

**Summary**

CLINICAL AND PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF BETA-BLOCKER USAGE IN AL-SADER HOSPITAL (IRAQ)

Moroz V.A.

Keywords: beta-blockers, arterial hypertension, pharmacoepidemiological monitoring, atenolol, propranolol.

To analyze the prescription of beta-blockers (BB) according to the current recommendations we carried out the pharmaco-economic monitoring of pharmacies at the Al-Sader hospital (Iraq). There were 229508 cases of BB purchasing, among which atenolol prevailed (this drug is not recommended for general use). There was discordance between the long-term and short-term medicines ratio, as well as the low frequency in using BB with proven efficacy and safety (carvedilol, bisoprolol). We suggested some recommendations regarding this situation.

УДК 618.14-006-036:575.113

**Мусаев Р.И.**

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДОВ**

Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Харьковский областной клинический онкологический центр

*Проанализированы данные о 360 больных I-IV ст. (T1a-3вN0-1M0-1) в возрасте от 28 до 89 лет. Установлено, что частота диагностирования, патогенетические варианты и морфологические формы рака эндометрия (РЭ) имеет зависимость от возрастного периода больных. Для больных репродуктивного возраста характерно активное выявление данной патологии (55,8% случаев), в то время как в климактерическом возрасте (81,9%) и в менопаузе (90,6% случаев) диагностирование заболевания происходит после обращения пациентов с маточным кровотечением. Принципиальным отличием репродуктивного возраста является развитие I патогенетического (гормонозависимого) варианта РЭ, а II патогенетический вариант встречается крайне редко. Эндометриодные морфологические формы РЭ оказались наиболее характерными для женщин молодого возраста (94,2% больных). Неэндометриодных форм рака чаще встречались у больных климактерического возраста (11,4%) и периода менопаузы (9,9 % случаев).*

Ключевые слова: рак эндометрия; возраст; диагностика; морфология.

Показатель заболеваемости раком эндометрия (РЭ) в Украине имеет четкую возрастную зависимость и в период за последние десять лет увеличился с 20,7 до 25,7 на 100 000 населения, при этом рост заболеваемости РЭ происходит во всех возрастных группах, но что особенно актуально - в группе женщин молодого возраста [1, 2].

Наращение частоты РЭ нельзя объяснить только увеличением средней продолжительности жизни – оно связано и с прогрессирующим ростом болезней цивилизации, и с увеличением количества генетических нарушений. Указанные факторы говорят о необходимости использования новых критериев как для определения риска развития злокачественной опухоли эндометрия [3]. Однако, до настоящего времени характер взаимоотношений между старением и раком во многом остается неясным, как и не выяснены механизмы возрастного увеличения частоты опухолей [1]. Кроме того большая часть больных РЭ (65-75%) имеют характерную сопутствующую патологию: гипертоническую болезнь, ожирение и сахарный диабет [4, 5]. Однако роль данной патологии в развитии РЭ изучено одно-

сторонне, через призму гормонального канцерогенеза, а значение возрастных факторов осталось практически не изученным.

В результате стремительного роста РЭ у женщин молодого возраста актуальным является проблема скрининга, которая до настоящего времени не решена [6, 10]. Одной из трудно решаемых задач для диагностики является необходимость разного подхода к методам, используемым у женщин разных возрастных групп: репродуктивного, климактерического и периода менопаузы [2, 7, 9].

Таким образом, исследования возрастных особенностей РЭ являются актуальными, поскольку позволят научно обосновать факторы риска РЭ и индивидуальные подходы к формированию групп риска, методам диагностики и профилактике заболевания.

Цель исследования - изучить клинико-морфологические особенности у больных РЭ в зависимости от их возрастного периода.

**Материалы и методы исследования**

Нами были проанализированы данные о 360 больных РЭ I-IV ст. (T1a-3вN0-1M0-1), которые

находились на лечении в ХОКОЦ в 2008-12 годы, из которых эндометриоидный рак был обнаружен у 325 больных (90,3%), а неэндометриоидный рак встречался у 35 больных (9,7%). Возраст больных колебался от 28 до 89 лет.

