

ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ЭНДОМЕТРИЯ: АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ У ЖЕНЩИН ПЕРИМENOПАЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, С. В. Вдовин, Д. Л. Сперанский

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей*

Проведен анализ гистологических исследований соскобов эндометрия, полученных при диагностическом выскабливании стенок полости матки под контролем гистероскопии у 4158 пациенток в возрасте от 41 до 53 лет за период с 2001 по 2010 гг. на базах гинекологического отделения клиники № 1 ВолгГМУ, гинекологического отделения МУЗ КБ СМП № 7 г. Волгограда и гинекологического отделения ВОКПЦ № 2. В структуре различных состояний эндометрия, гиперпластические процессы встречались у 22 % женщин возрастной группы 41—44 года, у 41 % пациенток в возрасте 45—48 лет и у 37 % женщин возрастной группы 49—53 года. Установлено, что частота встречаемости простой и сложной гиперплазии эндометрия у пациенток в перименопаузе на протяжении последних 10 лет имеет тенденцию к постепенному снижению, в то время как частота выявления очаговой гиперплазии эндометрия и полипов эндометрия, в патогенезе которых преобладают инфекционно-воспалительные и иммунологические нарушения, в течение последних лет увеличилась. Это свидетельствует об отсутствии дифференцированных патогенетических методов лечения данной патологии у женщин перименопаузального возраста.

Ключевые слова: перименопауза, гиперплазия эндометрия.

HYPERPLASTIC ENDOMETRIAL PROCESS: ANALYSIS OF STRUCTURE AND PREDOMINANCE IN PERIMENOPAUSAL WOMEN

L. V. Tkachenko, N. I. Sviridova, S. V. Vdovin, D. L. Speransky

The article presents the results of hystologic investigation of endometrium evacuated under hysteroscopic control from 4158 women aged 41-53 (over the period 2001—2010) examined and treated in Volgograd gynecological departments. Endometrial hyperplasia was revealed in 22% patients aged 41—44, in 41% patients aged 45—48, in 37% patients aged 49—53. Our studies demonstrate that the frequency of simple and complicated forms of endometrial hyperplasia in perimenopausal women is on the decrease over the last 10 years, while the frequency of partial endometrial hyperplasia and endometrial polyps is growing. The data indicates a lack of pathogenetic methods of treatment of endometrial hyperplasia in women in perimenopause.

Key words: perimenopause, endometrial hyperplasia.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) представляют собой чрезвычайно важную, сложную и многогранную проблему практической гинекологии. Прежде всего, это связано с тем, что данная патология относится к числу пролиферативных процессов и при длительном течении без лечения может явиться фоном для развития рака эндометрия [1, 5, 9].

За последние 20 лет отмечен неуклонный рост частоты рака тела матки [1, 2, 4, 9], который занимает 4-е место среди злокачественных новообразований, встречающихся у женщин (после рака молочной железы, легких и толстого кишечника и 1-е место среди опухолей женских половых органов) [7, 9]. Стандартизированный показатель в экономически развитых странах и в России (на 100 тыс. женского населения) составляет 13,5—15,5. В России ежегодно выявляется 4000—5400 новых случаев рака эндометрия [7]. Только за последние 10 лет заболеваемость раком тела матки повысилась на 17,8 % [2]. Для сравнения можно привести статистические данные американского здравоохранения, которые свидетельствуют о ежегодном выявлении приблизительно 40000 новых случаев заболевания и возрастании частоты рака тела матки за последние 20 лет примерно на 50 % [12]. Следует отметить, что ежегодно в

мире выявляют примерно 150000 новых больных раком тела матки и 42000 женщин умирают от этой опухоли. Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте 65—69 лет и составляет 68,7 случая на 100000 женщин [7, 8]. В 20—25 % случаев заболевание диагностируют у женщин переходного возраста, в 5 % — у больных в возрасте моложе 40 лет.

В структуре гинекологической патологии гиперпластические процессы эндометрия встречаются с частотой 15—40 %. По данным обращаемости частота ГПЭ варьирует в зависимости от ее формы и возраста женщины от 10 до 30 %. Наиболее часто гиперпластические процессы эндометрия выявляют в возрасте 45—55 лет [6, 9]. По мнению некоторых авторов, данная патология встречается у 50 % пациенток, находящихся в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде [3].

К сожалению, вопрос о риске развития злокачественной трансформации ГПЭ остается открытым [1, 3, 10, 11, 12]. Возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой гиперплазии эндометрия отмечено в 20—30 % случаев [3].

