

2 хворих контрольної групи розвинулися рубцево-атрофічні зміни в куксі, під час мобілізації якої і було розітнуто просвіт сечового міхура. У 7 хворих контрольної групи при мобілізації кукси розітнуто абсцес між куксою ПК і тілом матки, виконано санацію абсцесу в ході операції. Завдяки антибіотикопрофілактиці запобігли генералізації інфекції в черевній порожнині. У 2 хворих контрольної групи трапилася кровотеча з вен пресакрального сплетення, яку вдалося припинити зі значними технічними труднощами.

Внаслідок проведених досліджень з'ясовано, що в групі пацієнтів, яким куксу ПК було мобілізовано запропонованим способом, у жодному випадку не відзначалося ятрогенного ушкодження сечового міхура, а також пресакрального венозного сплетення.

Висновки

Застосування розробленого в клініці способу мобілізації кукси прямої кишки, а точніше, створення необхідного майданчика для зведення ободової кишки за анальний канал, дозволило знизити частоту ятрогенних ускладнень, і, насамперед, сечового міхура і вен пресакрального сплетення, отже, поліпшити безпосередні і віддалені результати РВО у хворих, які перенесли операцію Гартмана, а також скоротити терміни їх медичної і соціальної реабілітації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воробьев Г. И., Рудин З. П. Жученко А. П. Восстановление непрерывности толстой кишки после операций Гартмана // Хирургия. — 1985. — № 2. — С. 54-57.
2. Яицкий Н. А., Васильев С. А. Реконструктивно-восстановительные операции при «короткой культе» прямой кишки // Труды Междунар. конф.

«Хирургия 2000». — М., 2000. — С. 400-401.

3. Рудин Э. П. Восстановление непрерывности толстой кишки у больных с колостомой // Хирургия. — 1984. — № 3. — С. 70-73.

4. *Reconstructive surgery of the colon* / J. S. Aldrete et al. // Amer. J. Surg. — 1998. — Vol. 171, N 6. — P. 1007-1014.

5. *Восстановительные операции на толстой кишке при многоэтапном хирургическом лечении ее повреждения* / Л. Г. Завгородний, Ф. И. Гюльмамедов, Г. К. Кухто и др. // Хирургия. — 1983. — № 3. — С. 87-91.

6. *Реконструктивные операции на толстой кишке* / В. И. Кукош, М. В. Кукош, Н. К. Разумовский, Н. С. Грекова / Труды Междунар. конф. «Хирургия 2000». — М., 2000. — С. 134-135.

7. *Ackland T. N. The closure of colostomy opening* // Austr. and New Zealand J. Surg. — 1994. — N 16. — P. 125-141.

8. *Спосіб відновлення кишкової безперервності після операції Гартмана* / Ф. І. Гюльмамедов, О. М. Белозерцев, Г. Є. Полунін та ін. // Декларативний патент на винахід 51068 А А61В17/00 від 15.11.2002 р. — Бюл. № 10.

УДК 618.17:616.155.392-053.2

Н. І. Кіцера¹, Г. Р. Акоюн¹, Р. С. Поліщук², Н. В. Гельнер¹

ОСОБЛИВОСТІ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У МАТЕРІВ ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛІМФОБЛАСТНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ

¹Інститут спадкової патології АМН України, Львів,

²Львівська обласна дитяча спеціалізована клінічна лікарня

Одним із важливих напрямків сучасної онкології є вивчення спектра етіологічних чинників, які сприяють виникненню пухлинного процесу та визначають характер його перебігу [1]. На даний час основна увага зосереджена на вивченні генетичних маркерів онкологічної патології, серед яких чималу роль відіграють генетичні дефекти програми контролю за стабільністю геному та репарації пошкоджень ДНК [2; 3]. Відомо, що дисбаланс геному часто поєднується з гормональним дисбалансом. У свою чергу, гормональний дисба-

ланс може призводити до хромосомної та геномної нестабільності та підвищувати ризик малігнізації тканин [4]. Генетична програма контролю за стабільністю геному запобігає онкотрансформації клітин та розвитку пухлинних процесів [2; 3].

