 мм рт. ст. на боці ближнього закриття ПКА⁴⁻¹¹.

Позачерепне атеросклеротичне звуження ХА, звичайно ближньої частини, трапляється у 25–40% хворих з мозковосудинними захворюваннями^{12,13}. Воно може викликати емболії, тромбоз або стан низького кровопливу з послідовним клінічним образом хребтово-основною ішемії, яка включає швидкоплинні ішемічні приступи ХА або мозковий інсульт. Справді, спостерігають сузір'я проявів й ознак хребтово-основної ішемії, особливо запаморочення, розлади зору, біляротове заціпеніння (нечутливість) й оніміння, атаксію, дизартрію, непритомність і болі голови. Серед хворих із позачерепним звуженням ХА 25% страждає на швидкоплинні ішемічні приступи, 50% — від мозкового інсульту.

* Philadelphia, PA, USA

Показанням для втручального лікування, яке включає черезшкірне втручання (ЧШВ) або операцію, у симптомних хворих є звуження проксимальної частини ПКА або позачерепної частини ХА на 50–69%, у безсимптомних — звуження 70% або більше.

Для хірургічного лікування СПО виконують обхід між загальною сонною артерією (ЗСА) і ПКА, тобто сонно-підключичний обхід, для звуження позачерепної частини ХА — ендартеректомію, ангіопластику латкою або вставлення (сполучення) ХА до загальної сонної артерії⁴⁻¹³.

Наводимо дані про хворого зі скаргами й ознаками мімікування правостороннього СПО, зумовленого звуженням іпсилатеральних ближньої частини ХА і віддаленої (післядрабинчастої) частини ПКА, спричинених радіаційною терапією до шиї, якому успішно виконано ангіопластику синтетичною латкою ХА та сонно-підключичний обхід за допомогою синтетичної трубчастої пересадки.

Матеріал і методи

Чоловік 70 років (поверхня тіла 1,8 м²), праворучний скаржився на приступи непритомності, запаморочення, головокружіння й атаксії разом із холоднуватістю, нечутливістю і слабкістю правої руки, а також на нетипові болі у грудях і серцебиття від 23 жовтня 2003 р.

Він переніс з причини раку носоглотки хімотерапію і радіацію первинного вогнища і лімфатичних вузлів ший 6 років раніше, а також ендартеректомію до правих сонних артерій 1 рік раніше.

Під час обстеження пульс правої променевої артерії був відсутнім або слабим, лівої променевої артерії — нормальний, 58 ударів/хв.; артеріальний кров'яний тиск правої плечової артерії був 100/80 мм рт. ст., лівої плечової артерії — 170/80 мм рт. ст.;

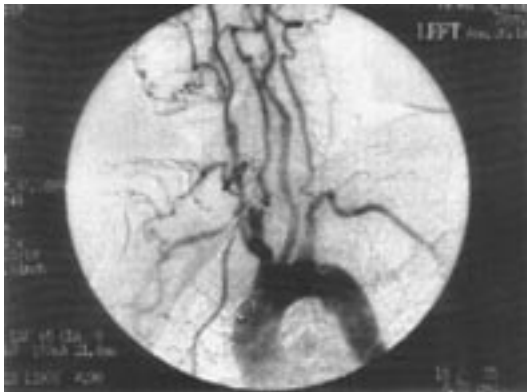


Рис. 1. ПВА ПА показує звуження ближньої частини правої (90%) і лівої (60%) ХА та віддаленої частини правої (90%; довжина 2,5 см) і лівої (60%) ПКА, що мімікувало СПО.

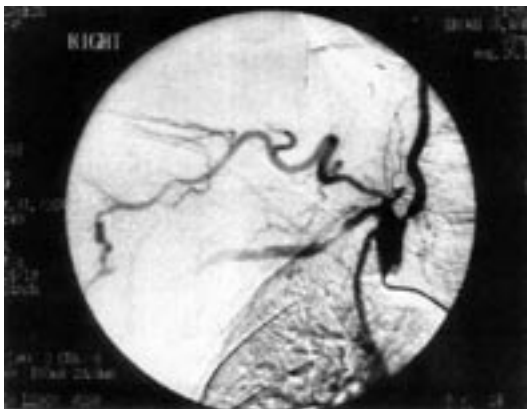


Рис. 2. Добірна (селективна) ПВА правої ПКА показує звуження ближньої частини правої ХА (90%) і віддаленої частини правої ПКА (90%; довжина 2,5 см), а також перекручений правий щитовидно-шийний стовбур.

пальці правої руки були синюваті, сама рука була набагато холодніша і слабша за ліву.

Електрокардіограма і телеметрія показали синусову (затокову) брадикардію 40–60 ударів/хв. з приступами пароксизмальної (судорожної) надшлуночкової тахікардії.

Ультразвукове доплерівське дослідження виявило відсутність виразного звуження загальних і внутрішніх сонних артерій по обидвох боках, включно з місцем ЕА до правої сонної артерії, виразне звуження правої і перекриття лівої зовнішніх сонних артерій та брак зображення ХА.

Комп'ютерна томографія головного мозку і грудна ехокардіографія були нормальними.

Пальцева від'ємна ангиографія (ПВА) поперечної аорти, сонних і підключичних артерій (рисунк 1 і 2) показала звуження ближньої правої (90%) і лівої (60%) ХА та віддаленої правої (90%, довжина близько 2,5 см) і лівої (60%) ПКА; перекручений правий щитовидно-шийний стовбур; звуження правої і закриття лівої зовнішньої сонної артерії; закриття правої передньої мозкової артерії і звуження правої середньої мозкової артерії на рівні її трифуркації та відсутність скидання кровопостачання з лівої до правої півкулі мозку. Звуження у місці ендартеректомії до правої сонної артерії не помічено.

Катетеризація серця виявила лагідну ішемічну хворобу серця з фракцією викиду лівого шлуночка 65%.

Вставлений підшкірно самописний прилад петлі зворотного зв'язку нервової системи серця не виявив значущої аритмії.

Консультовані втручальний (інвазивний) радіолог і кардіолог вважали, що звуження ближньої частини правої ХА і віддаленої частини правої ПКА були занадто волокнисті (фіброзні) й звапнілі для успішної ЧШВ і що воно може ускладнитись ушкодженням інтими або проривом бляшки з послідовним мозковим інсультом.

Хворому приписано аспірин 81 мг і клопідогрель двосульфату 75 мг доротово щодня.

Симптоми й ознаки значно погіршилися від нового 2004 року, і відтоді пацієнт особливо зазнавав приступів запаморочення, головокружіння

й атаксії — щонайменше три рази на день, а також впускав предмети з правої руки.

16.02.2004 р. через правий поперечний надключичний розтин за допомогою електрокаутера розсічено платизму, бічну голову груднинно-ключично-соскоподібного м'яза, лопатково-під'язиковий м'яз і жирову прокладку переднього драбинчастого м'яза. Діафрагмальний нерв, опалублений переднім драбинчастим м'язом і перекрученим щитовидно-шийним стовбуром, був ототожнений, виділений і забезпечений від травми. Передній драбинчастий м'яз розсічено. Виставлено загальну сонну артерію, ПКА, ХА, внутрішню грудну артерію, щитовидно-шийний і реберно-шийний стовбури.

Ближня частина ПКА була розширеною, віддалена частина, довжини близько 2,5 см — важко звужена, біструноподібна, затверділа через волокнистість і звапніння, без пульсу. Уздовж віддаленої частини правої ПКА продовжено розтинання поза ключицю, встановлено тунель до правої пахової артерії.

Ближня частина правої ХА була виставлена, входячи до її трикутника, основу якого утворює ПКА, серединний бік — довгий шийний м'яз, бічну сторону — передній драбинчастий м'яз і верх — передній горбок VI шийного поперечного відростка. Пульс відсікані ХА був слабкий.

Потім крізь правий поперечний підключичний розтин препаровано й виставлено пахову артерію. Розтинанням низу, запобігаючи пошкодженню підключичної вени, завершено позаключичний тунель. Пахова артерія нижче ключиці була м'якою.

Введено гепарин натрію 6000 одиниць доведено, з послідовним уведенням 3000 одиниць 45 хв. пізніше.

Після сполучення 6 мм політетрафлуороетилену (ПТФЕ) синтетичної трубчастої пересадки (СТП) до артеріотомії правої пахової артерії за допомогою №6-0 безперервного ПТФЕ шва її проведено через позаключичний тунель до надключичного розтину. У паховій артерії був достатній зворотний кровоплив і перевірка 4 мм зондом не виявила віддаленого звуження.

На ближній частині ПКА, серединній (позадрабинчастій) частині ПКА, ближній частині внутрішньої груднинної артерії, ХА нижче верхівки її трикутника,

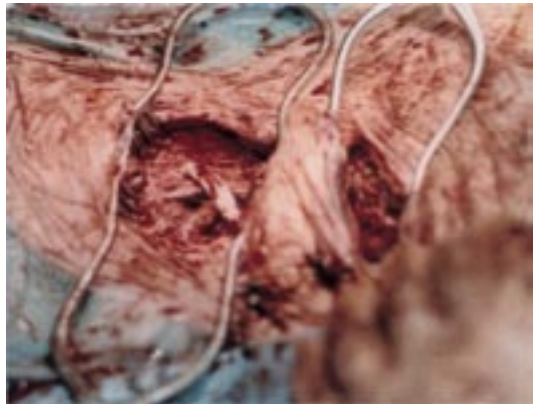


Рис. 3А. Операційна знімка завершеної операції з правим над- і підключичним розтинами. У правому надключичному розтині видно ближнє сполучення між ЗСА і 6 мм ПТФЕ СТП і її хід у позаключичний тунель, під ним місце синтетичної латкової ангіопластики ближньої частини ХА, а також перекручений щитовидно-шийний стовбур. У правому підключичному розтині видно віддалене сполучення між 6 мм ПТФЕ СТП та паховою артерією.

щитовидно-шийному і реберно-шийному стовбурах ближній і віддалений контроль забезпечено за допомогою серцевих і судинних атравматичних затискувачів. Зроблено прямовисний артеріальний розтин, починаючи з ПКА з подовженням через звужену частину ближньої ХА, довжиною 3 см, до якого вшито синтетичну латку (Hemashield) за допомогою безперервного №6-0 поліпропіленового шва. Тоді віддалено до місця ангіопластики ХА процупували сильний пульс.

Після забезпечення повного плину крові через поширене звуження ближньої ХА до правої задньої півкулі мозку виконано ближнє сполучення між загальною сонною артерією і 6 мм ПТФЕ синтетичної трубчастої пересадки при додатковому забезпеченні течії крові до мозку через тимчасовий сонний артеріальний шунт з застосуванням безперервного №6-0 поліпропіленового шва (тривалість 12 хв.; рисунок 3).

Висліди

Після операції всі симптоми зникли, повернувся нормальний пульс у правій променевої артерії, й

артеріальний кров'яний тиск в обидвох плечових артеріях став рівним — 160/80 мм рт. ст. Хворому знову приписано аспірин 81 мг і клопідогрелю бісульфату 75 мг доротово щодня. Обидва розтини загоїлись первинно. З 15.03.2004 р. пацієнт повернувся на роботу.

Проте 09.2004 р. появилась кров у сечі, яка не відійшла після припинення приймання аспірину й клопідогрелю бісульфату. Цистоскопія і біопсія виявили перехідно-клітинний рак сечового міхура. Застосовано імунологічне лікування. Вступна імуно-терапія включала вливання живих (внутрішньопухир-частих) паличок Кальметта-Герена (ПКГ; ThereCys[®], Aventis Pasteur Limited, Toronto, ON) в сечовий міхур 81 мг, розчинених у 50 мл стерильного, вільного від зберігаючих засобів розчину фізіологічної солі щотижня протягом 6 тиж. Підтримуюча імунотерапія включала вливання в сечовий міхур однієї дози живих ПКГ у терміни 3, 6, 12, 18 і 24 міс.

Хворий під час періоду стеження не проявляв жодних скарг чи ознак ішемії мозку та правої верхньої кінцівки; помер 02.10.2005 р. унаслідок метастазів з раку сечового міхура.

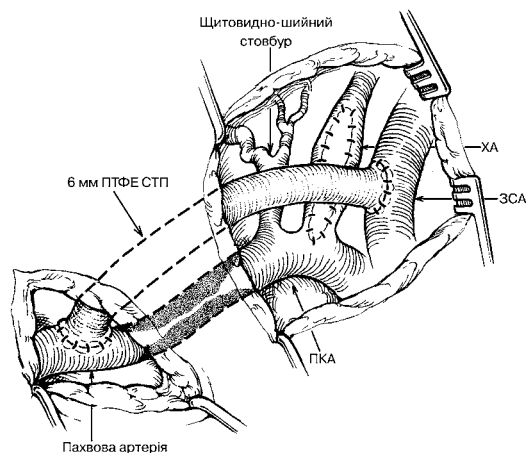


Рис. 3В. Рисунок художника завершеної операції з правим над- і підключичним розтинами. У правому надключичному розтині видно ближнє сполучення між ЗСА і 6 мм ПТФЕ СТП і її хід у позаключичний тунель, під ним — місце синтетичної латкової ангіопластики ближньої частини ХА, а також перекручений щитовидно-шийний стовбур. У правому підключичному розтині видно віддалене сполучення між 6 мм ПТФЕ СТП та пахвовою артерією.

Обговорення

Клінічна картина хворого — типова для право-бічного СПО. Але тільки після виконання ПВА поперечної аорти, двобічної сонних і підключичних артерій стало відомим, що клінічні скарги й ознаки були спричинені важким звуженням ближньої частини правої ХА і віддаленої частини правої ПКА.

Тепер у лікуванні СПО і позачерепного звуження ХА перевагу віддають ЧШВ¹¹⁻¹³. ЧШВ СПО успішно застосовано в 97% хворих, без важливих ускладнень, з частотою поновного звуження (рестенозу) у 18,8% жінок і 8,6% чоловіків у періоді стеження 36 ± 30 міс.¹¹ ЧШВ при односторонньому звуженні позачерепної ХА супроводжувався успіхом у 94–98% хворих, низькою частотою ускладнень, але високою (10–43%) частотою рестенозу в перші 6–12 міс.¹²

Досі є мало даних про ЧШВ у хворих зі звуженням віддаленої частини ПКА, з двобічним звуженням ХА в поєднанні зі звуженням мозкових артерій. Проте недавно описано симптомного хворого з двобічним звуженням ХА, якому вдало виконано КШВ на одному боці з застосуванням протиемо-лічного фільтра та кризьчерепного доплеріського детектора плинності крові¹³.

Ми обрали латкову ангіопластику ближньої частини правої ХА замість вставлення ХА до ЗСА або до сонно-пахвової синтетичної трубчастій пересадки тому, що останні підходи вимагали б додаткового відсікання ХА для досягнення її відповідної довжини, продовжили би відновлення повного кровопостачання до правої півкулі мозку й могли б спричинити натягування ХА¹⁴.

Виконання уперше ангіопластики ближньої частини правої ХА синтетичною латкою і застосування тимчасового сонного артеріального шунта під час ближнього сонно-пахвового обхідного з'єднання дозволило продовжувати безперервну течію крові до правої мозкової півкулі^{14,15}.

Незважаючи на досягнення ЧШВ при стенозах ПКА і позачерепної частини ХА, у поодиноких хворих, як у нашого, хірургічне втручання показане й безпечно^{14,15}.

Наше спостереження — єдине у своєму роді через співіснування звужень ближньої частини ХА

й віддаленої частини ПКА, які мімікували СПО, і цей стан потребує уваги. Обхід між загальною сонною артерією і пахвовою артерією, який добре працює в того хворого, це не стандартне втручання, але його слід брати до уваги в подібних клінічних станах.