Несмотря на то, что гиперплазия эндометрия рассматривается в качестве фактора риска или предше-

ственника рака тела матки, данной проблеме уделяется достаточно скромное внимание, о чем свидетельствуют отсутствие серьезных монографий, современных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, относительно небольшое число оригинальных статей. Вместе с тем накопилось много нерешенных вопросов, которые требуют научного освещения и дальнейшей разработки. Это касается всех аспектов проблемы, в том числе структуры и распространенности ГПЭ, особенно у пациенток перименопаузального возраста.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение структуры и распространенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ гистологических исследований соскобов эндометрия, полученных при диагностическом выскабливании стенок полости матки под контролем гистероскопии у 4158 пациенток в возрасте от 41 до 53 лет за период с 2001 г. по 2010 г. на базах гинекологического отделения клиники № 1 ВолгГМУ, гинекологического отделения МУЗ КБ СМП № 7 Волгограда и гинекологического отделения ВОКПЦ № 2. Показаниями к проведению внутриматочных вмешательств являлись маточные кровотечения различного характера, а также подозрения на патологию эндометрия по данным ультразвукового сканирования.

В результате проведенного анализа было обнаружено, что распространенность гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе достигает максимума в возрасте 48—49 лет. Средний возраст обследуемых пациенток составил $(48,12 \pm 2,15)$ лет.

В структуре различных состояний эндометрия гиперпластические процессы встречались у 22 % женщин возрастной группы 41—44 года, у 41 % пациенток в возрасте 45—48 лет и у 37 % женщин возрастной группы 49—53 года.

Установлено, что в структуре морфологического состояния эндометрия у женщин перименопаузального возраста преобладают воспалительные изменения слизистой оболочки матки. К ним следует отнести хронический эндометрит, диагностированный у 625 (15 %) больных, очаговую гиперплазию функционального и базального слоя эндометрия, выявленную у 418 (10,1 %) пациенток, а также лимфоидную инфильтрацию стромы, обнаруженную в 6,5 % наблюдений (табл. 1).

Наиболее часто встречались полипы эндометрия — у 2237 пациенток (53,8 %). При этом, в 32,6 % случаев, среди них преобладали полипы на фоне неизменного эндометрия (табл. 1).

Однако выявлена закономерная зависимость возникновения полипов у 402 (9,7 %) пациенток на фоне хронических воспалительных изменений в эндометрии

(табл. 1). У остальных пациенток (11,6 %) обнаружено сочетание полипов с различной степенью выраженности гиперплазии эндометрия (табл. 1).

Таблица 1

Структура морфологического состояния эндометрия у женщин в перименопаузе

Морфологическое состояние эндометрия	Абс. число	%
Полипы на фоне неизменного эндометрия	1354	32,6
Хронический эндометрит*	625	15
Очаговая гиперплазия эндометрия:**	418	10,1
– функционального слоя	264	
– базального слоя	154	
Лимфоидная инфильтрация стромы на фоне эндометрия стадии пролиферации	228	6,5
Простая и сложная гиперплазия эндометрия без атипии***	382	9,2
Сложная гиперплазия эндометрия с атипией****	215	5,2
Аденокарцинома эндометрия	65	1,6
Стадия пролиферации	312	7,5
Стадия секреции	205	4,9
Предменструальная слизистая тела матки	74	1,8
Атрофия эндометрия*****	102	2,4
Децидуальная реакция эндометрия	176	4,2
Итого:	4158	100

* В сочетании с полипами эндометрия — 402 (9,7 %);

** в сочетании с полипами эндометрия — 254 (6,1 %);

*** в сочетании с полипами эндометрия — 118 (2,8 %);

**** в сочетании с полипами эндометрия — 64 (1,5 %);

***** в сочетании с полипами эндометрия — 45 (1,1 %).

В результате проведенного анализа морфологической структуры полипов эндометрия выявлены следующие формы полипов: железистые — 27,9 %, железисто-фиброзные — 52,8 %, фиброзные — 11,5 %, аденоматозные — 3,8 %. Обращает на себя внимание тот факт, что у каждой третьей пациентки с железистыми полипами и у каждой второй пациентки с железисто-фиброзными полипами эндометрия в результате гистологического исследования выявлены признаки изъязвления полипов, что свидетельствует о воспалительных изменениях в эндометрии, которые обуславливают патогенетические механизмы их формирования.