Факт виникнення у дитини лімфопроліферативного процесу вказує на певну генетичну схильність до дестабілізації геному, яка реалізується в порушеннях регуляції клітинного циклу, репарації ДНК та елімінації клітин з аномальним каріотипом. Зважаючи на відсутність аномалій фенотипу у дітей з

гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ), ймовірно йдеться про гетерозиготне носійство гіпоморфних мутацій за певними генами, задіяними у даних програмах. Оскільки означені гени успадковуються від батьків, не виключено, що ті ж самі генетичні дефекти, які спричиняють схильність дитини до розвитку ГЛЛ, можуть негативно впливати на процеси дозрівання статевих клітин у матері.

Порушення менструальної функції мають складну природу і формуються за мультифакторним принципом [5; 6]. При



цьому характер менструальної функції є певним відображенням процесів дозрівання статевих клітин і стану гормонального балансу організму жінки. В доступній літературі особливості менструальної функції у матерів дітей з онкологічною патологією висвітлено недостатньо.

Метою даної роботи було вивчення особливостей менструальної функції жінок, діти яких хворіють на ГЛЛ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 102 жінки (основна група), діти яких (102 дитини) отримували лікування в гематологічному відділенні Обласної дитячої спеціалізованої клінічної лікарні (ОДСКЛ) м. Львова з приводу ГЛЛ за період з березня 1994 р. по грудень 2002 р. Вік дітей становив від 10 міс до 16 років (медіана — 3,8 року). Вивчали особливості менструальної функції матерів дітей з ГЛЛ з урахуванням віку початку першої менструації, регулярності циклу, тривалості менструації, кількості виділень. Дослідження проводили методом «випадок — контроль». Контрольну групу становили 102 жінки, які мають здорових дітей, відповідного віку і статі. Жінки основної та контрольної груп проживають на території Львівської області. Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою "Microstat" (США).

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці наведено параметри менструальної функції у матерів дітей з ГЛЛ і в контрольній групі жінок. У 97 жінок контрольної та 84 — основної групи початок першої менструації припадав на вік 11–15 років (95,1 і 82,4 % відповідно, $P > 0,05$). По одному випадку менархе у віці до 11 років зареєстровано в основній та контрольній групах ($P > 0,05$). Відсоток осіб з пізнім початком менархе (15 та більше років) був

вірогідно вищим у матерів дітей з ГЛЛ, ніж в контролі: 16,7 і 3,9 % відповідно ($P < 0,01$).

В основній групі вірогідно частіше, ніж у контрольній, спостерігалася нерегулярність менструацій: 24,5 і 1,0 % ($P < 0,01$). При цьому у 20,6 % жінок основної групи нерегулярність циклу поєднувалась із тривалістю менструації до 7 днів, тимчасом як у контролі — лише в однієї жінки (1,0 %, $P < 0,01$).

У 58,8 % жінок основної групи та 77,5 % контрольної менструація тривала 3–5 днів. Скорочення терміну менструації до 2 днів спостерігалось лише в основній групі (5,9 % жінок, $P < 0,05$). Тривалість менструального циклу понад 6 днів зареєстровано у 35,3 % жінок основної групи і лише у 2,9 % — контрольної ($P < 0,01$). Серед жінок обох груп не виявлено вірогідної різниці щодо кількості виділень під час менструального циклу ($P > 0,05$).

Отже, порушення менструальної функції серед матерів дітей з ГЛЛ траплялися з вірогідно більшою частотою порівняно з контролем і, зокрема, характеризувалися більш пізнім початком менархе (15 і більше років), обмеженням терміну менструації до 2 днів, тривалістю менструації понад 6 днів, а також нерегулярністю менструального циклу, в тому числі у поєднанні зі збільшенням тривалості менструації до 7 днів.

Вважаємо, що генетичні дефекти, які спричиняють схильність дитини до розвитку ГЛЛ, можуть негативно впливати на процеси дозрівання статевих клітин у матері через порушення контролю за збереженням стабільності геному.