SUMMARY

Mimicking the Subclavian Steal Syndrome

**A.S. Olearchyk, MD
Philadelphia, PA, USA**

JUMANA. 2005; 50(2/154): 48-52

Література

1. Contorni L. Il circolo collaterale vertebro-vertebrale nella obliterazione dell'arteria succlavia alla sue origine. *Minerva Chir.* 1960; 15:268-271.
2. Reivich M, Holling HE, Roberts B, Toole JF. Reversal of blood flow through the vertebral artery and its effects on circulation. *N Engl J Med.* 1961; 265:878-885.
3. Fisher CM. A new vascular syndrome: "the subclavian steal". *N Engl J Med.* 1961; 265:912-913.
4. Berguer R, Kieffer E. *Surgery of the Arteries to the Head.* Springer-Verlag, New York 1992.
5. Olearchyk AS. Coexistent bilateral carotid disease and left subclavian steal syndrome. *Vasc Surg.* 1992; 26(3):252.
6. Vitti MJ, Thompson BW, Read RC, et al. Carotid-subclavian bypass: a twenty-two-year experience. *J Vasc Surg.* 1994; 20(3):411-418.
7. Ouriel K, Rutherford RB. *Atlas of Vascular Surgery. Operative Procedures,* Philadelphia – Tokyo: WB Saunders Co., 1998.
8. Rodriguez-Lopez JA, Werner A, Martinez R, et al. Stenting for atherosclerotic occlusive disease of the subclavian artery. *Ann Vasc Surg.* 1999; 13(3):254-260.
9. Оларчик АС. Ішемічна хвороба серця і синдром „підключична артерія-зłodій”. *Серцево-судинна хір.* 2000; 8:159-161.
10. Оларчик АС. Спостереження ішемічної хвороби серця і *subclavian steal syndrome*. *Клін хір.* 2002; 7:57-58.
11. Bates MC, Broce M, Lavigne PS, et al., Subclavian artery stenting: factors influencing long-term outcome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004; 6(1):5-11.
12. Wehman JC, Hanel RA, Guidot CA, et al., Atherosclerotic occlusive extracranial vertebral artery disease: indications for intervention, endovascular techniques, short-term and long-term results. *J Interv Cardiol.* 2004; 17(4):219-232.
13. Mintz EP, Gruberg L, Kouperberg E, et al. Vertebral artery stenting using distal emboli protection and transcranial Doppler. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2004; 6(1):12-15.
14. Оларчик АС. *Всесвіт хірурга.* Львів: Мс, 2003. с. 486-490.
15. Оларчик АС. *Всесвіт хірурга.* 2-ге видання. Львів: Мс, 2006 (у друці).

Key words: *Carotid-axillary bypass, mimicking the subclavian steal syndrome, nasopharyngeal carcinoma, radiation therapy, subclavian artery, subclavian steal syndrome, synthetic patch angioplasty, upper extremity ischemia, vertebral artery, vertebrobasilar insufficiency.*

A 70 year old man presented with a clinical picture mimicking the right subclavian steal syndrome due to a severe narrowing of the proximal right vertebral artery and of the distal right subclavian artery, 6 years after radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma and lymphatic nodes of the neck. The patient underwent synthetic patch angioplasty of the proximal right vertebral artery, and a right carotid-axillary synthetic bypass graft. After the operation all symptoms and signs subsided.

РЕДАКЦІЙНА ЧАСТИНА

Виникаючі й відновлені заразливі захворювання

Це число *ЛВ* відображає новий напрям у діяльності *ЛВ*: у майбутньому більшість статей буде зосереджена на одній головній темі. Другою виїмковою ознакою цього числа та першою в історії *ЛВ* є включення авторового і предметного покажчиків за останніх п'ять років. Крім того, є пляни приготувати покажчики, які охоплюють усі числа *ЛВ*, видані за останнє півстоліття.

Тема виникаючих і відновлених заразливих захворювань (ВВЗЗ) була обрана для цього числа тому, що вона набрала критичного глобального значення. Від 1972 р. появилось тридцять нових заразливих хворіб, і нині смертність, приписана ВВЗЗ, дорівнює 32-35% річної смертності 52-57 млн. людей у цілому світі.

Становище щодо ВВЗЗ в Україні вкрай невідрад-не. Захворювання на ВІЛ/СНІД охопило 1,4% населення — цей рівень є найвищий в Європі. Кількість туберкульозних пацієнтів дійшла до 700 000+ і збільшується на 37-39 000 нових випадків щороку. Особливо загрозливим є схрещення ВІЛ/СНІД і туберкульозної епідемій. На додаток до збільшення кількості випадків більш звичайних заразливих захворювань недавні повідомлення звітували про появу пташиної грипи H_5N_1 в Україні, а раніше були нечіткі повідомлення про наявність пріонової хвороби корів.

Система охорони здоров'я та суспільної опіки України перебуває на нижчому рівні, ніж в інших країнах Східної Європи. Наприклад, ледве одна третина немовлят є вакцинованими. У таких обставинах лише рішучі дії для поліпшення здоров'я народу і його суспільної опіки на найвищому державному рівні зможуть відвернути вкрай нищівні наслідки зростаючої загрози ВВЗЗ.

Д-р Р. Б. Воробець

SUMMARY

Editorial

Emerging and Reemerging Infectious Diseases

R. B. Worobec, PhD

Alexandria, VA

JUMANA, 2005; 50(2/154): 53

This issue of *JUMANA* is unique in that it reflects a new policy of publishing issues largely devoted to one major theme. Another special feature of this issue is the inclusion of author and subject indexes covering the past five years, a first in the history of *JUMANA*. Moreover, plans are being laid to provide a retrospective index to all previous issues of *JUMANA*, half a century's worth.

The theme of emerging and reemerging infectious diseases (ERIDs) was selected for this issue because it is a critical worldwide problem. Since 1972 thirty new infectious diseases have appeared on the scene, and ERIDs now account for 32-35% of the annual global mortality of 50-57 million deaths.

The ERIDs situation in Ukraine is dire. The per capita rate of HIV/AIDS infection is the highest in Europe at 1.4%, and the number of tuberculosis patients has reached 700,000+ and is increasing at a rate of 37-39,000 new cases a year. Especially foreboding is the convergence of the HIV/AIDS and tuberculosis epidemics. In addition to a rise in the incidence of the more common infectious diseases, avian influenza H5N1 has now been reported in Ukraine, and earlier in the year there were murky reports of bovine prion disease as well.

Healthcare services and social care for vulnerable families and individuals in Ukraine are below that of other Eastern European countries. For example, barely a third of Ukraine's infants are vaccinated. Only high level political commitment to adequate healthcare and social services can preclude the devastating consequences of ERIDs that now loom over the country.

БІБЛІОГРАФІЧНІ НАРИСИ

Д-р М. Харкевич

Д-р Тома Воробець (1899–1986) Біографічний нарис його життя і праці

Д-р Тома Воробець народився 1 липня 1899 р. у Перемишлянах в родині шевця. З ранніх років родичі прищипили йому патріотизм та жадобу до науки, тому одною з його головних турбот з наймолодших літ було прокриття коштів навчання. Ціле життя він брав активну участь у боротьбі за українську державу, та в повторних спробах цю державу організувати й закріплити. Він завжди стояв на сторожі народнього здоров'я і вважав, що лише власна держава зможе забезпечити фізичне і душевне здоров'я українському народові.

По закінченні нижчих гімназійних клас у Перемишлянах він перервав студії щоб далі вчитися самотужки у Відні де відбував військовий вишкіл як підготовку до служби в рядах Українських Січових Стрільців. У військовому наплечнику носив шкільні книжки в які поринав у вільний час. Через молодий вік до УСС був прийнятий щойно в 1917 році як один з наймолодших охотників. Вже у військовій уніформі та в ранзі хорунжого здав у травні 1919 року матуру у Станиславові.

Своє воєнне хрещення одержав хорунжий Т. Воробець в боях за львівську цитаделю. Літом 1919 року українські частини були змушені перейти Збруч. Хорунжий Т. Воробець дістав доручення разом із іншими дев'ятьма старшинами переводити усвідомлюючи акцію серед населення і мобілізувати селянство до армії Української Народньої Республіки. Група попала в оточення частинами Червоної Армії. Слідував полон і воєнний суд виїзної одеської череззвичайки [ЧЕКА] в П'ятигорах, недалеко Києва. Стадартний присуд в тих жорстоких часах був "смерть через розстріляння". Присуд мав виконати відділ українських червоних кіннотчиків під командою славного партизанського комісара Григорія Гринька, який згодом сам був розстріляний.

Chicago, IL



**Д-р Тома Воробець
Thomas Worobec, MD
(1899-1986)**

Почувши українську мову своїх в'язнів кіннотчики покликали Гринька який приїхав верхи і звернувся до полонених українською мовою. Пересидівшу вже одну напружену й безнадійну ніч очікуючи смерть, стрільці спочатку відмовилися входити з Гриньком в розмову, називаючи його зрадником. Гринько все ж таки терпеливо й з виrozumінням продовжував говорити, скасував вирок смерті, і дійшло до розмови хоч ніхто своїх переконань не змінив.

Врешті решт полонені опинилися в таборі полонених в Кожухові коло Москви, де за одну зиму на загальне число 1200 полонених, 700 померло на різні роди тифу. Хорунжий Воробець теж захворів висипним і поворотним тифом, що дало йому імунність і може врятувало його життя в часи другої світової війни. В таборі звернули на нього увагу партійні чинники. Пропонували вступ в партію, освіту в Військовій Академії ім. Фрунзе, кар'єру в



Хорунжий Т. Воробець, УСС, 1918 р.
2nd Lieutenant T. Worobec,
Ukrainian Sich Legion, 1918.

Червоної Армії, та дали перепустку на тимчасове проживання в Москві.

У травні 1921 року Тома Воробець з підробленими документами що він поляк зв'язався з групою польських полонених інвалідів яких репатріювали до Польщі. Через табір в Барановичах, безконечних слідствах та кілька арештів повернувся до Львова де вступив на медичний факультет Українського Тайного Університету. Там став студійним референтом та анатомічним асистентом д-р Маріяна Панчишина. Новий арешт і нагінка польської поліції примусили його перейти нелегально польсько-чеський кордон в пошуку медичної освіти.

В Чехословаччині він записався на медичний факультет Карлового Університету в Празі. Через скудну стипендію отримував себе заробітками з приватних лекцій хемії які давав чеським студентам, та працюю як асистент в лабораторії патології. У 1928 році промувався на доктора медицини. Знова слідував нелегальний поворот до Львова — нова тяганина із поліцією і нарешті нострифікація диплому в Вильні у 1929 році.

У Львові, з так тяжко здобутим лікарським званням, д-р Тома Воробець кинувся у вир професійної як теж суспільно-громадської праці. Рівночасно він був асистентом на університетській клініці, лікарем Рідної Школи і асистентом д-ра О. Барвінського в poradні для дітей і матерей. В 1931 році переїхав він до Теревовлі та перебрав практику по д-рові Грицькові Гарматієві, визначному лікарєві і діячеві на Теревовельщині, та синові першого руського посла до Австрійського парламенту у Відні. Д-р Воробець зразу взявся не лише до здоровельної справи, але продовжував і традицію свого попередника як суспільний діяч, за що знова стягнув на себе увагу польської поліції. Він був ініціатором і постійною головою одного із найбільших і найактивніших відділів Українського Гігієнічного Товариства, проти-туберкульозної poradні, та poradні для матерей і дітей. Ще 1936 р. Д-р Тома одружився з панною Софією Гарматій, дочкою згаданого д-р Г. Гарматія. В 1939 році він зорганізував першу у Теревовлі лікарню, але не погодився на пропозицію назвати її його іменем.

В час першої окупації Червоною армією д-р Тома переїхав до Львова з політичних причин, де всеціло присвятився праці і боротьбі з туберкульозом та співпраці з місцевою філією Українського Наукового Туберкульозного Інституту в Києві. Це дало йому нагоду кілька разів їздити до Києва і Москви. Під час одної розкішної офіційної вечірки в Москві з медичною елітою його знезацька обступили кілька незнайомих вчених і один з них прошепотів по українськи: Докторе, уважайте що і з ким говорите. Нам потрібно щоби люди такі як Ви вижили. І вмиль група розвіялася.

Прийшов бурхливий 1941 рік, рік найбільших українських сподівань і розчарувань. Проголошення відновлення Української держави в червні 1941 р. дало українським лікарям надії на розвиток української медичної науки у власній державі. Ці надії нова окупаційна влада скоро перемінила на кошмар животіння під нацистівським чоботом.

Події, які перекотилися по Західній Україні услід за гусеницями червоних чи нацистівських танків, залишили країну в політичній, економічній і здоровній руїні. Безконечні валки голодних і обі-



Проф. М. Панчиши з анатомічними асистентами Т. Воробцем (зліва) і С. (?) Панкевичем (справа). Анатомічний музей Українського Тайного Університету на піддашу будинку НТШ. Львів. Музей ніколи не був викритий польською поліцією. Львів, 1921 р.

Prof. M. Panchyshyn with anatomy assistants T. Worobec (left) and S. (?) Pankevych (right). Anatomy Museum of the Ukrainian Secret University; located in the loft of the Shevcheno Scientific Society building. L'viv. The museum was never uncovered by the Polish police. L'viv, 1921.

драни поворотців з фронтів йшли зі сходу на захід, а за ними тягнулися всякі пошесні недуги, у першу чергу невідступний товариш здеморалізованого вояка — тиф. Чисельні нужденні табори полонених за одну ніч заповнювалися тисячами, а то сотнями тисячів кол. вояків, у великій мірі українцями. В тюрмах батьох галицьких міст розкопували могили наших найближчих, жорстоко помордованих окупантами. Розгублені жінки шукали своїх чоловіків. Матері — своїх синів. Без ніяких засобів комунікації чи порозуміння.

Відновлення необхідного Червоного Хреста було одною із найважливіших функцій передових людей. Д-р Воробець став членом президії Українського Червоного Хреста. Перший голова УЧХ д-р Леонід Курчаба напочатку серпня 1941 р. був заарештований німцями, вивезений до Кракова, і закатований у горезвісній тюрмі на Монтелюпах. По ньому провід перебрала д-р Галина Біленька-Врецьона яка

заразилась на тиф при лікуванні полонених. Тоді урядуючим головою УЧХ став д-р Тома Воробець у співпраці з наступником д-ром М. Григорчуком.

Уже в першому дні зайняття Львова німцями в кінці червня 1941 р. Українські лікарі негайно перебрали в свої руки майно радянської організації Червоного Хреста та всіх медичних установ м. Львова. Про діяпазон праці нехай послужить факт, що вже неділя 12 жовтня 1941 р. була проголошеною днем УЧХ, із завданням мобілізації української громадської думки до самопомоги, як теж збірка фондів і харчів для найбільше потребуючих голодуючих полонених у таборах т. зв. Генерал-Губернії. Лише в одному таборі за один тиждень число полонених зменшилося з 80.000 на 50.000 душ, а шпиталі, клініки та навіть шпитальні коридори були дослівно завалені хворими на тиф. У Львові в централі УЧХ на 25 працівників лише 3 особи не хворіли. Український лікарський світ з найбільшою посвятою і нараженням життя рятував своїх і не-своїх братів, і багато з них були одними з перших трагічних жертв.

Можна сказати що спочатку діяльність УЧХ була навіть респектована деякими вищими старшинами німецької армії. Але з приходом цивільних партійних урядовців почалася швидка ліквідація усіх українських організацій. Новий окупант бачив в УЧХ потенційну небезпеку. Від жовтня 1941 р. Львівське гестапо кількакратно викликувало д-р Воробця і з погрозами вимагало негайної ліквідації “нелегального” УЧХ. Усі аргументи уважати діяльність УЧХ за виключно гуманітарну а не політичну, та що вона є в інтересах самих німців доки існують табори полонених лише віддаювали час неминучої ліквідації. Вперед гестапо розв’язав УЧХ у Києві, а остаточно у Львові у березні 1942 р. з утворенням Генерального Комісаріату України. Завдання УЧХ перебрала Краєва Комісія Допомоги Полоненим, під дальшим головуванням д-р Воробця, при Відділі Суспільної Опіки Українського Краєвого Комітету очолюваним д-ром Костем Панківським. Як член Колегії УКК для допомогівих справ д-р Воробець далі впливав на допомогу полоненим в тих в найбільше невідрадних обставинах. Чинними лишилися тільки частини УЧХ при УПА.



Д-р Т. Воробець на імprovізованім засіданні у відпочинковій кімнаті.