Во всех исследуемых случаях диагноз был верифицирован морфологически. Гистологическое исследование тканей проводилось в соответствии со стандартной методикой [8]. Согласно классической гистологической методике обработки тканей применяли фиксацию в 10% растворе нейтрального формалина, проводка по спиртам возрастающей концентрации, заливка в парафиновые блоки. Изготавливали срезы толщиной 3 – 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, и по методу Ван-Гизона. Полученный в результате исследования

цифровой материал обработан общепринятыми методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Частота диагностирования РЭ имеет зависимость от возрастного периода больных (таблица 1). Для больных молодого возраста характерно диагностирования заболевания при обследовании по поводу гинекологических проблем, к которым следует отнести следующие: нарушение овариально-менструального цикла (21 больная – 72,4% от активно выявленных); синдром поликистозных яичников (20 больных – 70,0%); бесплодие (19 больных – 65,5%); гиперплазия эндометрия (17 больных – 28,6% соответственно).

Таблица 1

Частота и методы диагностирования рака эндометрия в зависимости от возрастного периода

	Возрастной период	Частота и методы диагностирования, абс/%	
		А. Выявлены при обращении с характерными жалобами	В. Выявлены активно
1.	35 – 45 лет Репродуктивный, n = 52	23 / 44,2 ± 6,9	29 / 55,8 ± 6,9
2.	46 – 55 лет Климактерический, n = 105	**1 86 / 81,9 ± 3,7	**1;А 19 / 18,1 ± 3,7
3.	Менопауза, n = 203	**1 184 / 90,6 ± 2,0	**1;А 19 / 9,4 ± 2,0
4.	ВСЕГО, n = 360	293 / 81,4 ± 2,1	**А 67 / 18,6 ± 2,1

Примечания: \*\* p < 0,01

Среди пациентов репродуктивного возраста у 23 больных (44,2% случаев) РЭ был диагностирован при обращении с маточным кровотечением, по поводу которых были проведены фракционное диагностическое выскабливание матки (18 больных – 78,3% случаев) или гистероскопия с биопсией (5 больных – 21,7% случаев).

Диагностирование РЭ у пациентов климактерического возраста имеет принципиальные отличия от женщин репродуктивного возраста. Пациентки 46 – 55 лет в абсолютном большинстве случаев (86 больных - 81,9%) обращались с характерными для РЭ симптомами. Для верифицирования диагноза преимущественно использовался метод фракционного диагностического выскабливания матки (79 больных – 91,9% случаев) или гистероскопия с биопсией (7 больных – 8,1% случаев).

В 19 случаях пациентки климактерического возраста наблюдались и/или лечились с гиперпластическими процессами эндометрия в процессе которых и были выполнены диагностические процедуры для контроля за состоянием эндометрия (12 больных – 63,2% случаев) или эффективностью проводимой гормональной терапии (7 больных – 36,8% случаев). Для диагностики были использованы фракционное диагно-

стическое выскабливание матки (13 больных – 68,4% случаев) или гистероскопия с биопсией (6 больных – 31,6% случаев).

Для пациентов находящих в менопаузе РЭ является наиболее частой патологией, проявляющейся маточным кровотечением. Согласно нашим данным в 90,6 % случаев рак данной локализации был диагностирован при обращении пациентов с данным симптомом. Во всех данных случаях для верифицирования диагноза использовался метод фракционного диагностического выскабливания матки.

У 19 больных, находящихся в менопаузе, при ультразвуковом обследовании были выявлена патология эндометрия (гиперплазия эндометрия - 12 больных - 63,2% случаев; полиповидные образования в матке - 4 больных - 21,1% случаев или их сочетание - 3 больных – 15,9% случаев). Для верифицирования диагноза чаще применяли диагностическое выскабливание (16 больных – 84,2% случаев). Гистероскопия с биопсией была проведена у 3 больных (15,8% случаев).