Пусковим моментом геномного дисбалансу є утворення дволанцюгових розривів ДНК (DNA double-strand breaks, DSB), які виникають спонтанно та під дією різноманітних генотоксичних чинників, а також можуть бути наслідком гормональних впливів [2; 3]. Відсутність репарації DSB сприяє ано-

мальній рекомбінації ДНК з іншими ділянками геному, внаслідок чого можуть утворюватися хромосомні перебудови, що ініціюють онкогенну трансформацію клітин, в тому числі при ГЛЛ у дітей. Функціональна недостатність процесів репарації DSB притаманна для спадкових захворювань атаксії-телеангіектазії (ataxia-telangiectasia, A-T) і синдрому Ніймегена (Nijmegen breakage syndrome, NBS), які вирізняються високою чутливістю до генотоксичних впливів та схильністю до пухлинних захворювань лімфопроліферативної системи [7].

Як виявилось, білки ATM та p95/нібрин, функція яких порушена при A-T і NBS, є обов'язковими елементами системи репарації DSB і саме неповноцінність її перебігу призводить до утворення специфічних хромосомних перебудов із залученням специфічних ділянок рекомбінації хромосом 7-ї та 14-ї пар. Вважають, що такі хромосомні перебудови надають клітинам проліферативної переваги і можуть бути причинами їх онкогенної трансформації [7]. На користь цього свідчить висока частота хромосомних перебудов із залученням 7-ї та 14-ї хромосом при різних формах лейкемії та лімфоми у дітей і дорослих [8]. При дослідженні генів ATM та NBS1 знаходять і генні мутації, переважно міссенс, які здатні негативно впливати на функціональну активність відповідних білків. Міссенс-мутації гена ATM виявляються у хворих на рак молочної залози та гостру мієлоїдну лейкемію у дітей, мутації гена NBS1 — при ГЛЛ та негоджкінській злоякісній лімфомі у дітей [9–12].

Вважають, що процеси мейотичної рекомбінації, які відбуваються при дозріванні статевих клітин, перебігають з ініціацією DSB і залученням аналогічної програми їхньої репарації [2]. На моделях тварин доведено, що генетичні дефекти мейотичної рекомбінації та репарації в осіб жіночої статі реалізують-



Порівняльна характеристика менструальної функції
в жінок основної і контрольної груп, n=102

Досліджувані параметри	Основна група		Контрольна група		Вірогідність різниці, P
	абс.	%	абс.	%	
Вік початку менархе:					
до 11 років	1	1,0	1	1,0	>0,05
11–15 років	84	82,4	97	95,1	>0,01
> 15 років	17	16,7	4	3,9	<0,01
Нерегулярність циклу з тривалістю менструацій:					
до 2 днів	4	3,9	0	0	>0,05
до 7 днів	21	20,6	1	1,0	<0,01
Тривалість менструації:					
до 2 днів	6	5,9	0	0	<0,05
3–5 днів	60	58,8	99	98,0	<0,01
> 6 днів	36	35,3	3	2,9	<0,01
Регулярний цикл, але тривалість до 7 днів	21	20,6	1	1,0	<0,01

ся під час поділу оогоній та фази 1-го мейозу у фетальному періоді розвитку і призводять до блокади дозрівання гамет та їхньої загибелі [2]. Відомо, що пацієнти жіночої статі з А-Т і NBS вирізняються не тільки функціональними дефектами репарації DSB у лімфоцитах, але й порушенням дозрівання статевих клітин із формуванням клінічної картини дисгенезії гонад та гіпергонадо-тропного гіпогонадізму [13; 14].

Гетерозиготні носії мутацій ATM демонструють «половинну» його функціональної активності і знижену ефективність клітинної відповіді на пошкодження ДНК [15; 16]. Сьогодні невідомо, як перебігають процеси мейозу у гетерозиготних носіїв мутацій генів системи репарації, проте встановлено їх підвищену чутливість до впливу генотоксичних чинників [16].