Выявлено, что сложная атипичная гиперплазия эндометрия встречалась у 215 (5,2 %) пациенток (табл. 1). Согласно литературным данным, частота встречаемости данного морфотипа ГПЭ у женщин в перименопаузе варьирует в широких пределах от 2,1 до 7,8 %, в то время как сложная атипичная гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте выявляется от 4 до 6 % [3]. Данный факт может служить обоснованием того, что формирование данного типа гиперпластического процесса не зависит от возрастных колебаний уровня эстрогенов.

В анамнезе пациенток со сложной атипической гиперплазией эндометрия установлено, что у 132 (61,4 %) из них гиперпластический процесс носил рецидивирующий характер, в связи с чем им проводились неоднократные диагностические выскабливания без проведения адекватной гормональной терапии в последующем. Впервые диагноз сложной гиперплазии эндометрия с атипией был поставлен у 21 (9,8 %) пациентки в возрасте до 40 лет. В 38,6 % наблюдений адекватная гиперплазия эндометрия была диагностирована впервые в возрасте 45—49 лет.

Гиперплазия эндометрия (простая и сложная) без атипии выявлена у 382 (9,2 %) пациенток (табл. 1). При этом в 27,2 % случаев эндометриальная гиперплазия была диагностирована у женщин, которые в репродуктивном периоде имели различные нарушения менструального цикла, и гистологически подтвержденный диагноз той или иной формы гиперплазии эндометрия без атипии. У 278 (72,8 %) женщин с данными морфотипами гиперпластического процесса диагноз гиперплазия эндометрия был впервые поставлен в перименопаузе.

Таким образом, вероятно, данные формы гиперплазии эндометрия часто являлись результатом ановуляторных изменений в перименопаузальном периоде, что и обусловило рост их частоты у данной категории женщин.

В результате проведенного исследования, аденокарцинома эндометрия выявлена у 65 (1,6 %) пациенток перименопаузального периода. Полученные данные сопоставимы с литературными данными, согласно которым частота встречаемости рака эндометрия составляет от 2 до 6 % [7].

Следует отметить, что децидуальная трансформация эндометрия, как ответная реакция слизистой полости матки на проводимую ранее гормональную терапию, выявлена лишь у 176 (4,2 %) пациенток. Низкая частота встречаемости атрофии и децидуальной трансформации эндометрия у женщин периме-

нопаузального возраста с ГПЭ свидетельствует о малой эффективности проводимой им гормональной терапии.

Проведен анализ динамики частоты выявления различных форм гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе за период 2001—2010 гг. (табл. 2).

Обращает на себя внимание тот факт, что частота встречаемости простой и сложной гиперплазии эндометрия у пациенток в перименопаузе на протяжении последних 10 лет имеет тенденцию к постепенному снижению, что свидетельствует о появлении в гинекологической практике современных возможностей (гормональных и эндоскопических) в лечении впервые возникших гиперпластических процессов эндометрия.

Однако частота выявления очаговой гиперплазии эндометрия и полипов эндометрия, в патогенезе которых преобладают инфекционно-воспалительные и иммунологические нарушения, в течение последних лет увеличилась. Это свидетельствует об отсутствии дифференцированных патогенетических методов лечения данной патологии у женщин перименопаузального возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С учетом преобладания инфекционно-воспалительного фактора в генезе гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе, необходим поиск информативных иммуногистохимических и молекулярно-генетических предикторов формирования ГПЭ.

2. С целью оптимизации тактики ведения пациенток с гиперплазией эндометрия в перименопаузе необходимо создание адекватных комплексных профилактики и лечения ГПЭ с учетом выявленных факторов риска, особенностей этиопатогенеза, клинических данных и результатов современных методов диагностики.

Таблица 2

Частота выявления различных форм гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе за период 2000—2009 гг.

Годы	Количество внутриматочных операций	Простая гиперплазия эндометрия (с атипией и без атипии) (%)	Сложная гиперплазия эндометрия (с атипией и без атипии) (%)	Очаговая гиперплазия эндометрия (%)	Полипы эндометрия (%)
2001	348	39 (11,2)	33 (9,5)	36 (10,3)	109 (31,3)
2002	476	49 (10,3)	29 (6,1)*	49 (10,3)	148 (31,1)
2003	502	58 (11,6)	30 (5,9)*	47 (9,4)	151 (30,1)
2004	567	52 (9,2)	25 (4,4)*	38 (6,7)*	150 (26,5)*
2005	544	39 (7,2)*	23 (4,2)*	47 (8,6)	154 (28,3)
2006	372	32 (8,6)	16 (4,3)*	31 (8,3)	106 (28,5)
2007	350	30 (8,6)	14 (4,0)*	46 (13,1)	116 (33,1)
2008	298	21 (7,05)*	14 (4,7)*	41(13,8)**	103(34,6)**
2009	345	33 (9,6)	15 (4,3)*	56(16,2)**	126(6,5)**
2010	356	28 (7,9)	14 (3,9)*	64(17,9)**	136(38,2)**