Результаты исследования о частоте встречаемости патогенетических вариантов у больных РЭ в зависимости от возрастного периода представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Частота патогенетических вариантов у больных раком эндометрия в зависимости от возрастного периода

	Возрастной период	Патогенетические варианты, абс/%	
		A. I вариант	B. II вариант
1.	35 – 45 лет Репродуктивный, n = 52	49 / 94,2 ± 3,3	** A 3 / 5,8 ± 3,3
2.	46 – 55 лет Климактерический, n = 105	**1 82 / 78,1 ± 4,0	**1;** A 23 / 21,9 ± 4,0
3.	Менопауза, n = 203	**1 141 / 69,5 ± 3,2	**1;** A 62 / 30,5 ± 3,2
4.	ВСЕГО, n = 360	272 / 75,6 ± 2,3	**A 88 / 24,4 ± 2,3

Примечания: \*\* p < 0,01

Как видно из приведенных данных не зависимо от возрастного периода женщин наиболее часто встречается РЭ, относящийся к I патогенетическому варианту (75,6% больных). При этом следует отметить некоторые тенденции и закономерности. В частности, частота встречаемости анализируемых форм РЭ в группах климактерического и менопаузального (69,5%) возраста имели между собой отличия, которые не являются статистически достоверными и, следовательно, могут быть расценены как тенденции. Так, частота встречаемости гормонозависимого РЭ была несколько выше у больных климактерического возраста (78,1% в сравнении с 69,5%) и, соответственно, гормонезависимые формы рака чаще диагностированы у пациенток в менопаузе (30,5% в сравнении с 21,9%).

Пациентки молодого (репродуктивного) возраста имеют достоверное отличие по частоте встречаемости патогенетических вариантов от больных старших возрастных групп. Так принципиальное отличие репродуктивного возраста по исследуемому признаку является развитие I патогенетического варианта РЭ (94,2% случаев), а автономный (II патогенетический) вариант

встречается крайне редко (5,8% больных).

Частота эндометриодных морфологических форм рака тела матки, Согласно данным, приведенным в таблице 3 данным, составляет абсолютное большинство (90,3%) и имеет определенную зависимость от возрастного периода пациенток. Так эндометриодные формы РЭ оказались наиболее характерными для женщин молодого возраста (94,2% больных), для которых развитие неэндометриодных форм рака является, повидимому, исключением (5,8% случаев).

В климактерическом возрасте морфологическая структура РЭ значительно меняется. В частности в 2 раза увеличивается частота неэндометриодных форм заболевания (с 5,8% до 11,4% случаев). При этом частота эндометриодных форм рака тела матки по-прежнему составляет абсолютное большинство (88,6% больных).

У пациенток РЭ, находящихся в менопаузе, частота анализируемых морфологических форм рака тела матки не имели принципиального отличия от больных климактерического возраста и, соответственно, имеет такое же отличие от больных репродуктивного возраста.

Таблица 3.

Частота морфологических форм у больных раком эндометрия в зависимости от возрастного периода

	Возрастной период	Морфологические формы, абс/%	
		A. эндометриодные	B. неэндометриодные
1.	35 – 45 лет Репродуктивный, n = 52	49 / 94,2 ± 3,3	**A 3 / 5,8 ± 3,3
2.	46 – 55 лет Климактерический, n = 105	93 / 88,6 ± 3,3	**A 12 / 11,4 ± 3,3
3.	Менопауза, n = 203	183 / 90,1 ± 2,1	**A 20 / 9,9 ± 2,1
4.	ВСЕГО, n = 360	325 / 90,3 ± 1,6	**A 35 / 9,7 ± 1,6

Примечания: \*\* p < 0,01

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод, что РЭ у больных разных возрастных периодов имеет свои характерные клинко-морфологические особенности.

### Выводы

1. Частота диагностирования РЭ имеет зависимость от возрастного периода больных: для

больных репродуктивного возраста характерно активное выявление данной патологии (55,8% случаев), в то время как в климактерическом возрасте (81,9%) и в менопаузе (90,6% случаев) диагностирования заболевания происходит после обращения пациентов с маточным кровотечением.

2. Пациентки молодого возраста имеют отличие по частоте встречаемости патогенетических вариантов от больных старших возрастных групп. Так принципиальным отличием репродуктивного возраста является развитие I патогенетического (гормонозависимого) варианта РЭ, а II патогенетический вариант встречается крайне редко.