Хоча випадки ГЛЛ у дітей мають спорадичний характер і частота сімейних форм є дуже незначною, отримано дані про нестабільність геному в батьків хворих дітей [17]. Цікаво, що підвищена частота клітин з ознаками дисбалансу геному спостерігалася переважно в одного з батьків і була вищою в осіб жіночої статі [17]. Припускаємо,

що ті ж самі генетичні дефекти, які спричиняють розвиток ГЛЛ у дитини, можуть негативно впливати на процеси дозрівання статевих клітин у їх матерів, які, ймовірно, є гетерозиготними носіями гіпоморфних мутацій генів програми клітинного захисту. Визначення генів-кандидатів на цю роль доцільно проводити з урахуванням сучасної концепції клітинної відповіді на пошкодження ДНК і репарації її дволанцюгових розривів [2; 3]. На наш погляд, особливо інформативним щодо прогнозування ризику онкологічної патології в сім'ях може бути генетичне тестування на носійство мутацій гена ATM. На це вказує його важлива роль у процесах контролю за стабільністю геному та репарації ДНК, значна поширеність гетерозиготних носіїв мутацій у популяціях (1 % населення) та високий ризик виникнення у них раку молочної залози [9; 13]. Наступний перспективний кандидат на генетичне тестування — ген NBS1, який є невід'ємним елементом програми контролю за збереженням стабільності геному [2; 3]. На доцільність скринінгу мутацій гена NBS1 також вказує поширеність мутацій у осіб сло-

в'янського походження, висока частота випадків онкологічних захворювань у таких сім'ях, часте виявлення мутацій NBS1 у пухлинних тканинах [14; 18].

Реалізація гетерозиготного носійства мутацій у матерів, які народили дитину з гострою лімфобластною лейкемією, може проявлятися у підвищенні нестабільності геному ооцитів і, як наслідок, порушенні термінів їхнього дозрівання та посиленні дегенеративних процесів.

Об'єктивне встановлення дестабілізуючого чинника, який порушує репродуктивне здоров'я жінки, потребує поряд з урахуванням параметрів нейроендокринної регуляції менструальної функції проведення генетичного тестування мутацій генів, залучених у процеси репарації клітинного циклу та репарації пошкоджень ДНК. Загострення процесу може бути спровоковане дестабілізуючим впливом певних чинників довкілля, серед яких провідну роль може відігравати професійна діяльність.

Висновки

1. Порушення менструальної функції у матерів дітей, хворих на гостру лімфобластну лейке-



мію, трапляються з вірогідно більшою частотою, ніж у жінок, які мають здорових дітей.

2. У матерів дітей з ГЛЛ спостерігається більш пізній початок менархе (у 15 та більше років), обмежена (до 2 днів) або продовжена (понад 6 днів) тривалість менструацій, а також нерегулярність менструального циклу у поєднанні зі збільшеною тривалістю менструації.

Генетичні дефекти програми контролю за стабільністю геному, які у дітей реалізуються в клініці гострої лімфобластної лейкемії, можуть негативно впливати на процеси дозрівання статевих клітин і спричинювати порушення менструальної функції у жінок репродуктивного віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Гематология детского возраста* / Под ред. Н. А. Алексеева. — СПб.: Гиппократ, 1998. — 544 с.

2. Jackson S. P. Sensing and repairing DNA double-strand breaks // *Carcinogenesis*. — 2002. — Vol. 23, N 5 — P. 687-696.

13. Valerie K., Povirk L. F. Regulation and mechanisms of mammalian double-strand break repair // *Oncogene*. — 2003. — Vol. 22, N 37. — P. 579-581.

4. Гречанина Е. А., Песочина З. А., Брагинский А. И. Клинико-генетическая характеристика и медико-генетическое консультирование при онкогенетических синдромах: Метод. рекомендации. — Харьков, 1996. — 28 с.

5. Сметник В. П., Тумлович Л. Г. Неоперативная гинекология. — М.: Мед. информ. агентство, 2002. — 591 с.