Львівська Туберкульозна Клініка. Львів, 1942 р.

Dr. T. Worobec at an impromptu meeting in a staff break room. L'viv Tuberculosis Clinic. 1942.

Крім того, з почином та піддержкою Проф. Д-р Маріяна Панчишина і д-р Олександра Барвінського, начальника Відділу Здоров'я, вже першого дня німецької окупації, 30 червня 1941 р. д-р Воробець зайняв комплекс будинків при Театинській вулиці — якими перед тим володіли органи НКВД — та zorganizував там модерну Туберкульозну Клініку. Він був її директором аж до виїзду в липні 1943 р., коли директором став д-р Г. І. Чермерис. Клініка ця була сіллю в оці Гестапа, і стала базою постачання медичних засобів для українського підпілля.

Д-р Воробець завжди керувався принципом що треба ставити злагоду в громаді над особисті почуття. Коли в 1978 році появилася допис в Лікарському Віснику в якому роля засновника і директора Туберкульозної Клініки була приписана іншій особі, д-р Воробець з розчаруванням рішився на це не реагувати щоб не загострювати непорозуміння задля добра товариства. Все ж таке, кілька учасників тогочасних подій, між ними д-р С. Березницька-Тершаковець, д-р О. Фаріон, д-р Р. Мороз та інші, не лише самі написали спростовання, але і настоювали на тім щоби д-р Воробець також вимагав виправлення. За словами д-р Березницької-Тершаковець, "...бо

неспростована помилка зафіксується як факт, на який потім покликаються другі й в цей спосіб повстає баламутство, яких маємо в нашій історії багато."

Як голова УЧХ і директор туберкульозної клініки, д-т Тома Воробець мав також таємні контакти з представниками жидівських лікарів у львівському гетті, допомагав жертвам гітлерівського терору потрібними медикаментами. Він належав до гурта людей, які помагали лікарям-жидам хоронити своє життя, від фізичного знищення гестапом, шляхом переходу до УЧХ при УПА.

Д-р Тома мав доволі багату кореспонденцію з тих жорстоких часів. Чи не найціннішим буде відручний лист від Слуги Божого Митрополита Андрея з подякою за труд і посвяту для терплячого українського народу. У листі з датою 18 травня 1942 р. Митрополит Андрей пише: "... даєте нашим молодим медикам гарний приклад жертвенної праці і посвяти лікаря, додаєте духа і відваги боротися зі всіма противностями. Не оглядаєтеся на людські похвали, але тим більше на них заслугуєте..."

А коли в дуже невідрадних обставинах почалася організувати українська збройна сила, д-р Тома не лише трудився забезпечити українського вояка лікарем, але сам ще раз вбрав на себе військову уніформу та, разом з багато молодшими від себе, відбув комплетний військовий вишкіл в рядах Української Дивізії, Української Національної Армії. В трагічному 1944 році, коли большевицька навала вдруге затопила українські землі, д-р Воробець "як ворог народу" з вироком смерти з родиною подався на захід.

Весна 1945 р. принесла цілковитий розвал німецького "райху". В цій новій дійсності на непривітній чужині, без знання мови, українська еміграція опинилася знова в крайній біді. У Мюнхені, при вулиці Дахауер число дев'ять, у майже до половини заваленому будинку, ідейні активні люди з д-ром Т. Воробцем у проводі відновили УЧХ поруч з канцелярією Ліги Українських Політичних В'язнів. Від перших днів УЧХ вів незвичайно живу працю піддержані бувшими політичними в'знями. Через бездержавність, непорядок, неточності в централі Міжнародного Червоного Хреста в Женеві, по-

*...даєте нашим молодим медикам гарний
приклад жертвенної праці і посвяти лікаря
...Не оглядаєтеся на людські похвали,
але тим більше на них заслугуєте...*

*+ Митрополит Андрей Шптицький
Лист з 18 травня 1942 р.*

яву різних повноважень у різних людей, ворожі інтриги різних чужих угруповань, та на домагання советського уряду, американська військова управа заборонила діяльність УЧХ.

Тоді д-р Т. Воробець рішився на небезпечну поїздку до Риму, до владики скитальців Кир Івана [Бучка] за допомогою та порадою. Він пройшов три кордони без жодних документів, без відповідного досвіду, без знання французкої чи італійської мови, через снігами засипані Альпи — здебільша ночами — оминаючи поліційні та військові патрулі і контрольні пункти. Із цієї подорожі вертається він із благословенням на переіменования та перетворення УЧХ на ще до сьогодні існуючу Українську Санітарно-Харитативну Службу для українських емігрантів. Дальші заходи забезпечили піддержку від Української Православної Ієрархії. Дуже помічними у творенні нової центральної організації були апостольський адміністратор св. п. Отець Микола Вояківський та відомий український американський священик, а пізніше єпископ св. п. Іван Стах і багато, багато інших. Діяльність тої інституції була дуже багатогранна і можлива лише завдяки жертвенности багатьох осіб, а впершу чергу д-ра Воробця.

Д-р Т. Воробець практично жив працею УСХС. Днями і ночами працював в амбулаторії, відбував довезні конференції, годив розсварених та потішував зажурених. Праця УСХС була дуже многогранна і можлива лише завдяки жертвенности її працівників. На вулиці Дахауер 9 зустрічалися часто і вели плідні переговори високопоставлені особи з різних політичних середовищ і тут успішно полагодився не один затажний спір. Тут велася інтензивна праця розшуків осіб і родин, давалася поміч воєнно-полоненим, поміч примусово виве-

зеним, поміч бувшим в'язням і хворим, та правну опіку потребуючим.

Коли в 1947-48 роках прорвалися частини УПА до західної Німеччини, д-р Т. Воробець разом із проф. Борисом Андрієвським, проф. Василем Плющем, та д-ром Ярославом Воевідкою [і д-ром М. Харкевичем — Ред.] з рамени УСХС давали медичну допомогу, поради та вказівки знеможеним воякам УПА. Для багатьох з нас, що жили в Мюнхені і бували часто на Дахауер 9, усі ці нам знайомі кімнати булиби порожні без його особи. Увесь гамір, що там постійно панував був би мовчанкою без його розсудливого голосу.

Особливо позитивними були стосунки нав'язані з Центральним Комітетом Міжнародного Червоного Хреста у Женеві та американською окупаційною владою. Виявилось що про діяльність УЧХ в краю під час Другої світової війни було добре відомо ЦКМЧХ в Женеві. Про це Д-р Воробець довідався особисто вже по війні від д-ра Карля Якоба Буркгардта, президента ЦКМЧХ у Женеві, та від інших представників ЦКМЧХ. Власне запоруки урядовців ЦКМЧХ та вижчих службовців американської військової влади зробили можливим виїзд д-р Воробця до Америки попри усі доноси і звинувачення із сторони чужих і своїх неприхильників.

Коли українська еміграція почала масово покидати Європу і шукати притулку за океаном, д-р Тома з родиною переселюється до ЗСА [США] у 1948 р. Тут він від самого початку перейшов на державну службу і рішив помагати тим, що найбільше його помочі потребували. Це були "шовні-індіяни" в Оклагомі, де в скорому часі д-р Воробець став директором туберкульозного шпиталю для індіанців. Від 1954 р. д-р Воробець працював у різних ветеранських лікарнях на становищах шефа невропсихіатричних і туберкульозних служб. Перехід з індіанської служби до ветеранської був зумовлений бажанням бути ближше до українського оточення. Д-р Воробець належав до європейських та американських медичних товариств, часто виступав з доповідями на медичних конференціях ЗСА і Канади, був членом низки комітетів, та друкував свої праці в чільних американських журналах присвячених легеневій медицині.

Д-р Тома Воробець був один із засновників Українського Лікарського Товариство в Америці (пізніше на Українське Лікарське Товариство Північної Америки) та проводив установчими зборами в Нью Йорку 22 січня 1950 р. Він займав різні пости в Товаристві: був головою відділу Ілліной, член управи та товариського суду, дописувач і член редакції Лікарського Вісника, та брав участь і виголошував наукові доповіді на конференціях УЛТПА. У травні 1976 р. під час наукової конвенції УЛТПА в Клівленді Д-р Воробець був відзначений грамотою Почесного Члена. Треба підкреслити що Д-р Тома Воробець теж був повним членом УВАН і НТШ.

Помер цей небуденний лікар-державник 16 лютого 1986 р. в Чикаго. Ми незвичайно горді, що нам довелося пережити разом з невіджалуваним д-ром Томою Воробцем деякі розділи його плодovitого життя. Його шляхетні діла та прямий життєвий шлях були розрадою для його родини, а для нас, його колег — наснагою і заохотою йти його слідами. Він був уосібнення українського лікаря, не вмів жити без українських людей, без української громади. Він залишився на все дуже активний провідний член української лікарської родини, здисциплінований член українських ветеранських організацій, відданий чоловік і гордий батько та великий український патріот.

SUMMARY

Thomas Worobec, MD (1899-1986)
A sketch of His Life and Work

M. Charkewych, MD
Chicago, IL

JUMANA. 2005; 50(2/154): 54-61

Dr. Thomas Worobec, a specialist in pulmonary medicine and head of the Ukrainian Red Cross during WWII and the Ukrainian Sanitary and Charitable Service in post-war Germany, was born on April 1, 1899 in the town of Peremyshliany, Western Ukraine. The area was then part of the Austrian Empire, and his early experience of life imbued him with a strong social conscience and empathy for the disadvantaged.

He obtained his gymnasium graduation certificate in 1919 when already a second lieutenant in the Ukrainian military formation, the Sich Riflemen Legion. He had left school after taking lower-level courses to join the Legion, packing his knapsack with textbooks for self-study during basic training. Later in the year he saw action around Kyiv, was captured by the Red Army, and sentenced to death by the Cheka. His death sentence was countermanded at the last minute, and he was sent to a POW camp in Kozhukhovo, near Moscow. He survived several bouts of typhus and acquired a level of immunity that stood him in good stead during WWII. Most prisoners were less fortunate: 700 of the camp's 1,200 inmates died from typhus during the first winter. Rejecting offers of a career in the Red Army and education at the Frunze Military Academy in Moscow, he escaped in 1921 and made his way to L'viv (Lemberg, Lwow), the capital of Western Ukraine, then in Polish hands.

On reaching L'viv he immediately enrolled in the Faculty of Medicine at the Ukrainian Secret University, later transferring to Charles University in Prague. In order to make ends meet he worked as a pathology assistant and privately tutored other students in chemistry. He obtained his MD degree in 1928 and returned to Poland. After getting his medical license in Vilno in 1929, Dr. Worobec went to L'viv where he held an appointment as university clinical assistant, and worked as a visiting physician in Ukrainian schools and as consultant to an ambulant clinic for mothers and children.

In 1931 Dr. Worobec took over the practice of Dr. Hryhoriy Harmatiy in the town of Terebovlia. In short order he established and chaired the local chapter of the Ukrainian Hygienic Society, and two ambulant clinics – one serving tuberculosis patients and the other dedicated to maternal and child health. In 1939 his plans for the first hospital in Terebovlia were realized, but he declined a proposal to have the facility named after him. Later in the year the area fell under Soviet rule and he found it advisable to move back to L'viv, specialize in tuberculosis, and collaborate with the L'viv branch of the Ukrainian Tuberculosis Research Institute in Kyiv. The latter affiliation gave him the opportunity

to travel to other parts of the USSR, especially Kyiv and Moscow.

World War II was particularly brutal in Ukraine, with both the Soviets and Nazis following a “scorched earth” policy at Ukraine’s expense. To appreciate the scope of devastation one has to understand that the millions of civilians killed by the Nazis and Soviets in Ukraine exceeded civilian losses in all other European countries combined. It was in this this cauldron of destruction that the Ukrainian medical community rallied to render medical and humanitarian assistance to civilians and hundreds of thousands of POWs of all nationalities on Ukrainian territory.

In late June 1941 the German army entered Western Ukraine and in July the Ukrainian Red Cross (URC) was reestablished with its headquarters in L’viv. After the first head of the URC, Dr. Leonid Kurchaba, was arrested by the Gestapo in early August and executed, and his designated successor, Dr. Halyna Bilen’ka-Vretsiona, was incapacitated by typhus, Dr. Worobec took over as head. For over a year he faced down repeated threats and orders by the Gestapo to disband the URC. Finally, in 1942 the URC headquarters were officially “liquidated” on paper, but continued to function under different names well into 1943. However, by the end of 1943 only the URC units attached to the Ukrainian Insurgent Army (Ukrayins’ka Povstans’ka Armiya; UPA) had survived annihilation by the Gestapo, often accompanied by arrests and executions.

Concurrently with his URC responsibilities, Dr. Worobec also supervised the takeover of a complex of buildings previously occupied by the NKVD and their conversion into the city’s Tuberculosis Clinic. He became the clinic’s director and, again, had to deal with close scrutiny and sudden raids by the Gestapo, who never discovered that the clinic was delivering medical supplies to the UPA and harboring their wounded soldiers. Throughout this period Dr. Worobec was in secret contact with Jewish physicians in the L’viv ghetto, provided them with medications and hospital supplies, and facilitated their escape to the UPA.

As the war progressed, a division of the nascent Ukrainian National Army was being organized as a self-defense force in 1943. Dr. Worobec volunteered as a physician and went through full basic training

alongside men half his age. In 1944, as the Red Army was inexorably advancing on L’viv, Dr. Worobec, under a death sentence as an “enemy of the people,” made his way West with his family.

The end of WWII found over 2.3 million Ukrainian refugees, *ostarbeiters*, POWs, and concentration camp survivors in Germany and Austria in need of relief, guidance, and moral support. When the URC was reestablished in Munich in 1945 it faced strident Soviet opposition and a campaign of misinformation.

It fell to Dr. Worobec as head of URC to establish contact and gain acceptance by the International Committee of the Red Cross (ICRC) in Geneva, the Western occupying powers, international relief organizations, etc. In the process, the name of URC was changed to the Ukrainian Sanitary and Charitable Service (USCS) for political reasons. Success in winning support for the USCS’s humanitarian mission was predicated on URC’s proven track record in Ukraine and the excellent personal and working relationships established with the American Government of Occupation, the ICRC, and other agencies. When the first battered and exhausted units of the UPA had fought their way through Soviet-occupied Europe to West Germany in 1947, the USCS was there to aid them, with immediate medical care provided by Drs. T. Worobec, B. Andriewsky, V. Plushch, Ya. Voyevodka and M. Charkewych.

A particularly gratifying moment in Dr. Worobec’s life came when Dr. Carl Jacob Burckhardt, President of ICRC, personally informed him that the wartime activities of URC were well known and admired at ICRC headquarters in Geneva. It was an opinion that carried considerable weight with other organizations and Western governments at that difficult time.

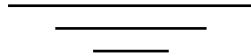
In 1948 Dr. Worobec came to the United States with his family and decided on a career with the federal government. He joined the Indian Health Service in Oklahoma and rose to the position of a hospital superintendent. In 1954 he transferred to the Veterans Administration and served as chief of neuropsychiatric-pulmonary services. In his career Dr. Worobec belonged to a number of European and American medical, scientific and professional associations, served on a number of federal and society committees, panels, and task forces, published articles in peer-reviewed

American medical journals, and presented papers at medical conferences.

Dr. Worobec was one of the founding member of UMANA and chaired its inaugural meeting on January 22, 1950 in New York. He remained active in the society's affairs, serving as president of UMANA's Illinois chapter, on the board of directors and the ethics committee, and on the editorial board of *JUMANA*. He contributed articles to *JUMANA*, presented papers at UMANA conventions, and was recognized for his

contributions with UMANA's Lifetime Achievement Award in 1976. He was, in addition, a full member of the Ukrainian Academy of Arts and Sciences and the Shevchenko Scientific Society.

Dr. Thomas Worobec died on February 16, 1986 in Chicago. His was an exemplary life of a devoted family man and physician dedicated to assuaging human suffering and to the cause of Ukrainian self-determination.