3. Морфологические формы РЭ имеет определенную зависимость от возрастного периода пациенток: эндометриоидные формы РЭ оказались типичными для женщин молодого возраста (94,2% больных), хотя их частота преобладает во всех возрастных группах. Неэндометриоидные формы рака более характерны для больных климактерического возраста (11,4% случаев) и периода менопаузы (9,9 %) в сравнении с репродуктивным периодом (5,8% случаев).

### Литература

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – СПб. : Фолиант, 2002. – 542 с.

2. Вишневская Е.Е. Особенности организма и опухоли у больных молодого возраста при раке эндометрия / Е.Е. Вишневская // Вопросы онкологии. – 2004. – № 4. – С. 440- 443.
3. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов / Е.Е. Вишневская. – Минск: Вышэйшая школа, 2002. – 416 с.
4. Казубская Т.П. Генетические основы этиологической гетерогенности злокачественных новообразований. Дис. док. мед. наук. – М., 2010. – 36 с.
5. Карташов С.М. Исследование метилирования генов HMLH1 и APC у больных раком эндометрия / С.М. Карташов, М.Ю. Шалькова // Проблемы медицинской науки та освіти. – 2006. – № 4. – С. 47-49.
6. Киселев В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В.И.Киселев, А.А.Ляшенко. – М. : Медицина, 2005. – 190 с.
7. Мельник Н.Н. Молекулярно – генетические маркеры рака эндометрия / Н.Н. Мельник // Здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С.139-142.
8. Тиц Н.У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Н.У.Тиц ; пер. с англ. – М. : Лабинфо, 1997. – 942 с.
9. Урманчеева А.Ф. Серозно-папиллярный рак эндометрия: (клинико-морфологические особенности) / А.Ф. Урманчеева, Е.А. Ульрих, Э.Л. Нейштадт // Вопросы онкологии. – 2002. – № 6. – С. 679-683.
10. Якимова Т.П. Метилирование гена RASf и морфологические особенности рака яичников / Т.П. Якимова, С.М. Карташов, М.Н. Гагуа // Проблемы сучасної медичної науки та освіти. – 2009. – № 3. – С. 61-64.

### Реферат

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРИХ НА РАК ЕНДОМЕТРІЯ РІЗНИХ ВІКОВИХ ПЕРІОДІВ

Мусаєв Р.І.

Ключові слова: рак ендометрія; вік; діагностика; морфологія.

Проаналізовані дані про 360 хворих I-IV ст. (T1a-3vN0-1M0-1) у віці від 28 до 89 років. Встановлено, що частота діагностування, патогенетичні варіанти і морфологічні форми раку ендометрія (РЕ) мають залежність від вікового періоду хворих. Для хворих репродуктивного віку характерне активне виявлення даної патології (55,8% випадків), у той час як в клімактеричному віці (81,9%) і в менопаузі (90,6% випадків) діагностування захворювання відбувається після звернення пацієнтів з матковою кровотечею. Принциповою відмінністю репродуктивного віку є розвиток I патогенетичного (гормонозалежного) варіанти РЕ, а II патогенетичний варіант зустрічається вкрай рідко. Ендометріоїдні морфологічні форми РЕ виявилися найбільш характерними для жінок молодого віку (94,2% хворих). Неендометріоїдні форми раку частіше зустрічалися у хворих клімактеричного віку (11,4%) і періоду менопаузи (9,9% випадків).

### Summary

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF ENDOMETRIAL CANCER IN DIFFERENT AGE PERIODS

Moseyed R.I.

Keywords: endometrial cancer, age, diagnosis, morphology.

360 medical histories of patients I-IV st (T1a-3vN0-1M0-1) aged 28– 9 were studied. It was found out the frequency of diagnosis, pathogenic variants and morphological forms of endometrial cancer (EC) depended on the age of patients. Patients of reproductive age were especially prone to the disease (55.8% of cases), while in females of climacteric (81.9%) and menopause (90.6% of cases) ages the disease was usually diagnosed after cases of uterine bleeding. The principal characteristic of reproductive age was the development I pathogenetic (hormone-dependent) version of the EC, while II pathogenic variant was extremely rare. Endometrioid morphological forms of EC were the most typical for young women (94.2% of patients). Non-endometrioid cancers were more common in patients of climacteric age (11.4%) and menopause (9.9% of cases).