6. *Практическая гормонодиагностика в акушерстве и гинекологии* / С. В. Зяблицев, Э. Б. Яковлева, С. Б. Арбузова, М. И. Николенко. — Донецк, 1998. — 74 с.

7. Taylor A. M. R. Chromosome instability syndromes // *Best Practice & Research Clinical Hematology*. — 2001. — Vol. 14, N 3. — P. 631-644.

8. *Диагностика лейкозов: Атлас и практ. рук.* / Под ред. Д. Ф. Глузмана. — К.: Морион, 2000. — 224 с.

9. ATM missense mutations are frequent in patients with breast cancer / S. S. Sommer, Z. Jiang, J. Feng et al. // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2003. — Vol. 145, N 2. — P. 115-120.

10. Missense mutation and defective function of ATM in a childhood acute leukemia patient with MLL gene rearrangement / K. Oguchi, M. Takagi, R. Tsuchida et al. // *Blood*. — 2003. — Vol. 101, N 9. — P. 3622-3627.

11. Mutations in the Nijmegen Breakage Syndrome Gene (NBS1) in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) / R. Varon, A. Reis, G. Henze et al. // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61, N 9. — P. 3570-3572.

12. 657del5 mutation in the gene for Nijmegen breakage syndrome (NBS1) in a cohort of Russian children with lymphoid tissue malignancies and controls / I. B. Resnick, I. Kondratenko, E. Pashanov et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2003. — Vol. 120A, N 2. — P. 174-179.

13. *Ataxia-telangiectasia* // www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/208900. — 2003.

14. Nijmegen Breakage Syndrom / The international Nijmegen Breakage Syndrom Study Group // *Arch. Dis. Child.* — 2000. — Vol. 82, N 5. — P. 600-606.

15. ATM heterozygote cells exhibit intermediate levels of apoptosis in response to streptonigrin and etoposide / D. Pernin, J. O. Bay, N. Uhrhammer, Y. J. Bignon // *Eur. J. Cancer*. — 1999. — Vol. 35, N 7. — P. 1130-1135.

16. Radiation induced apoptosis in ataxia-telangiectasia homozygote, heterozygote and normal cells / D. G. Bebb, P. J. Warrington, G. de Jong et al. // *Mutat. Res.* — 2001. — Vol. 476, N 1-2. — P. 13-20.

17. Акоюн Г. Р., Сіренко А. Г., Поліщук Р. С. Прогнозування сімейних випадків лейкемії на основі нових цитогенетичних маркерів онкотрансформації клітин // *Укр. мед. вісті*. — 1999. — Т. 3. — С. 123-124.

18. New mutations and protein variants of NBS1 are identified in cancer cell lines / A. Tessitore, L. Biordi, V. Flati et al. // *Genes Chromosomes Cancer*. — 2003. — Vol. 36, N 2. — P.198-204.

УДК 616.24-002.54-085.322

О. В. Корж, О. А. Трунова, К. В. Дмитрієнко, О. В. Цхакая

ІМУНОСТИМУЛЮВАЛЬНИЙ ЕФЕКТ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Донецький державний медичний університет ім. М. Горького

Сьогодні в усьому світі зростає кількість осіб, інфікованих і захворілих на туберкульоз. В Україні показники захворюваності з 1995 р. перевищили епідемічний поріг і неухильно підвищуються. Цьому значного мірою сприяє низький матеріальний рівень життя населен-

ня та недостатнє фінансування системи охорони здоров'я. Особливістю сучасного туберкульозу легень є значне збільшення питомої ваги його тяжких форм — інфільтративного й дисемінованого. Інфільтративний туберкульоз, у свою чергу, більше ніж у половини

хворих перебігає з явищами деструкції легеневої тканини, що суттєво погіршує епідеміологічну ситуацію за рахунок зростання кількості бациловидільувачів. Збереження залишкової порожнини в легенях після закінчення основного курсу лікування підвищує ризик реактивації