Леонтій-Людомир Дмоховський (1909–1981) Біографічний нарис життя і праці

Д-р Леонтій-Людомир Дмоховський народився в Тернополі 1 липня 1909 р.; походив він з видатного греко-католицького священничого роду по батьківській та матірній стороні. Він закінчив середню освіту в Перемишлі, а медичні студії у Львові, де одержав ступінь бакалавра медицини (B. M.) в 1933 р. Ставши лікарем, працював у Львові за своїм новим фахом до 1935 р. Відтак переїхав до Варшави, де започаткував свою наукову кар'єру. У 1935-1938 рр. був асистентом у відділі бактеріології й експериментальної медицини в Інституті гігієни та займався проблемами раку в лабораторії проф. Гіршфельда. У 1937 р. здобув диплом доктора медицини (M. D.) у Варшавському університеті.

У 1938 р. д-р Дмоховський, одержавши спеціальну стипендію, переїхав до Лондона, де умови вивчення раку були кращі при Імперському фонді для дослідження раку. Після семи років наукової праці у Лондоні, у 1946 р. він перейшов до м. Лідса як дослідник і викладач на відділі експериментальної патології і ракових досліджень при Медичній школі університету Лідс. Успішно поєднавши дослідничі проекти з академічними заняттями, він у 1949 р. здобув додатковий академічний ступінь доктора філософії (Ph. D.) з вірусології на тому ж університеті.

На основі його дослідничих успіхів та опублікованих праць його запрошено у 1951 р. дати низку викладів на американських університетах про свої дослідження та наукові погляди. Науковий рівень цих доповідей був так успішний, що його запросили провести 1953-1954 академічний рік у США на становищі професора-гостя мікробіології в Колегії лікарів та хірургів Колумбійського університету в м. Нью-Йорку. Д-р Дмоховський вирішив залишитися на постійно в США і в 1954 р. переїхав до Техас, щоб зайняти становище професора анатомії в Бейлор колегії

*Alexandria, VA



Лев Л. Дмоховський, д. м., д. філ., 1956 р.
(З дозволу Центру раку ім. М. Д. Андерсона
Університету Техас).

Leon L. Dmochowski, M.D., Ph.D., 1956
(Courtesy of University of Texas M. D. Anderson
Cancer Center.)

медицини в м. Г'юстоні. Рік пізніше, він став шефом Секції вірусології й електронної мікроскопії при Лікарні та Інституті раку ім. М. Д. Андерсона (нині Центр раку ім. М. Д. Андерсона) при Університеті Техас. Це становище д-р Дмоховський займав до 1965 р. Унаслідок реорганізації в медичній школі університету його найменовано професором і першим головою новоствореного відділу вірусології. У 1974 р. д-р Дмоховський відійшов на пенсію від адміністративних обов'язків, проте лишився при університеті, як голова-емерит та продовжував виконувати завдання професора до кінця свого життя.

Д-р Дмоховський був автором/співавтором понад 450 наукових праць, які своїм обсягом охоплювали



Лев Л. Дмоховський при електроннім мікроскопі, 1958 р. (З дозволу Центру раку ім. М. Д. Андерсона Університету Техас).

Leon L. Dmochowski at an electron microscope, 1958 (Courtesy of University of Texas M. D. Anderson Cancer Center.)



Лев Л. Дмоховський при світловім мікроскопі, 1965 р. (З дозволу Центру раку ім. М. Д. Андерсона Університету Техас).

Leon L. Dmochowski at a light microscope, 1965 (Courtesy of University of Texas M. D. Anderson Cancer Center.)

імунологію, серологію, ендокринологію і вірусологію стосовно до експериментальної та клінічної онкології. Д-р Дмоховський був піонером у застосуванні електронної мікроскопії в онкологічній вірусології і перший відкрив віруси в мишиній лейкемії та у злоякісних пухлинах грудей мишей. Мало того, він довів, що цей рід лейкемії можна передавати здоровим мишам фільтратом зараженої крові і виявити ці віруси в мишей, в яких розвинулася лейкемія внаслідок переливання фільтрату. Дальшими дослідженнями він довів присутність відповідно подібних вірусів у людей, хворих на лейкемію, й у раку грудей жінок.

Оскільки д-р Дмоховський був першим серед перших в онкологічній вірусології й дійсно застосовував оригінальні погляди й методи до вивчення співвідношення вірусів до раку, його

спостереження й помірковані висновки спершу не завжди отримували загальне визнання чи розуміння. Проте у кожному спірному випадку всякі нерозуміння з часом вияснялись і наукові спостереження та розсудливі висновки д-ра Дмоховського були остаточно схвалені міжнародною громадою вчених. Останнє потвердження його праці прийшло вже після його смерті з відкриттям генів раку в 1982 р. та доказом того, що їх співвідношення з певними вірусами вирішує долю клітини й можливе утворення пухлини. Багато років тому д-р Дмоховський пояснив нижчепідписаному, тоді ще початкуючому вченому, що мати оригінальний погляд чи зробити відкриття в науці — часто те саме, що ходити босоніж по загостреній бритві.

...Мабуть, більшість онкологічних вірусологів світу того часу якщо не були вишколені ним, то перебували під прямим впливом д-ра Дмоховського.

Д-р Дж. М. Бовен

Д-р Дмоховський був популярною постаттю у своїм академічному середовищі, студенти і колеги прозвали його "Доктор Д". Цікаво згадати, що попри всі свої адміністративні, дослідничі, педагогічні і суто наукові обов'язки він все ще знаходив час на переклади наукових праць зі слов'янських мов на англійську.

Д-р Джеймс М. Бовен, тодішній віце-президент Лікарні М. Д. Андерсона, підсумовуючи життя д-ра Дмоховського, заявив що, мабуть, більшість онкологічних вірусологів світу того часу якщо не були вишколені д-ром Дмоховським, то були під прямим його впливом. Це твердження особливо стосувалося японських вчених того часу, які майже всі з яких вдосконалили свої знання під його керівництвом.

Д-р Дмоховський був консультантом Інституту раку США та різних академічних і дослідних установ, почесним та дійсним членом багатьох американських та міжнародних наукових організацій. Він був відзначений багатьма нагородами та почесними академічними ступенями. Варто також пригадати, що д-р Дмоховський був довголітнім членом УЛТПА, служив у редакційні колеґії *ЛВ* (1976 р.), друкував праці в *ЛВ*, давав доповіді на з'їздах УЛТПА і був дійсним членом НТШ.

Д-р Дмоховський помер на приступ серця 26 серпня 1981 р. на 72 році життя під час вакацій у Мехіко. З його відходом у засвіти людство втратило видатного вченого, що багато спричинився до розвіяння п'їтьми довкола злякїсних захворювань.

Подяка. Автор щиро вдячний маґїстрові Л. В. Брунетові, заступнику директора Центру історичних джерел Дослідничої медичної бібліотеки Центру раку ім. М. Д. Андерсона Університету Техас, Г'юстон, Техас, за біографічні дані про д-ра Л. Дмоховського та копії його фотографій. Автор також вдячний д-рові П. Джулеві за критичний перегляд рукопису.

Acknowledgements: *The author is indebted to L. W. Brunet, M. A., Assistant Director for the Historical Resources Center, Research Medical Library, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, for kindly providing biographical information on Dr. L. Dmochowski and the photographs. The authors also wishes to thank P. Dzul, MD, for his critical review of the manuscript.*

SUMMARY

Leon L. Dmochowski, MD, PhD (1914–1981)
A Biographical Sketch of His Life and Work

R. B. Worobec, PhD
Alexandria, VA

JUMANA. 2005; 50(2/154): 62-65

Dr. Leon L. Dmochowski, a leading viral oncologist, and former chairman of the Department of Virology at M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute (now M. D. Anderson Cancer Center) in Houston, Texas, was born on July 1, 1914 in Ternopil, Western Ukraine, then a part of the Austrian Empire.

Although he came from a line of distinguished Ukrainian Greek-Catholic clergymen on both sides of his family, he chose medical research as his life's work. In 1933 he earned a Bachelor of Medicine degree at the University of L'viv, and in 1937 obtained his M.D. degree from the University of Warsaw. At that time he had already developed an interest in cancer research, and in 1938 moved to England to work at the Imperial Cancer Research Fund in London. He remained in London for seven years, and in 1946 relocated to Leeds where he accepted a research and lecturing

position in the Department of Experimental Pathology and Cancer Research at the School of Medicine, Leeds University. While there, he also pursued an academic program which earned him a PhD degree in virology in 1949.

In 1951 Dr. Dmochowski was invited to give a series of lectures on viral oncology at American medical schools, and spent the 1953-1954 academic year as a Visiting Associate Professor of Microbiology at Columbia University College of Physicians and Surgeons in New York City. At Columbia he made a decision to remain in the U.S., and in 1955 accepted an appointment as Professor of Anatomy at the Baylor College of Medicine in Houston, Texas. The following year he became Chief of the Section of Virology and Electron Microscopy at MDAH, a component of the University of Texas System Cancer Center in Houston. In a 1965 reorganization at MDAH Dr. Dmochowski became the first Chairman of the new Department of Virology. He held that position until his retirement from administrative duties in 1974, becoming Chairman Emeritus, while continuing with his other academic responsibilities and maintaining an active research program.

Dr. Dmochowski authored/co-authored more than 450 scientific papers that spanned immunology, serology, endocrinology and virology in relation to experimental and clinical oncology. He was a pioneer in the application of electron microscopy to viral oncology, and was the first to report viruses in murine leukemia and mouse breast cancer. Subsequently, he demonstrated the presence of analogous viral particles in patients with leukemia and in human breast cancer.

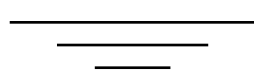
Since he was at the forefront of research in viral oncology his findings, carefully reasoned arguments, and cautious conclusions did not always meet with

full understanding at first. However, in the end he was acknowledged to be on the right track, and further solid confirmation of his views came after his death with the discovery of cancer genes in 1982 and their interactions with viruses. As he enlightened the author many years ago, then a junior microbiologist, being at the cutting edge of science is often like walking barefoot on a freshly stropped razor's edge.

Dr. Dmochowsky was popular with his students and colleagues and referred to affectionately as "Doctor D." The versatility of his talents was also demonstrated by the fact that in addition to his administrative, research, and mentoring responsibilities he also undertook scientific translations from Slavic languages into English whenever the need arose. In summarizing his impact on cancer research, Dr. James M Bowen, a Vice-President at MDAH during Dr. Dmochowski's tenure, stated that in his time "Doctor D" probably trained or directly influenced most cancer virologists around the globe. This was particularly true of Japanese investigators, most of whom had trained under him.

In his career Dr. Dmochowski was recognized with many honors and awards, and served as consultant to the National Cancer Institute and other institutions and organizations. He belonged to a number of American and international scientific societies, including UMANA, and was a full member of the Shevchenko Scientific Society. He also served on the editorial board of JUMANA, published articles in JUMANA, and presented papers at UMANA conventions.

Dr. Dmochowski died of a heart attack on August 26, 1981 while on vacation in Mexico. His lasting scientific legacy and direct contribution to human welfare are embodied in his life's work which dispelled some of the mystery surrounding cancer.



Д-р Тома Лапичак (1914–1975) Біографічний нарис життя і праці

Минуло вже цілих тридцять років, як відійшов від нас у вічність незабутній д-р Тома Лапичак. Була це надзвичайно чесна і працьовита людина, добрий лікар, публіцист та надзвичайний громадсько-політичний діяч. При цій сумній річниці годиться згадати про його життєвий шлях і діяльність.

Д-р Тома Лапичак народився 17 жовтня 1914 р. в Нижанковичах біля Перемишля. Батько його мав кравецьку робітню, в якій працював довгі години, щоб у парі з жінкою утримати свою численну сім'ю і дати дітям добру освіту.

Ще малим хлопцем покійний Доктор виявив непересічні здібності в науці. Народну школу закінчив у рідних Нижанковичах, а українську гімназію в Перемишлі в 1932 р. Після матури подався на вищі студії журналістики у Варшаві, але не був прийнятий через його національну свідомість та громадську активність. Згодом він переїхав на студії медицини у Кракові. Свої медичні студії та утримання оплачував сам, даючи приватні лекції, і, крім того, ще знайшов час брати курси фізичного виховання.

Під час медичних студій Тома належав до Української Студентської Громади у Кракові і деякий час очолював її. Від 1937 р. був активним членом Організації Українських Націоналістів (ОУН).

Після одержання лікарського диплома в 1938 р. практикував в університетських клініках у Кракові. Одного дня у травні 1938 р. його заарештувала польська поліція та, не повідомивши його батьків чи приятелів, заслала до тяжкої і жорстокої в'язниці КОПу в Корці на Волині. Тут д-р Лапичак сидів з іншими українськими націоналістами аж до розвалу Польщі. Сімнадцятого вересня 1939 р., коли більшовики перейшли кордон тодішньої Польщі, польська в'язнична сторожа втекла, залишивши в'язнів замкненими у підвалах на поталу новим окупантам. Визволили їх молоді волиняни, які розбили замки у в'язниці, випустивши всіх на волю.

* Chicago, IL



**Д-р Тома Лапичак
Tom Lapychak, MD
(1914-1975)**

По деяких пригодах д-р Лапичак повернувся до батьківського дому в Нижанковичах, але недовго тут залишився. Він розумів, що більшовицька влада не принесе нічого доброго українським патріотам з-під стягу ОУН. Тому він незабаром перейшов “на чорно” советсько-німецький кордон та перебував у т. зв. Генеральному губернаторстві аж до вибуху советсько-німецької війни. У тому часі працював лікарем у туберкульозній клініці в Криниці.

У 1941 р. д-р Лапичак став членом Крайової езекутиви ОУН (м) і після втечі більшовиків із Західної України повернувся до Львова. Тут він відкрив приватну практику на вул. Земляковській та працював у Шпиталі каси хворих. Часто приходив він до Української лічниці (шпиталю) ім. Митр. Шептицького, де вперше стрінувся з д-ром Юліаном Мовчаном. Останній про нього згадував такими словами: “...тоді з виду ще дуже молоденький та вродливий. Він часто навідувався до лікарні щоб,

можливо, оглянути якісь цікаві нові випадки з ділянки дерматології. Але вже з першої нашої розмови я виразно помітив, що крім питань, пов'язаних безпосередньо з його лікарською професією, його не в меншій мірі захоплювали питання української національно-визвольної боротьби. Більше того, він просто “жив” і “горів” проблемами сучасного і майбутнього свого народу. При тому, як тоді, так і опісля, д-р Лапичак викладав свої політичні погляди так чітко, щиро та інтелігентно, що з ним завжди приємно було дискутувати, дарма, що з деякими його думками тяжко було погодитися”.

У Львові під час новорічної забави в 1942 р. він познайомився із студенткою Аріядною, дочкою відомого українського диригента Дмитра Котка. Від початку 1942 р. до часу арештування ґестапівцями у грудні цього ж року був він провідником Крайової езекутиви ОУН (м) західноукраїнських земель (Волинь, Закарпаття і Буковина). Після арешту просидів д-р Лапичак три місяці у відомій в'язниці на Лонцького, а потім вивезли його до Берліна, де в бункері на Принц-Альберт-штрассе його дали допитували, як і інших визначних українських націоналістів (як, наприклад, Степана Бандеру). Потім запроторили його з іншими до концентраційного табору в Саксенгаузен, де він просидів півтора року. У кінці 1944 р. був звільнений, та замешкав у Відні, де працював і спеціалізувався в дерматології у проф. Фукса в університетській клініці.

З кінцем війни переїхав д-р Лапичак до Мюнхена та деякий час працював асистентом у німецького лікаря. По війні замешкав у таборі біженців у Карлсфельді, а в листопаді 1945 р. одружився з панною Аріядною Котко. У 1946 р. молода пара замешкала в таборі ДіПі в Берхтесгадені. Тут д-р Лапичак заснував і редагував журнал *Орлик* (вийшло 22 числа за 1945–1949 рр), в якому вміщував цікаві статті на суспільно-політичні теми. У цій же таборі в 1947 р. народився їм син Дмитро, а в 1949 р. виїжджають вони до Америки. Спершу затримуються в Нью-Йорку, потім у Сейнт Пол, Міннесота, а врешті переїжджають на постійно до Чикаго, де в 1952 році народилася їм доня Ляриса.