* Достоверные различия по отношению к данным 2001 г.;

** достоверные данные по отношению к данным 2006 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). — М., 2008.
2. Берштейн Л. М. // *Практ. онкол.* — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 1—8.
3. Киселев В. И., Сидорова И.С., Унанян А.П., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА — М», 2011. — 468 с.
4. Сухих Т. Г., Чернуха Г. Е., Сметник В. П. // *Акуш. и гин.* — 2005. — № 5. — С. 25—29.
5. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. // *Вестник Волгоградского медицинского университета* — 2007. — № 4 (24). — С. 3—7.
6. Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Исаева Л. В., Богатырева Л. Н. // *Уральский медицинский журнал* — 2011. — № 4 (82). — С. 72—75.
7. Чернуха Г.Е. // *Акуш. и гин.* — 2009. — № 4. — С. 11—15.

8. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (Заболеваемость и смертность). — М., 2008.

9. Шешукова Н. А., Макаров И. О., Фомина М. Н. // *Акуш. и гин.* — 2011. — № 4. — С. 16—21.

10. Alteri D. C. // *Oncogene*. — 2003. — Vol. 22. — P. 85—86.

11. International collaborations in cancer control and the Third international Cancer Control Congress. Timori Milan. — 2009. — Vol. 95. — P. 579—596.

12. Zheng W., Xie D., Cerhan J. R., et al. // *Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2001. — Vol. 10. — P. 89—94.

Контактная информация

Свиридова Наталья Ивановна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: ObGyn07@yandex.ru

УДК 579.84.014: 577.152

МОЛЕКУЛЯРНОЕ ТИПИРОВАНИЕ И АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ β -ЛАКТАМАЗ ПАТОГЕННЫХ ВИДОВ *BURKHOLDERIA*

И. Б. Захарова, А. В. Романова, Н. Н. Тетерятникова, В. С. Замараев, Д. В. Викторов

*Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт,
Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра молекулярной биологии и генетики*

Предложена схема молекулярного типирования генов устойчивости к β -лактамам патогенных буркхольдерий, основанная на генспецифической полимеразной цепной реакции и высокоразрешающем анализе плавления ампликонов. Предложенный подход позволяет определять принадлежность β -лактамаз к молекулярным классам А, В, D и проводить скрининг мутационных изменений генов β -лактамаз у штаммов, резистентных к β -лактамным соединениям.

Ключевые слова: *Burkholderia*, β -лактамазы, молекулярное типирование, полимеразная цепная реакция, высокоразрешающее плавление.

MOLECULAR TYPING AND POLYMORPHISM ANALYSIS OF β -LACTAMASE GENES IN PATHOGENIC *BURKHOLDERIA* SPECIES

I. B. Zakharova, A. V. Romanova, N. N. Teteryatnikova, V. S. Zamaraev, D. V. Viktorov

A scheme for molecular typing of β -lactamase genes in pathogenic *Burkholderia* based on specific PCR and high resolution melting of amplicons has been proposed. The proposed approach allows a detection of molecular class A, B, D β -lactamases and screening for β -lactamase mutations in resistant strains.

Key words: *Burkholderia*, β -lactamase, molecular typing, polymerase chain reaction, high resolution melting.

Характерным биологическим свойством буркхольдерий (*Burkholderia cepacia*, возбудителя сапа *B. mallei* и мелиоидоза *B. pseudomallei*) и близких им микроорганизмов является высокая природная резистентность к широкому спектру антимикробных соединений, что создает значительные трудности для эффективного лечения соответствующих заболеваний [1, 2].

Антибиотики β -лактамного ряда стандартно используются в терапии инфекций, вызванных патогенными буркхольдериями. В секвенированных геномах патогенных буркхольдерий первично аннотированы многочисленные

последовательности генов β -лактамаз классов А, В и D [7]. Исследование данных детерминант важно как в плане более полного понимания механизмов антибиотикоустойчивости буркхольдерий, так и в аспекте совершенствования схем генодиагностики и молекулярно-эпидемиологического мониторинга полирезистентных штаммов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка технологии молекулярного типирования генов β -лактамаз патогенных буркхольдерий и скрининга мутационных изменений генов β -лактамаз на ос-