У Чикаго відробив д-р Лапичак рік інтерншіпу (інтернатури) в Енґелвуд шпиталі, нострифікував свої

медичні студії та відкрив у 1952 р. свою приватну практику в українській дільниці міста.

Від 1950 р. він був заступником Крайового Провідника ОУН (м) на США та редагував у 1950–1955 роках газета *Самостійна Україна*. У ньому він уміщує цікаві та глибокі думками статті, як, наприклад, “Ще про академіка Лисенка”, “Др. Юліан Вассиян” та інші.

У 1955 р. д-р Лапичак виступив з ОУН (м) та був співзасновником незалежного тижневика *Українське життя*, а згодом його головним редактором. Тут він уміщує статті з оригінальними поглядами на актуальні українські теми. Він шукав за новими шляхами визволення України і ніколи не втратив надії і віри в українську людину. У своїх писаннях він яскраво висловлював свої погляди, тому навіть противники охоче його читали і шанували його працьовитість.

В *Українському житті* та інших виданнях уміщував д-р Тома Лапичак теж цікаві статті на медичні теми у популярному жанрі, як, наприклад, “Пеніциліна” в журналі *Рідне слово* з 1946 р. та “Серцеві недуги”, “Соціопатична особовість”, “Проступність нелітних”, “Поступ в лікуванні серцевих недуг”, “Чи щіплення проти поліо успішне?”, “Дитячий параліч (поліо)”, “Про недугу рака” і тим подібні в *Українському житті*. В тій же газеті писав покійний д-р Лапичак статті та висловлював свої думки також на церковні справи, наприклад, “Думки перед Синодом, що не відбувся” з 24 вересня 1967 р., “Інтерв'ю редактора *Укр. Життя* з Всесвітлішим о. д-ром А. Великим” з 29 червня 1969 р. та “Декілька думок до справи Патріярхату” з 25 жовтня 1970 р.

Від січня 1962 р. до квітня 1966 р. д-р Лапичак був редактором *Лікарського Вісника*, видаючи 17 чисел з блискучими редакційними статтями, як, наприклад, “Публікуймо наші праці”, “Українські лікарі в боротьбі за українську медицину”, “Пишім статті для громадянства” (ЛВ, ч. 27), “Розбудуймо *Лікарський вісник*” (ЛВ, ч. 28), “*Лікарський Вісник* і наша преса” (ЛВ, ч. 33), “*Лікарський вісник* в обороні свободи” (ЛВ, ч. 36), “Записуймо свої діла” (ЛВ, ч. 37), “Інформуймо в *Лікарському віснику* про нашу працю”, “Пам'ятаймо про живих” (ЛВ, ч. 40-41) та інші. У *Лікарському віснику* (ч. 10, 11, 12-13) друкує він свою обширну статтю (на 22 сторінках)

“Участь українських лікарів у нашому політичному житті” , “Соціальна медицина” (на 11 сторінках), “Нова візія світу” (ЛВ, ч. 32, 33 на 15 сторінках) та біографічні нариси про д-ра Івана Полетику, про лікарів Андрієвських та рецензії про радянсько-українські медичні видання.

У 1958 році д-р Тома Лапичак зредагував *Лікарський Альманах* (116 стор.) з нагоди 2-го Наукового лікарського з’їзду в Чикаго. В ньому вміщує він біографічні нариси про українських лікарів із старої імміграції в Чикаго, як д-р Володимир Сіменович, д-р Степан Гриневецький, д-р Михайло Корба, д-р Кирило Білик, та статті “Лікарська самопоміч” і “Наші завдання, осяги і невдачі”.

Від 1960 року, з нагоди 10-ліття УЛТПА, д-р Лапичак очолює редакційну колегію для зібрання відповідних матеріалів і для видання *Лікарського альманаху*. До цього монументального видання зібрав він багато цінного матеріалу, а сам написав обширні статті: “Лікарі журналісти і публіцисти”, “Лікарі в українській літературі” та інші. Проте збирання і опрацювання матеріалів затягнулося понад друге десятиліття, а через непорозуміння в редакційній комісії цей альманах не побачив світу. Зате після смерті д-ра Лапичака із опрацьованих статей д-ра Василя Плюща, д-ра Романа Осінчука та д-ра Ростислава Сочинського видано перший том *Матеріалів до історії української медицини*.

У 1960 р. разом із д-ром М. Шлемкевичем заснував д-р Лапичак “Український Публіцистично-Науковий Інститут” , в якому видано ряд праць англійською та українською мовами. Між головнішими виданнями слід згадати появу англійською мовою в 1968 р. чільної і впливової праці проф. Соломона Гольдельмана *Jewish National Autonomy in Ukraine, 1917-1920*. Крім того, д-р Лапичак був постійним дописувачем до *Листів до приятелів* під редакцією д-ра М. Шлемкевича. У цих “*Листах*” д-р Лапичак помістив свої глибокодумні статті з циклу “Про критику і критиків націоналізму” та вів листовну дискусію з д-ром Андрієм Білинським, який дотримувався прорадянської позиції (дефетизм), а д-р Лапичак — національно-самостійницької.

У своїх споминах визначний лікар і журналіст д-р Юліян Мовчан писав, що д-р Лапичак не тільки

видавав і редагував *Українське життя*, але також не жалів, можливо, й останнього гроша на видання інших корисних для української визвольної справи публікацій. Наприклад, він дав 1000 дол. на видання книги *Московський сфінкс* Василя Косаренка-Косаревица, як теж спонсорував книгу споминів д-ра Андрія Білинського. А скільки гроша і праці, часто на рахунок професійних лікарських обов’язків, він докладав, щоб видавалася газета *Українське життя!* Але найвидатнішою публіцистичною працею д-ра Лапичака була праця, яку він видав окремою книжкою ще в 1962 р. під назвою *Український націоналізм — критика і оборона*. “Це, — писав у вступній статті д-р Шлемкевич, — збірка есеїв, пройнята патосом ревізіонізму, негасної рушійної сили, людського духу і життя; патосом особливо притаманним для нашої доби епохальних осягів та зламів, які ставлять перед людством щораз нові і щораз тяжчі проблеми”. Ця праця була свого роду підсумком публіцистичної діяльності Томи Лапичака за перше півстоліття його невтомного і трудолюбивого життя. І хоча, звичайно, не всі можуть погодитися з його поглядами чи висновками щодо проблем, які він порушував, проте ніхто не може заперечити того факту, що д-р Лапичак у своїх публіцистичних працях подав не тільки багато здорових і влучних завваг, логічних аналітичних висновків та припущень, але також завжди шукав істини обдуманими, чесними та відвертими шляхами.

Насамкінець дозволю собі сказати, що д-р Тома Лапичак помер надто передчасно, не завершив усіх можливостей і здібностей свого великого ума і серця. Його відсутність пекуче відчуваемо в українській публіцистиці. Все-таки він написав багато мудрого і цінного, тому його публіцистична спадщина заслуговує на дальше ґрунтовне вивчення.

Цікаво, що д-р Лапичак написав би тепер про упадок Советського Союзу, про Помаранчеву революцію, про Віктора Ющенка, про Папу Івана Павла Другого та про справи Патріярхату УГКЦ. Які були б його погляди? Шкода, що він не дочекався вільної України, про яку мріяв і для якої жив і працював ціле своє трудолюбиве життя.

SUMMARY

Toma Lapychak, MD (1914-1975)
A Biographical Sketch of His Life and Work

P. Pundy, MD
Chicago, IL

JUMANA. 2005; 50 (2/154): 66-69

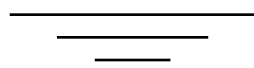
Toma Lapychak, MD, was born on October 17, 1914, in Nyzhankovychi in Western Ukraine, then under the Austrian Empire. After graduating from the local gymnasium in 1932 his plans to study journalism were thwarted by Polish authorities for political reasons, and he elected to go into medicine. As a student at the medical school in Krakow he fully supported himself during the years of medical study by giving private lessons. He obtained the MD degree in 1938 and remained at the university for clinical rotations. However, his clinical training was interrupted when he was unexpectedly arrested in May 1938 and sent to a severe prison for political prisoners in the Volhynia region of Western Ukraine. Neither his parents nor friends were informed of his whereabouts. With the collapse of Poland as the Red Army breached its borders on September 17, 1939, the Polish jailers fled leaving their prisoners locked up in dungeons. Dr. Lapychak and other prisoners were rescued by local Ukrainians before the new regime could install its guards.

During WWII Dr. Lapychak opened his own practice in L'viv in 1941 and combined his clinical and hospital responsibilities with ever increasing activism for

Ukrainian rights and independence. He was arrested by the Gestapo in 1942, interrogated in L'viv and in Berlin at the notorious Gestapo headquarters on Prinz Albert Strasse, and sent to the Sachsenhausen concentration camp along with other leading Ukrainian figures. He was released late in 1944 and was fortunate enough to find an appointment at a university dermatology clinic in Vienna. He eventually he relocated to a Displaced Persons camp in Germany where he married and started a family. In 1944 his family emigrated to the US, staying initially in New York and St. Paul, Minnesota.

In 1952 Dr. Lapychak settled in Chicago, opened up a private practice and became very active in the Ukrainian community. He founded and edited a Ukrainian-language weekly in Chicago, edited JUMANA for four years (1962-1966), and was engaged in a wide variety of other editorial projects on behalf of UMANA. He penned numerous newspaper and journal articles and editorials on a variety of themes, all of them exhibiting his penetrating analytical skills, deeply held convictions, and a sense of history and politics. In 1960 he was a cofounder of a scholarly publishing enterprise that produced a series of important books in English and Ukrainian. One of them was Professor Solomon Goldelman's (Hebrew Univ., Jerusalem) seminal *Jewish National Autonomy in Ukraine, 1917-1920*, published in 1968, and very well received in the scholarly community.

Dr. Lapychak's energetic and accomplishment-filled life was cut short at the age of 61 by an incurable disease. A key aspect of his legacy is that he did much to raise the level of discussion regarding issues that remain current to this day in the Ukrainian community.



ІСТОРИЧНИЙ НАРИС

Ч. Т. Амброз¹

Ослер та інфіковані листи²

Поширення інфекційних чинників через листи вже непокоїть керівників системи охорони здоров'я протягом п'яти століть. Розповсюдження спор сибірки через пошту США у 2001 р. — найсучасніший приклад. У 1901 р. два медичні журнали повідомили про спалахи віспи, імовірно, переданої листами зараженими вірусами віспи. Сталість та інфекційність вірусу віспи тут розглядається з історичної (анекдотичної) точки зору та на підставі сучасних вірусологічних вивчань. Бубонна чума була та контагіозна хвороба, яка викликала карантину ще в 14-тому столітті у пристаневих містах південної Європи. Пізніше зрозуміли що проти віспи, холери, тифу та жовтої гарячки також потрібно вживати карантинних заходів. Спочатку намагалися знезаражувати всі товари, які були імпортовані з заражених територій, особливо пошту. Пошту збільша перестали дезінфікувати на початку 20-го століття з ростом новіших знань про поширення та сталість цих п'яти інфекційних чинників.

У січні 1876 р. Вільям Ослер, молодий канадський лікар, одужав з легкого випадку віспи, якою заразився під час лікування пацієнта у Загальному шпиталі Монреаля (рисунок 1)². У листі, написаному цього ж місяця до давнього шкільного товариша Артуса Джарвіса, Ослер описував захворювання та в кінці додав: "Ти не повинен боятися цього листа. Я його дезінфікую перед наданням на пошту"². Хвилювання перед можливим поширенням віспи цим листом було добре обґрунтоване. У його підручнику медицини з 1892 р. Ослер пізніше писав, що віспа може передаватися через фоміти*: "Висушені лусочки [вісп'яних струпів]..., як пилоподібний порошок..., чіпляються одягу та різних предметів ..."³.

Сталість вірусу віспи

Задовго до часів Ослера сталість та вірулентність вірусу віспи була добре відома; це ілюструє приклад біологічної війни під час Війни з Французами й Індіанцями**. У 1763 р. Британський генерал сер Джері Амгерст наказав, щоб струпами забруднена "всячина" була відправлена індіанцям плем'я Оттава в Пенсильванії. Таким чином Амгерст сподівався

¹ University of Kentucky, Lexington, KY, USA

² *Emer Infect Dis.* 2005; 11(5): 689-693.

* Самі собою не шкідливі предмети які можуть переносити патогенні мікроорганізми.

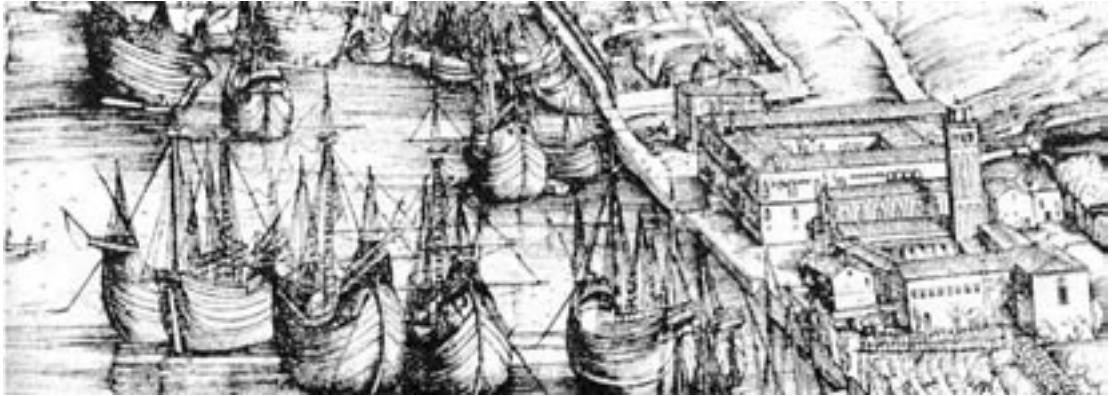
** Війна в Північній Америці між Францією і Великою Британією, 1754 – 1763.

викликати нищівну епідемію віспи поміж індіанцями та завоювати їх⁴.

Набагато пізніше, у 1860-х рр., професійний викрадач похованих трупів, який працював для Огайо медичного коледжу в Цінциннаті, розгнівався на студентів-медиків, які обдурювали його. Він доставив недавно похоронений труп жертви віспи до лабораторії розтинів і навмисно інфікував багатьох студентів анатомії⁵.

Сталість вірусу віспи часто обговорювалась лікарями 18-го століття в дебатах про порівняльну перевагу варіоляції чи вакцинації. Разелл цитує статтю з 1792 р., де описано як англійський аматор що робив щеплення, висушував вісп'яні струпи в торф'яному димі, зберігав їх вкритими камфорою у ґрунті, та уживав їх протягом 8 років і довше⁶.

Разелл також повідомляє про імовірно найдовше виживання вірусу віспи, який спричинив спалах віспи в містечку в Сомерсет у 1759 р. Труну сільського жителя, який помер від віспи 30 років тому, викопали для перепоховання в новій могилі. Гробар випадково пробив лопатою дубову труну, з якої вийшов "дуже огидний сморід". Покійник був такого високого сану що більшість мешканців містечка прийшла на ексгумацію та перепоховання. "Через кілька днів після цього (!) чотирнадцять осіб захворіли на віспу протягом одного дня"⁶.



Кораблі причалюються при *Lazzaretto Vecchio*, Венеція, 14-те століття¹.
Ships docking at the *Lazzaretto Vecchio*, Venice, 14th century¹.

Сьогодні ми могли би з недовір'ям поставитися до історії з Сомерсета 18-го століття, але спалахи віспи виникали час-від-часу в інших ізольованих спільнотах в Англії без будь-якого визначеного живого людського чинника. Наприклад, від 1908 р. по 1952 р. спорадичні випадки віспи виявляли в Ланкастері та Чешірі, повітах з ткацькими заводами. Ці спалахи, імовірно, були спричинені бавовною, імпортованою з Єгипту, де кілька місяців раніше вона була забруднена вісп'яними струпами⁷.

У лабораторії Ліверпульського університету зразки ліофілізованого вірусу віспи були відживлені після 20 р. збереження. Проте довготривале виживання цього вірусу у природних умовах є іншою справою. У 1957 р. два лондонські вірусологи, застосовуючи клітинні культури, дослідили вісп'яні струпи, які зберігали у пробірках при звичайних лабораторних умовах. Вони з'ясували, що вірус віспи виживає принаймні 18 місяців. Подібне дослідження було проведене в Лейдені у 1968 р.; зібрані вісп'яні струпи були збережені у 12 незаліплених конвертах при кімнатній температурі. Щороку вміст однієї конверти культивували. Останню конверту обстежили через 13 р., як і з попередніми конвертами, знайдено частинки вірусу здатними до реплікації в культурі⁸.

Пошук вірусу віспи, який вижив навіть довше, виконали в 1991 р. поблизу Новосибірська (Росія)⁹. "Експерти з біологічної зброї" шукали вірус віспи в жертв віспи 19-го століття, муміфікованих в умовах

вічної мерзлоти за полярним колом. Викликало занепокоєння, що за умов незвичайної відлиги та потопу трупи можуть стати відкритими і вірус міг вивільнитися в довкілля. В 19-тому столітті цей терен Росії (республіка Саха) був "спустошений штамом віспи надзвичайної смертності"⁹. Ізолювання та порівняння його зі збереженими сучасними штамми могло би ідентифікувати гени що сприяють вірулентності. Донині не ізолювали жодного живого вірусу в республіці Саха. Проте небезпекою нині є імовірна поява "досвідченої групи терористів, яка могла б... поїхати полювати на віспу в регіоні вічної мерзлоти"⁹.

Передавання віспи через листи

У 1876 р. Ослер непокоївся тим що його лист міг бути небезпечним його товаришеві Джарвісосу, а не клітинним культурам. Справді, через кілька років, у 1901 р., статті у двох поважаних журналах інкримінували листи як джерела 2 окремих епідемій віспи^{10,11}.

Журнал *New York Medical Journal* повідомив, що віспа виникла в молодій панні в Сагіно (шт. Мічиган) після отримання листа від свого коханого, який служив вояком в Алясці. Він написав лист під час одужання від цієї хвороби. Пізніше ця інфекція поширилася на 35 інших осіб у Сагіно¹⁰.

Крім того, у квітневому примірнику з 1901 р., *British Medical Journal* повідомив про спалах 5 ви-



Рисунок 1. Вільям Ослер у віці 28 років (1877 р.)². Дозволений передрук.

Figure 1. William Osler, age 28, 1877². Reprinted with permission.

падків віспи в осередку мормонів у Ноттінгемі, Англії, імовірно, після отримання “листів або інших фомитів” з Солт-Лейк-Сіті, Юта (США), де віспа була дуже поширеною¹¹. Згідно з інформацією з *Journal of American Medical Association*, за лютий 1901 р. в самому Солт-Лейк-Сіті було повідомлено про 314 випадків віспи в попередніх 3 місяцях¹². А рік до того газета *New York Times* писала, що мормони противилися вакцинації та внесли для розгляду в законодавчу установу штату законопроект, який би унезаконив примусову вакцинацію¹³.

Інші жажливі епідемії

Восени 2001 р. спори сибірки були переслані листами через пошту США. Це призвело до 18 підтверджених випадків захворювання, 5 смертей та перехресного зараження приблизно 5000 листів¹⁴. Як це було під час п'ятої епідемії в Єгипті, причиною якої могла бути сибірка (“дуже болючий мор”, Екзодус, 9), людей охопив панічний страх перед небезпекою цього захворювання. Проте в минулих століттях багато людей втікали від раптової появи п'яти інших контагіозних хвороб – віспи, бубонної чуми, жовтої гарячки, тифу та холери. Малярія була сподівана сезонна недуга в багатьох

частинах світу, так що її ніколи не сприймали як гостру інфекцію.

Коли близько 164 р. н. е. Рим застраждав від епідемії віспи, кажуть що Гален дуже швидко втік до свого дому в Пергамоні на іонійському узбережжі сучасної Туреччини. Коли чума повернулася до Лондону в 1665 р., лікар Томас Сіденгем розсудливо шукав спасіння в сільській місцевості. У 1779 р. жовта гарячка пройшлася Філадельфією, тодішньою федеральною столицею США. Александер Гамільтон покинув місто, а президент Джордж Вашингтон залишився в Маунт-Вернон до осені аж доки перші морози не появились в північних штатах. У 1813 р. тиф спустошив французьку армію в Москві, та змусив Наполеона відступати аж до Парижу. А в 1832 р., коли холера прийшла в Кентуккі, сенатор США Генрі Клей встановив наметове містечко у своєму маєтку за межами Лексінгтону для 2000 мешканців, які втекли з міста.

Початки карантинів

У 14-му столітті більшість городянів не могли утекти від чуми, яка загрожувала їхнім містам, проте міська влада намагалися їх захистити виключенням імовірних людей-носіїв та товарів зовні. Геррісон подає стислу історію ранніх карантинів¹⁵. Коли бубонна чума досягла Європи в 1347 р., то пристані Середземного та Адріатичного морів були серед перших, які не допускали кораблів із заражених чумою територій, особливо з Туреччини, Середньої Азії та Північної Америки. Флоренція, яка стоїть на ріці Арно, запровадила обмеження для мандрівників та товарів ще в 1348 р. Венеціанська республіка формально виключила “заражені та підозрілі кораблі” в 1374 р.¹⁵. Найдавніше такі методи в Америці були впроваджені Колонією бухти Массачусетсу від 1647 р. до 1648 р., коли заборонили доступ кораблям з Вест-Індії, яких підозрювали що вони можуть нести жовту гарячку¹⁶.

Появу першої офіційної карантинної системи пов'язують з Рагузою (нині Дубровник), пристаневим містом на далматинському узбережжі Адріатичного моря. Починаючи з 1377 р. та пізніше при поширенні епідемій в інших країнах прибульців та їх кораблі спочатку ізолювали на сусідньому острові на 30 днів



Рисунок 2. Лазарето в Генуї, засноване в 1467 р.¹⁹
Figure 2. Lazaretto at Genoa, founded in 1467¹⁹.

(*trentina*), очікуючи клінічних проявів зараження або наявно доброго здоров'я. Утримування на 40 днів (*quarantina*) запровадило місто Марсель у 1383 р. і незабаром це стало стандартним періодом карантину.

Пізніше інші міста встановили ізоляційні станції на узбережжі або сусідніх островах. Використання Раґузою близького острова в 1377 р. є раннім прикладом карантинної станції. Посягаючи на імовірний пріоритет Рагузи, різні джерела твердять, що першою такою станцією був чумний дім, збудований на острові Сардинія в 1453 р., або будівлі в Пізі коло церкви Сан-Лаццаро в 1464 р.^{15,17}. У Північній Америці протягом 1743 р. під час епідемії віспи та жовтої гарячки рання карантинна станція була заснована у Філадельфії на Провіденс острові у річці Скулкілл¹⁸. Інші головні міста США вневдовзі після цього організували карантинні станції для боротьби з пізнішими епідеміями віспи, жовтої гарячки, тифу та холери.

Лазарети

Карантинні станції у південній Європі спочатку називали лазарети. Походження цього терміну невідоме. Один з істориків 19-го століття вважає, що це є наслідком видозміни імені церкви Санта-Марія ді Назарет, яку використали як чумний будинок у Римі у 15-му столітті¹⁸. Проте хрестоносці, які захопили Єрусалим у 1099 р., відокремлювали та лікували

людей із заразними захворюваннями за межами міста в лікарні св. Лазаря, святого патрона хворих на проказу¹⁷. У 1403 р. у Венеції карантинні кораблі ставили на якір в Лазаретто Веччіо, острові в лагуні. Невідомо, коли острів почали називати цим ім'ям. Як сказано вище, у Пізі в 1464 р. на певних осіб наклали карантин у спеціальному будинку поблизу церкви Сан-Лазарро¹⁵. Вичерпний ілюстрований перегляд лазаретів подано в науковій праці Джона Говарда з 1789 р. (рис. 2)¹⁹.

Ранні заходи знезараження

У ранньому Ренесансу одяг та інші речі померлих від чуми часто спалювали. В Італії та Франції у цей час небезпека чуми змушувала знищувати великі кількості сукна, виготовленого з вовни, бавовни та шовку, недавно імпортованих з підозрілих країн. Такі запобігання призводили до величезних економічних втрат і часто до крайнього місцевого зубожіння²⁰.

Найдавніші спроби знезаразити товари на кораблях, які прибували з узбережжів де шаліла чума, були зроблені у Венеції в половині 15-го століття. З корабля знімали вантаж і обкурювали димом з палення соломи, смоли, тютюну й навіть чорного пороху. Вантаж також "парфумили". Цей термін походить, імовірно, від палення запашних трав, ялівцю, ароматичних смол (наприклад, мирти) та смолистих дерев, в намаганнях стерилізувати вантаж. Дуже ранньо почали широко застосовувати палаючу сірку, а в Німеччині 18-го століття використовували суміш сірки, нітрату калію (селітру) та пшеничні висівки (*Raucher Pulver*)¹⁸.

Дезінфекція пошти

Карл Ф. Мейер, лікар-патолог з Луїсвілля (Кентуккі), ціле життя досліджував дезінфекцію листів¹⁸. Він з'ясував, що вперше дезінфекцію виконали у Венеції приблизно в 1493 р. коли мочили листі в оцті. Пізніше використовували інші методи. На початку 17-го століття знезараження листів практикували у більшості країн Європи. У США в 1712 р., коли жовта гарячка загрожувала Бостоні, пошту на кораблях у причалі спершу піддали дії палаючої сірки перед розвантажуванням¹⁷.

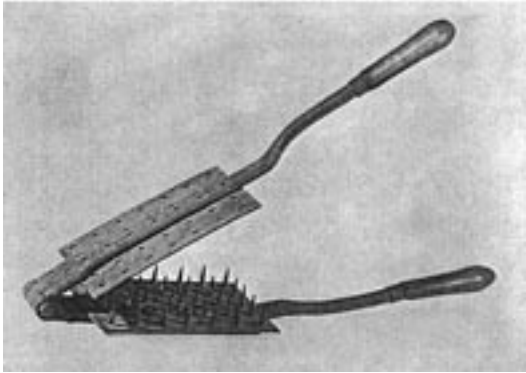


Рисунок 3. Растел — знаряддя для перфорації, 1830¹⁸.

Figure 3. Rastel, a perforating mallet, ca. 1830¹⁸.

Нині залишилося дуже мало листів з ранніх століть коли пошту незражували. Проте один рідкісний зразок з 1485 р. виявляє ознаки мочення в оці¹⁸. Оскільки при вмоченні частини листа часто ставали нерозбірливими, то запровадили інші, менш шкідливі методи, такі як піддача дії диму та випару. Остаточне повсюдне поширення палаючої сірки, яка вивільнювала діоксид сірки (з його “гострим, подразнюючим запахом”), могло ґрунтуватися на старій ідеї, що чим більше лік огидний, тим ефективніший він може бути.

Прикінці 19 століття сірку замінили хлором або газом формальдегіду. У листопаді 2001 р. газ діоксиду хлору розпилювали в частково зараженому Будинку ім. Гарта Сенату США, а Поштова служба США уживала 10% розчин відбілювача для “стерилізації” своїх центрів розряджування пошти²¹. У випадку поодиноких листів були міркування ужити іонні промені (високої енергії електрони) та ікс-проміння.

Знезараження листів “усередині та на зовні”

Зовнішня стерилізація запечатаних конвертів не гарантувала, що лист всередині був безпечним. Спочатку, щоб уможливити проникнення стерилізуючих випарів або газів, відтинали один або більше куточків конверти без оприлюднення змісту

листа. Пізнішими роками на конверту та сам лист наносили численні маленькі дірки за допомогою растела — прилад величиною щітки до волосся, який складався з двох металевих плит (щелеп) на шарнірі, одна з яких мала кілька рядів цвяхів або малих металевих шпичаків (рисунок 3)¹⁸. Притискання листа між щелепами растела утворювало кілька рядів маленьких дірок в конверті і листі, що уможливило проникнення газу всередину¹⁸.

Коли потрібно було дезінфікувати тисячі листів, перфорація поодинокі була непридатна. Натомість, їх викладали на решето, поміщували в повітряне-проникний ящик (або у критий вантажний вагон) та піддавали дії палаючої сірки протягом ≈6 годин¹⁸. Стерилізація зовнішність конвертів захищала поштарів, проте читачі і надалі залишалися під ризиком зсередини конверти.

Посвідчення знезараження

Після знезараження, такі листи мусіли бути позначені якимсь свідоцтвом. Аж до 1837 р. клейстерове або воскове клеймо прикріплювали до знезаражених листів. Але такі позначення були непрактичними через велику кількість листів, тому невдовзі на кожен лист просто ставили печатку, як це роблять сьогодні при поштовому погашенні. Наступні описи таких погашень взято з ілюстрацій на деяких ранніх печатках 19-го століття (рисунок 4)¹⁸.

Лист, який пройшов через Геную в 1813 р. під час наполеонської окупації мав французький печатку “*Purifié à Gènes*”. Листи, проштамповані в Леггорні в 1829 р., мали напис “*LAZZERETTO SAN ROCCO DI LIVORNO*”. Сан-Рокко був одним з двох святих пов’язаних з чумою. Раніше, коли тільки зовнішність конверту знезаражували, італійська печатка засвідчувала “*NETTA FUORAI E SPORCA DENTRO*”, тобто “чистий назовні та брудний усередині”. Печатка з 1830 р. з папською відзнакою свідчила: “*NETTA DENTRO E FUORAI*” (чистий усередині та назовні). На штампі 1831 р. з Відня був напис “*Rein von innen und aussen*” (чистий усередині та назовні). На листі першого класу з Джексонавілля (Флоріда) з 1888 р. просто написано: “Fumigated” (обкурюваний), не уточнюючи ступінь процедури.



Рисунок 4. Різні печатки на конвертах 19 століття. А) Генуя, 1813; В) Австрія, 1830-1869; С) Відень, 1831-1832; D) папська відзнака¹⁸.

Figure 4. Various cachets from 19th-century envelopes. A) Genoa, 1813. B) Austria, 1830–1869; C) Vienna, 1831–1832; D) papal insignia¹⁸.

Припинення дезінфекції пошти

На початку 20-го століття стало відомо, що чума, тиф та жовта гарячка передаються членистоногими носіями, а холера водою. Вважаючи що роля листів в поширенні чуми мало ймовірна, дезінфекція листів занепала, проте деякі власті продовжували бачити потенційний ризик у пошті від пацієнтів з туберкульозом чи проказою. Мейер зауважив, що ще в 1953 р. листи з німецького туберкульозного санаторію перед відправленням обробляли парами формальдегіду. Також і в США ще в 1968 р. пошту з лепрозорію в Карвіллі (Луїзіана) перед відправленням стерилізували випіканням в електричних печач¹⁸.

Висновки про лист Ослера

Ослер не описав як він дезінфікуватиме свій лист з 1876 р. до Джарвіса. На листі нема плям від оцту. Ефективність стерилізації сухою теплою (піч) та вологою парою (автоклав) ще не були встановлені аж до 1881 р. Кохом та іншими²². Чинника віспи не бачили під мікроскопом аж до 1887 р., коли Буїст уперше спостеріг маленькі скупчення вірусних частинок, нині відомі як тільця Гварнієри в інфікованих тканинах. Торрес та Тейксерія вперше культивували вірус віспи в 1935 р. на хоріоалантоїній плівці яєць з зародком²³.

Оскільки Ослер був патологом, він міг ужити випари формальдегіду для стерилізації його листа. У всякому разі ми не чули, щоб Джарвіс будь-коли заразився віспою від цього листа. І справді, листування між Ослером і Джарвісом тривало принаймні до 1910 р. Ослер помер у 1919 р., а Джарвіс — у 1936.

Література

1. Links JG. Venice for pleasure. 5th edition. London: Moyer Bell; 1996.
2. Cushing H. The life of Sir William Osler. Vol. 1. London: Oxford University Press; 1940.
3. Osler W. The principles and practice of medicine. New York: D. Appleton & Co.; 1892.
4. Fenn EA. Pox Americana: the great smallpox epidemic of 1775–82. New York: Hill & Wang; 2001.
5. Juettner O. Daniel Drake and his followers. Cincinnati: Harvey Publishing Co.; 1909.
6. Razzell P. Smallpox extinction—a note of caution. *New Scientist*. 1976;71:35.
7. MacCallum FO, McDonald JR. Survival of variola virus in raw cotton. *Bull World Health Organ*. 1957;16:247–4.
8. Wolff HL, Croon JJAB. The survival of smallpox virus (variola minor) in natural circumstances. *Bull World Health Organ*. 1968;38:492–3.
9. Stone R. Is live smallpox lurking in the Arctic? *Science*. 2002;295:2002.
10. A letter blamed for an epidemic of small-pox. *N Y Med J*. 1901;73:600.
11. Boobbyer P. Small-pox in Nottingham. *Br Med J*. 1901;1:1054.
12. Medical news. *JAMA*. 1901;36:333,453.
13. Smallpox in the West. *N Y Times*. 22 Jan. 1900:2.
14. Gugliotta G. Study posits anthrax in 5,000 letters. *Washington Post*. Cited in *International Herald Tribune*. 15 May 2002.
15. Garrison FH. An introduction to the history of medicine. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1929.
16. Pearson EF, Miles W. Disinfection of mail in the United States. *Bull Hist Med*. 1980;54:111–9.
17. The American cyclopaedia Vol. XIV. New York: D. Appleton & Co.; 1879.
18. Meyer KF. Historical review and tentative listing of cachets, hand stamp markings, wax seals, wafer seals and manuscript certifications alphabetically arranged according to countries. (Library of Congress Card 62-15592). Holton (KS): The Gossip Printery, Inc; 1962.
19. Howard J. An account of the principal lazarettos in Europe; with various papers relative to the plague. Warrington (Great Britain): Wm. Eyree; 1789.
20. Cipolla CM. Public health and the medical profession in the Renaissance. Cambridge (MA): Cambridge Univ. Press; 1976.
21. Revkin AC. Seeking a workable solution in theories of decontamination. *New York Times Service*. In: *International Herald Tribune*: Nov. 8, 2001.
22. Wilson GS, Miles AA. Topley and Wilson's principles of bacteriology and immunity. Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1955.

23. Rivers TM, Horsfall FL. *Viral and rickettsial infections of man*. 3rd ed. Philadelphia: J.P. Lippincott Co.; 1959.
24. Two letters from William Osler to Arthur Jarvis, dated 1910, in author's possession.

SUMMARY

Osler and the Infected Letter

***C. T. Ambrose
Lexington, KY***

JUMANA. 2005; 50(2/154): 70-76

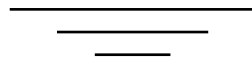
The spread of infectious agents through the mail has concerned public health officials for 5 centuries. The dissemination of anthrax spores in the US mail in 2001 was a recent example. In 1901, two medical journals reported outbreaks of smallpox presumably introduced by letters contaminated with variola viruses. The stability and infectivity of the smallpox virus are reviewed from both a historical (anecdotal) perspective and modern virologic studies. Bubonic plague was the contagious disease that led to quarantines as early as the 14th century in port cities in southern Europe. Later, smallpox, cholera, typhus, and yellow fever were recognized as also warranting quarantine measures.

Initially, attempts were made to decontaminate all goods imported from pestilential areas, particularly mail.

Disinfection of mail was largely abandoned in the early 20th century with newer knowledge about the spread and stability of these 5 infectious agents.

The review recounts the story of William Osler's 1876 letter to a friend after he had contracted a mild case of smallpox while attending a patient in Montreal. Osler took pains to assure his friend that the letter had been disinfected before being mailed. The manner of disinfection was not mentioned, but could have involved formaldehyde vapors. Assuming the letter had been contaminated with the smallpox virus, the manner of decontamination was evidently effective because his friend suffered no ill effects.

Ragusa, now called Dubrovnik, a port city on the Dalmatian coast of the Adriatic, appears to have instituted the first official quarantine system in 1377. Incoming persons — and ships — from areas with pestilence were first isolated on a nearby island for 30 days to see if signs of disease would appear. Subsequently, sequestration for 40 days (quarantina) was implemented in Marseille in 1383, and soon became the standard period of quarantine. Quarantine stations in southern Europe were first called lazarettos. While the origin of the term is in dispute, variants of the word are now to be found in all the Western languages.



ПОСМЕРТНА ЗГАДКА

Ділимося сумною вісткою з нашою медичною громадою та з українським громадянством в Україні та в діаспорі, що 12 березня 2004 року у Празі на 75-му році життя відійшов у вічність по тяжкій недугі проф. д-р Ярослав Баб'юк. Народився він 6 червня 1929 року в Коломиї, у родині директора Окружного союзу кооператив Осипа і Ганни Баб'юків. До 1944 року вчився в українській гімназії в Коломиї, а потім переїхав з мамою на постійне життя у Прагу, де в 1948 році склав іспит зрілості.

У 1953 році закінчив Природничий факультет Карлового університету у Празі і після одержання диплома залишився в університеті та посвятився науковим дослідженням. У 1968 році здобув докторат з природничих наук, а в 1984 році став професором університету, завідувачем катедри контролю ліків та експертом Міністерства охорони здоров'я Чеської Республіки.

Проф. Я. Баб'юк був членом багатьох наукових комітетів і наукових рад Карлового університету, як і директором Інституту контролю ліків. З розпадом Советського Союзу і далекосяжними політичними змінами у світі українське суспільство в Чехії стало на новий шлях розвитку. У червні 1990 року доктор Я. Баб'юк став засновником і головою Українського лікарського товариства у Празі, в рамках якого передав кілька разів значну допомогу Україні медикаментами і співпрацював у медичній галузі.

У 1992 році став він членом наукової ради Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ) у Чикаго, членом Академії наук в Нью-Йорку та членом Національної академії біохемії Америки. У ті часи д-р Баб'юк часто подорожував по різних країнах і загостив до головної канцелярії УЛТПА в Чикаго у липні 1992 р.



Д-р Ярослав Баб'юк
Jaroslav Babjuk, MD
1929–2004

Д-р Я. Баб'юк був автором низки біомедичних дослідницьких праць різними мовами, 16 підручників і 79 педагогічних посібників та кількох патентів. Він теж був часто запрошений для виголошення наукових доповідей у різних університетах США, Європи й Азії. У 1993 році проф. Я. Баб'юк став членом ОУН і одночасно заступником теренового провідника на Чехію. Довгий час був він членом Об'єднання українців у Чеській Республіці, а з 1994 року — головою цієї громадської організації.

Проф. Я. Баб'юк був одружений, він батько двох синів — доктора Марка та інженера Романа, які закінчили університетські студії і працюють за своїми спеціальностями.

Вічна і славна йому пам'ять!
Д-р Павло Пундій



**СВІТОВА ФЕДЕРАЦІЯ УКРАЇНСЬКИХ ЛІКАРСЬКИХ ТОВАРИСТВ
(СФУЛТ)
WORLD FEDERATION OF UKRAINIAN MEDICAL ASSOCIATIONS
(WFUMA)**

**Запрошує українських лікарів США, Канади й інших країн взяти участь у XI Конгресі СФУЛТ-у,
який відбудеться у місті Полтава, Україна.
28–30 серпня 2006 р.**

**Конгрес відбудеться в приміщеннях
Української стоматологічної академії**

Тематика:

- **Медична технологія**
- **Система охорони здоров'я України**
- **Розвиток загальної/сімейної медицина в Україні**
- **Туберкульоза і СНІД в Україні**
- **Психічне здоров'я в Україні**
- **Стоматологічна патологія**
- **Діяльність лікарських громадських організацій.**

**Про ближчі інформації про XI Конгрес СФУЛТ-у звертайтеся на електронні адреси:
www.sfult.org.ua або www.umana.org**

**У справах транспортації та замовлення готелів, просимо звертатися до:
Lesia Kozitsky, Dunwoodie Travel, 125 Corporate Blvd., Yonkers, NY 10701 USA
Tel.: 914 969 4200**

**До зустрічі у Полтаві!
Гостям раді!** □

Екзекутива СФУЛТ-у



Звернення

до української лікарської громади

Рада директорів Американсько-української медичної фундації (АУМФ) повідомляє ВШ читачів **Лікарського вісника**, що праця над укладанням Українсько-англійського медичного словника Дорланда (версія попереднього Англійсько-українського видання) посувається згідно з наміченим планом. До початку січня 2006 року виконано 55% лексикографічної роботи. Згідно з наміченими планами словник появиться в листопаді 2006 року.

Попередні видання фінансували щедрі українські філантропи, деякі фінансові інституції та приватні особи. Однак здійснення цього проекту нині в небезпеці з огляду на недостатню кількість доступних фондів. Тому Рада директорів АУМФ вирішила звернутися до всіх людей доброї волі з проханням про допомогу в завершенні видання Українсько-англійського медичного словника Дорланда.

АУМФ — неприбуткова гуманітарна установа, її пожертви на її цілі не підлягають оподаткуванню. Чеки просимо виставляти на American Ukrainian Medical Foundation і висилати на адресу:

AUMF
21 Woodland Shore Drive
Grosse Pointe Shores, MI 48236

Вашим добродійним внеском Ви спричинитеся до збагачення української медичної термінології і відросійщення української науки.

Адреса нашої сторінки в Інтернеті: www.aumf.net

Сердечно вітаємо і дякуємо.

Рада директорів АУМФ

Стоматологічне обслуговування!

Змініть свій вигляд без ортодонтчних пристроїв!

Природньо кольорові пломби!
Косметичне відбілювання!
Лікування кореневих каналів!
Ортодонтія!
Нехірургічне лікування ясен!
Зубні коронки та протези!

Yaromyr M. Oryshkevych, D.D.S.
605 Post Office Road, Suite • 203 Lakeview Professional Park • Walfdorf, MD 20602 USA
301-843-3444 • 301-645-3644

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 виложено 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 «*n*» мусять бути значущими; можливі виключення — вказані і обґрунтовані; контролі — відповідно встановлені і вивірені, а значення «*p*», 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 загально визнані висліди.

8) Література. Цитати журнальних статей повинні складатися слідуочим порядком: Авторове прізвище, заголовок статті, назва журналу (курсивом), рік, число тому, число випуску, охоплючі сторінки. Назви журналів скорочувати як вказано в *Index Medicus* (www.nlm.gov/tsd/serials/lij.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 А. С., 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(11): 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 В. О.: *Діагностика та лікування інфаркту міокарда*, Київ: Фенікс, 2000.
5. La Montagne, JR, Reye's Syndrome. In: *Infectious Diseases*, 3rd 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.



UMANA Leadership 2005-2007

Executive Committee

President	Andrew Iwach, MD, San Francisco, CA
President-Elect	Ariadna Holynskij, MD, Morristown, NJ
Vice President	Wayne Tymchak, MD, Edmonton, CN
Secretary	Boris Leheta, MD, Roseville, MI
Treasurer	Diana Traska, OD, New York, NY
Membership Director	Alexandra Kushnir, MD, New York, NY
Executive Director	George Hrycelak, MD, Elmwood Park, IL

Board of Directors

Immediate Past President	Bohdan Iwanetz, MD, Lansing, IL
JUMANA Editor-in-Chief	Roman B. Worobec, PhD, Alexandria, VA
JUMANA Editor Emeritus	Paul J. Dzul, MD, Grosse Pointe, MI
UMANA News Editor	Adrian Baranetsky, MD, New York, NY
WFUMA Liaison	Roxolana Horbowyj, MD, McLean, VA
Archivist	Maria Hrycelak, MD, Park Ridge, IL

Ethics Committee

Robert Dzioba, MD	Tucson, AZ
Tymish Trusewych, DO	Downers Grove, IL
Adrian Kesala, MD	Park Ridge, IL

Scientific Committee

Andrew R. Melnyk, MD, Chairman	Northbrook, IL
Zirka Kalynych, MD	Bloomfield Village, MI
Luba Komar, MD	Toronto, CN
Roman B. Worobec, PhD	Alexandria, VA

UMANA Foundation

President	To be elected
Ariadna Holynskij, MD	Morristown, NJ
Maria Hrycelak, MD	Park Ridge, IL
Andrew Iwach, MD,	San Francisco, CA
Bohdan Iwanetz, MD	Lansing, IL
Paul Kulas	Chicago, IL
Jerome Maryniuk, MD	Ventura, CA
Nestor Popowych	Park Ridge, IL
Ihor Voyevodka, MD	Reno, NV

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

Президенти відділів Chapter Presidents		Адреси відділів Chapter Addresses
1. Ілліной д-р Юрій Курица	<i>Illinois</i>	George Kuritza, MD 110 North Home Ave. Park Ridge, IL 60068
2. Метрополія Нью Йорку д-р Артур Григорович	<i>New York Metro</i>	Artur Hryhorowych, MD 213 E. 15th St., Apt. 2 New York, NY 10003
3. Середній Нью Йорк д-р Андрій Войтович	<i>New York</i>	Andrew Wojtowycz, MD 4917 McGregor Lane Syracuse, NY 13125
4. Буффало, Н. Й. д-р Александра Правак	<i>Buffalo, NY</i>	Alexandra Prawak, MD 80 Deville Circle Buffalo, NY 14221
5. Мічиган д-р Богдан Піхурко	<i>Michigan</i>	Bohdan Pichurko, MD 2032 Babcock DriveTroy, MI 48084
6. Пенсільванія д-р Ігор Федорів	<i>Pennsylvania</i>	Ihor Fedoriw, OD 4134 Cambridge Court Schnecksville, PA 18078
7. Огайо д-р Ігор Захарій	<i>Ohio</i>	Ihor Zachary, MD 7003 Pearl Road Middleburgh Hts., OH 44130
8. Меріланд/округ Колумбія д-р Данило Шморгун <i>Daniel Shorhun, MD</i>	<i>Maryland/DC Metro</i>	George Turiansky, MD 1507 Sanford Road Silver Spring, MD 2902
9. Нова Англія Вільний пост	<i>New England</i>	Vacant
10. Північна Каліфорнія Вільний пост	<i>North. California</i>	Vacant
11. Південна Каліфорнія Вільний пост	<i>South. California</i>	Vacant
12. Міннесота д-р Петро Попадюк	<i>Minnesota</i>	Petro Popadiuk, MD 2831 Cavel. Ave. 8 St. Louis Park, MN 55426
13. Торонто д-р Вол. Медвідський	<i>Toronto</i>	Wolodymyr Medwidsky, MD 82 Wells Hill Ave. Toronto, Ont. M5R 3A8
14. Монреаль д-р Роман Гут	<i>Montreal</i>	Roman Gut, MD 16 Cambridge Road Kirkland, Que. H9B 3R8
15. Едмонтон д-р Вейн І. Тимчак	<i>Edmonton</i>	Wayne J. Tymchak, MD 2C2 Walter MackenzieCtr. Edmonton, Alberta T6G 2R7
16. Вінніпег д-р Бронислав Горський	<i>Winnipeg</i>	Bronislaw Gorski, MD 18 Cathedral Ave. Winnipeg, MB R2W 0W5
17. Саскатун д-р Тарас Мицик	<i>Saskatoon</i>	Taras Mycyk, MD RR5 Riverside Estate Saskatoon, Sask. S7K 3J4
18. Флориди д-р Тарас Кохно	<i>Florida</i>	Taras Kochno, MD 9967 Cherry Hills Ave. Cir. Bradenton, FL 34202

**Покажчик авторів за 2000-2005 р.
Перші три автори; подано число випуску і сторінку.**

**Authors' Index 2000-2005
First three authors; listing by issue number and page.**

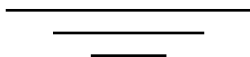
Ambrose, C.T.	(154)70	Harer, W.B.	(150)33	Olearchyk, A.S.	(144)18; (146)20;
Amorosa, V.K.	(153)3	Hanitkevych, Ya.	(146)52; (151)56;	(147)21; (148)18; (150)40; (151)25;	
Antman, K.H.	(146)38	(153)41		(152)52; (153)21; (154)48	
Arayev, M.	(144)64	Harlan, D.M.	(145)37	Ostergaard, D.J.	(152)26
Atroschi, I.	(145)11	Heitjan, D.F.	(146)38		
		Hodge D.	(145)21	Palitz A.	(144)27
Bacchi, C.E.	(151)10	Holman, R.C.	(154)3	Patronas, N.J.	(148)11
Bachynski, P.	(151)48	Honcharenko, V.	(144)64	Pau, A.K.	(149)43
Baranetsky, A.	(146)59	Horbowyj, R.	(149)3	Pincus, S.	(154)36
Baryliak, I.R.	(146)45	Hortobagyi, G.H.	(146)38	Polianska, M.	(147)57
Belay, E.D.	(154)3	Hrycelak, G.	(152)87	Pollard, J.	(148)3
Beller, G.A.	(148)33	Hrycelak, M.	(149)5	Proehl, T.	(151)3
Berdyshev, H.D.	(152)62	Hudyvok, I.I.	(153)17	Pundy, P.	(153)47; (154)66, 77
Berglund, L.	(146)26	Isaacs, S.N.	(153)3	Pyrlih, L.	(147)44
Berger, A.K.	(144)3	Iskiv, B.H.	(144)53; (148)44		
Bilous, A.V.	(147)46	Izaks, G.J.	(147)32	Ransohoff, D.F.	(151)30
Bilous, W.J.	(147)46			Reznichenko, H.I.	(145)50
Binet, J.-L.	(147)39	Jaskiw, G.E.	(149)24	Reznichenko, Y.H.	(145)50
Bray, M.	(152)3	Johansson R.	(145)11	Roberts, R.G.	(152)26
Buchholz, U.	(152)16			Robison, L.L.	(152)39
Burchardt, T.	(146)3	Kadan-Lottock, N.S.	(152)39		
		Kassaraba, M.M.	(147)52	Saudek, C.D.	(152)57
Charkewych, M.	(154)54	Katzman, G.L.	(148)11	Sawczuk, I.S.	(146)3; (148)3
Chow, W.-H.	(146)13	Kelly, J.P.	(145)32	Schonberger, L.B.	(154)3
Courvalin, P.	(154)30	Khalets'kyi, Yu.M.	(152)78	Schroeder, T.V.	(152)35
		Kirk, A.D.	(145)37	Schulman K.A.	(144)3
Dagher, A.P.	(148)11	Kostis, J.	(150)45	Shadsigh, A.	(146)3
Dellinger, R.P.	(154)21	Kowal-Vern, A.	(151)3	Shaheen, N.	(151)30
Demydov, S.V.	(152)62	Knook, D.L.	(147)32	Sheppard, R.	(148)38
Devesa, S.S.	(146)13	Kuczynski, L.B.	(151)10	Spadella, C.T.	(151)10
Dickey, R.	(152)16	Kurhan, M.	(148)28	Steinberg, D.	(147)7
Dighiero, G.	(147)39	Kurhan, H.	(148)28	Syngal, S.	(144)39
Duhan, O.M.	(146)45	Kuzmowych, T.V.	(149)16	Struk, V.F.	(153)17; (154)44
Dzioba, R.B.	(147)3; (148)24				
Dzul, P.J.	(144)51; (146)50, 56; (147)55;	Lacey, J.B.	(150)18	Tang, M-X.	(146)26
(150)60; (153)27		Latenser, B.	(151)3	Topchiy, N.M.	(152)62
		Leber, M.	(148)24	Truchly, G.	(153)27
<i>Editors, The</i>	(153)44	Leshner, A.L.	(147)26	Tucker, T.J.	(148)24
Edwards, J.R.	(154)13	Levin, T.R.	(144)27		
Eisenberg, M.J.	(148)38	Li, C.	(144)39	Vladzmyrsky, A.V.	(152)20
Emma, J.	(147)3	Lubin, J.H.	(150)18		
				Warren, J.L.	(146)13
Field, M.J.	(150)54	Makarewycz, B.A.	(150)3	Weber, J.T.	(154)7
Fox, E.A.	(144)39	Makarewycz-Bejger, M.C.	(150)3	Westendorp, R.G.J.	(147)32
		Marchuk, V.	(151)69	Whelan, G.P.	(150)45
Gaynes, R.	(154)13	Marlink, R.	(149)35L	Worobec, R.B.	(150)62; (151)63, 67;
Gary, N.E.	(150)45	Milerad, J.	(152)35	(152)84; (153)33, 35; (154); 53, 62	
Gersh B.J.	(144)3	Mink, P.J.	(150)18	Worobec, S.M.	(153)12
Gotto, A.M.	(147)7	Misyats, N.K.	(147)46	Wright, M.E.	(152)3
Graham, R.	(152)26	Moroney, J.T.	(146)26		
Grigsby, L.	(150)54	Mosijczuk, A.D.	(149)10	Yakovleva, E.B.	(152)78
Grossman S.	(144)27	Mouzin, R.	(152)16	Yawn, B.P.	(145)21
Gulbrandsen, P.	(152)35			Yawn R.A.	(145)21
Gummerson C.	(145)11	Nalysnyk, Y.	(145)54		
Gurney, J.G.	(152)39	<i>NNISS (CDC)</i>	(154)13	Zarichnyj, B.	(145)3
		Neiko, Ye.M.	(153)17	Zhurkov, V.	(146)45
		Nordhausen, C.T.	(147)3		

Показчик предметів: 2000–2005 р.

Subject Index: 2000-2005

Acquired coagulopathic hemorrhagia	(148)28	Chronic lymphocytic leukemia	(147)39	Haff disease	(152)16
Acute myocardial infarction	(144)3	Clinical predisposition (Oncology)	(144)39	Health care–Ukraine	(147)44
AIDS <i>see</i> HIV/AIDS		Coagulation	(154)21	Heart failure	(144)18
Ambulatory anesthesia	(147)57	Colon cancer	(145)58; (148)51	Hematoxylin	(154)44
Anemia	(147)32	Colorectal cancer	(148)51	Hemorrhaging	(148)28
Aneurysm of ascending aorta	(151)25	Concussion	(145)32	Hereditary colorectal cancer	(144)39
Antibody treatment of cancer	(145)60	Congenital aneurysm	(148)18	High-dose breast cancer chemotherapy	(146)38
Antimicrobial drug resistance	(154)30	Congenital bicuspid aortic valve	(150)40; (151)25;	<i>HINARI</i> (Database)	(153)33
Anti-retroviral drugs	(149)43	(153)21		HIV infection	
Aortic saddle embolism	(152)52	Coronary artery disease	(144)18; (147)7	— Pulmonary complications	(149)16
Arthritis treatment	(146)63	Coronary bypass	(144)18	— Neuropsychiatric complications	(149)24
Arytenoid dislocation	(153)27	Coronary sinus aneurysm	(148)18	— Chemotherapy	(149)43
		Coronary-to-pulmonary artery fistulas	(147)21	HIV/AIDS and immunosuppression	(153)3
Bacterial vaginosis	(153)17; (154)44	Creutzfeldt-Jakob disease	(154)3	HIV/AIDS care	
Barrett esophagus	(151)30	Crohn's disease	(144)71	—Africa, Sub-Saharan	(149)35
Bicuspid aortic valve	(150)40; (151)25; (153)21			—Ukraine	(152)84
		Death notices	(151)72	HIV/AIDS — Vertical transmission	(149)5
Biographies		Delivery (Obstetrics)	(145)50	Hormone replacement therapy	(146)63; (150)18
Dmochowski, L.L., MD, PhD	(154)62	Dementia risk	(146)26		
Korpan, M. MD	(153)41	Diabetes research	(152)57	Infectious diseases	(154)36
Lapychak, T., MD	(154)66	Diaphragmatic defect	(153)21	Inflammation	(154)21
Lotovych, M., MD	(153)44	Dioxin poisoning	(153)12	Intellectual development–Ukraine	(151)48
Olesnicki, M., MD	(151)67	Disinfection	(154)70	International medical graduates	(150)45
Pushkivskiy, A., MD	(144)53	Dislocation of the elbow	(145)3	Intracoronary radiotherapy	(148)38
Richynsky, A., MD	(151)69	Disseminated sclerosis	(148)55	Iron-deficiency anemia in pregnancy	(152)78
Volkovych, M., MD	(148)44	Drug addiction	(147)26		
Worobec, T., MD	(154)54			Laminotomy—Dog models	(147)3
Blood cholesterol reduction	(147)7	Early language acquisition–Ukraine	(151)48	Language and medicine	(152)35
Blood transfusion and HIV transmission	(149)10	Editorials		Liver cells	(146)64
Bone marrow stem cells	(146)64	HIV/AIDS	(149)3; (152)84	Low-density lipoprotein cholesterol	(146)26
Books received	(152)99	Chernobyl	(148)42	Lumbar fusion	(148)24
Book reviews	(152; 96; (153)52	Demographics–Ukraine	(152)84		
Brain magnetic resonance imaging	(148)11	Emerging infectious diseases	(154)53	Mail disinfection	(154)70
Breast cancer treatment	(145)60	HIV infections in children	(149)5; (150)62	Medical certification — United States	(150)45
Breast cancer vaccine	(146)64	Medical information gap	(153)33	Medical Commission, NTSh	(153)47
		<i>JUMANA</i> language policy	(144)51	Medical education–Ukraine–History	(144)53
Cancer antibody treatment	(145)60	<i>Likars'kyi Visnyk</i> –History	(150)60	Medical education–United States	(144)71
Cancer in children	(152)39	Philadelphia Forum, 2003	(150)62		
Cancer metastases in kidneys	(148)3	Ukrainian language	(144)51	Medical press–Ukraine–Survey	(145)64
Cancer screening	(144)27; (148)51	Elderly patients	(144)3	Medical publishing–Ukraine–History	(147)52
Cancer markers	(146)3	Emerging infectious diseases	(154)53	Medical students–Exchange programs	(145)71
Cancer immunotherapy	(145)57	English language and medicine	(152)35	Medicine and religion	(145)54
Cardiovascular surgery	(144)18; (147)21; (148)18;	Environmental health–Ukraine	(146)45	Medicine and culture–Ukraine	(151)56
(150)40; (151)25; (152)52; (153)21; (154)48		Esophageal cancer	(151)30	Medical Ukrainian	(147)46
Carpal tunnel syndrome	(145)11	Extrapleural thoracoplasty	(146)20	Medicine–Ukraine–History	(146)52
Cesarean delivery	(150)33			Medicine and language	(152)35
Chemical pollution — Ukraine	(146)45	Family practice–United States	(152)26	Melanocytes	(150)3
Childbirth	(145)50	Foreign medical graduates–United States	(150)45	Menopause	(150)18
Childhood Cancer Survivor Study	(152)39	Frostbite	(151)3	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (154)7	
Chloracne	(153)12			Mimicking the subclavian steal syndrome (154)48	
Cholesterol	(146)26	Gastroesophageal reflux	(151)30	Mutagenic effects of chemical pollution–Ukraine	
Chernobyl Accident —Health effects–Ukraine	(148)40; 57	Graduate medical education	(150)45	(146)45	
Chronic inflammatory diseases	(154)36	Genetic tests	(144)39	Multiple sclerosis	(148)55
		Gram-negative bacteria	(154)13	Myocardial infarction	(145)57

Myocardial viability	(148)33	Pain control	(146)62	Smallpox	(153)3
		Pancreatitis—Rabbit model	(151)10	Smoking—Health effects	(148)24
Nonpolyposis colorectal cancer	(144)39	Paraplegia, Sudden	(152)52	Sports injuries	(145)32
Noninvasive myocardial assessment	(148)33	Proximal colonic neoplasia	(144)27	Stem cells	(146)64
Nosocomial infections	(154)13	Peritoneopericardial communication	(153)21	Subclavian steal syndrome	(154)48
		Physicians—Ukraine	(151)48	Sudden paraplegia	(152)52
Olearchyk, A.S. — Recognition	(150)69	Physicians and culture—Ukraine	(151)56		
Odessa Medical University—History	(144)64	Polytetrafluoroethylene membrane	(147)3	Telemedicine	(150)54; (152)20
Obituaries –		Postherpetic neuralgia	(148)49	Thoracoplasty	(146)20
Babjuk, J., MD	(154)77	Pregnancy	(153)17	Thrombolysis	(144)3
Charkewych, M., MD	(147)64	Pregnancy—Age factors	(145)50	Thyroid cancer in children—Ukraine	(148)57
Cipywnyk, D., MD	(152)94	Pregnancy in adolescence	(152)78	Transplantation	(145)37
Deichakivsky, M., MD	(150)67	Pregnant women	(153)17	Traumatic brain injury	(145)32
Demus, P., MD	(150)68	Programmed cell death	(152)62	Tuberculosis	(146)20
Dudiak, S., MD	(151)71	Progressive vaccinia	(152)3		
Dycio, D., MD	(145)68			Ukrainian medical students	(145)71
Filwarkiw, O., MD	(147)66	Proximal colonic neoplasia	(144)27	Ukrainian Red Cross	(154)54
Hanushewsky, T., MD	(146)68	Pulmonary tuberculosis treatment	(146)20	Ukrainian Sanitary and Charitable Service	(154)54
Hnatiuk, M., MD	(148)59	Pyelonephritis	(153)17	UMANA—Current status	(152)87
Hordynsky, J., MD	(146)69			UMANA—History	(146)50, 59
Hreshchysyn, M., MD	(145)67	Quarantine stations—History	(154)70	UMANA Convention, 2001	(147)55
Jarymowych, J., MD	(152)95			UMANA Convention, 2003	(151)63
Juzych, M. S., MD	(147)63	Radical nephrectomy	(148)3	UMANA Convention, 2005	(153)35
		Red cell substitutes	(144)67	Urinary bladder cancer markers	(146)3
Kysilevskyj, R.J., MD	(152)92	Religion and medicine	(145)54		
La Montagne, J.R., PhD	(153)50	Remote patient monitoring	(150)54	Vaccine treatment of breast cancer	(146)64
Movchan, J., MD	(148)61	Renal cell cancer — United States	(146)13	Vaccinia virus vaccination	(153)3
Polanska-Lech, M., MD	(145)69	Renal metastases	(148)3	Vaginal birth	(150)33
Ripeckyj, M., MD	(152)93	Restenosis radiotherapy	(148)38	Vertical reduction aortoplasty	(151)25
Samotulka, T., MD	(153)51	Retention of medical information	(152)35	Viral oncology	(154)62
Shkilnyk, V., MD	(148)60	Rheumatoid arthritis treatment	(146)63	Viral transmission and blood transfusion	(149)10
Terlecky-Antonovych, T., MD	(147)65	Right coronary sinus aneurysm	(148)18	Vitiligo	(150)3
Voroch, S., MD	(150)66			Vogt-Koyanagi-Harada syndrome	(150)3
Wolansky, M.O., MD	(152)91	Saddle embolism of aorta	(152)52		
Older patients	(147)32	School screening	(145)21	Waardenburg syndrome	(150)3
Ophthalmology—Ukrainian terminology	(147)46	Scoliosis screening	(145)21	WFUMA Congress, VIth	(146)56
Osler, W.	(154)70	Sepsis	(154)21		
Ovarian cancer risk	(150)18	Sigmoidoscopy	(144)27	Yushchenko, V. — Poisoning	(153)12



ЗАКЛИК

УЛТПА заохочує медичну спільноту та медичних бібліотекарів України скористати з безкоштовного доступу до повного тексту статей, розміщених у приблизно 3000 передових клінічних і біомедичних журналах світу, та вибраних журналах споріднених наук.

Засобом доступу є проєкт ВООЗ HINARI (HealthInternetnetwork Access to Research Initiatives). Цей проєкт був започаткований у 2002 році й триватиме до кінця 2006 року.

Підставою проєкту HINARI є незаперечний факт, що найновіші надійні знання є найкращою запорукою високоякісної клінічної опіки і значущих медичних досліджень.

Україна єдина держава в Європі, якій надано право на безкоштовний доступ до HINARI неприбутковим установам!

Доступ встановлюється шляхом Інтернету біомедичними бібліотеками та інформаційними центрами і службами неприбуткових закладів – шпиталів, медичних шкіл, дослідних інститутів, відділів і установ Міністерства охорони здоров'я тощо.

За інформацією про реєстрацію та іншими подробицями звертайтеся до Інтернет-сторінки:

<http://www.who.int/hinari/en/>



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

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

PERIODICALS