

Современный взгляд на патогенез полипов эндометрия в постменопаузе

П.Н. Веропотвелян¹, Т.Т. Нарытник², Н.П. Веропотвелян¹, И.В. Гужевская²

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Согласно современным публикациям в последние годы увеличивалось количество исследований о молекулярных механизмах полипов эндометрия. Несмотря на высокую распространенность полипов эндометрия, их этиология и патогенез до настоящего времени не достаточно изучены. С нашей точки зрения, полученные результаты предположительно можно рассматривать в качестве молекулярных предикторов риска раковой трансформации полипа эндометрия. Поэтому целесообразным представляется дальнейшее изучение в постменопаузе молекулярных механизмов патогенеза этой патологии.

Ключевые слова: полип эндометрия, постменопауза, иммуногистохимия.

Формирование полипов играет важную роль на всех этапах жизни женщины, особенно в постменопаузе. Начало XXI века ознаменовалось появлением ряда публикаций об увеличении продолжительности жизни человека, что привело, по данным ВОЗ, к увеличению количества пожилых людей.

Результаты множества клинических работ свидетельствуют о сочетании факторов старения населения и неблагоприятной экологической обстановки. Повышение частоты хронических соматических заболеваний и снижение иммунитета стало причиной увеличения числа пациенток с пролиферативными процессами эндометрия, включая полипы эндометрия, которые составляют от 5% до 25% пациенток гинекологического профиля [1].

В последние десятилетия отмечается рост частоты гиперпластических процессов у женщин пожилого возраста.

По данным В.Г. Бреусенко (2007) и О. Хитрых (2009) полипы эндометрия (ПЭ) занимают первое место (39,2–69,3) среди внутриматочной патологии у пациенток пожилого возраста [2, 3]. ПЭ это наиболее частый вид гиперпластических процессов в эндометрии. По данным С. Саркисова [49], преобладающим морфологическим вариантом ПЭ являлись железисто-фиброзные (69%) и аденоматозные (16%), к редко встречающимся формам могут быть отнесены железистые (7%), фиброзные (5%), аденоматозные (0,9%) и полипы с малигнизацией (0,9%). При этом в большинстве обнаруженных полипов эпителий желез нефункционирующий.

Поэтому гиперпластические процессы эндометрия как возможная основа для формирования рака эндометрия представляют важнейшую медико-социальную проблему [4, 5]. По данным S. Vacoig и соавторов, в большинстве случаев рак эндометрия возникает на фоне предраковых заболеваний: атипичской гиперплазии эндометрия, очагового аденоматоза, аденоматозного ПЭ, железисто-кистозной гиперплазии эндометрия в менопаузе (особенно рецидивирующий) [53]. Выделяют нерезкую и выраженную форму предраковых состояний. С морфологической позиции к предраку эндометрия относят гиперплазию с атипией и аденоматозные ПЭ. ПЭ достаточно часто сочетаются с другими доброкачественными гиперпластическими процессами в репродуктивной системе, в том числе в эндо- и миометрии, что свидетельствует о сходстве патогенетических механизмов, приводящих к пролиферативным изменениям в тканях. По литера-

турным данным, ПЭ сочетаются в 7–43% случаев с лейомиомой матки, в 8–31% – с внутренним эндометриозом, в 10–19% с хроническим эндометритом, в 17–24% – с воспалительными заболеваниями придатков матки и в 17,7–27% – с полипами канала шейки матки, в постменопаузе часто сочетаются с серозометрой или пиометрой, что, по мнению ряда авторов, не является противопоказанием для гистероскопии [50–52].

Традиционно проводится обследование (эхографическое, гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание канала шейки матки и полости матки, гистологическое исследование соскобов); у некоторых пациенток выполняются иммуногистохимические исследования гормональных рецепторов эндометрия (α -эстрогеновых (ЭР), прогестероновых рецепторов (ПР), маркеров пролиферации (Ki-67) и апоптоза (Bcl-2) в эпителии желез и клетках стромы эндометрия и определение инфекционного статуса эндометрия (полимеразная цепная реакция, «Genital system»).

По данным R. Crasel и соавторов, магнитно-резонансная томография (МРТ) занимает прочное место в гинекологических клиниках Америки [54]. Это обусловлено высокой разрешающей способностью МРТ при дифференциации как доброкачественных, так и злокачественных процессов эндометрия. Чувствительность МРТ составляет 79%, специфичность 89%, точность – 86%.

У множества пациенток ПЭ протекают бессимптомно и являются диагностической находкой при УЗИ органов малого таза, однако они преобладают среди причин маточных кровотечений в постменопаузе [6].

L. Costa–Paiva и соавторы (2011) сообщают, что амбулаторная оценка с применением визуальных технологий, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) и гистероскопию, выявила, что ПЭ являются распространенной находкой, которая коблется от 16% до 54% у пациенток с кровотечением в постменопаузе [7].

E. Sant’Ana de Almeida и соавторы (2004), а также другие исследователи [3, 7] считают, что до настоящего времени нет единого мнения и в отношении тактики ведения пациенток с ПЭ в постменопаузе [8].

Ш. Саттаров, Е. Коган и соавторы (2013) отмечают, что кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе являются причиной беспокойности пациенток, частых визитов к врачу и повторных УЗИ [9]. У пациенток с кровотечениями в постменопаузе хирургическое лечение дает возможность установить диагноз и уменьшает выраженность симптомов. С другой стороны, внимания заслуживают пациентки без клиники кровотечения. В этой ситуации основной задачей является проведение дифференциального диагноза между доброкачественными ПЭ и злокачественными полиповидными опухолями [8].

В настоящее время мнение относительно происхождения ПЭ неоднозначны. Некоторые авторы выделяют гормонально-зависимые и автономные типы ПЭ. Поэтому этиология ПЭ не установлена, а механизмы патогенеза остаются раскрытыми не полностью.

Фоном для развития ПЭ у большинства 86,5–90% паци-

енток в постменопаузе служит атрофия эндометрия [9]. Как известно, что в течение нескольких лет постменопаузы атрофия эндометрия происходит после физиологического снижения функции яичников и соответственно уменьшения уровня эстрогенов и прогестерона. Эндометрий в постменопаузе тонкий, атрофический, без митозов, с атрофической стромой.

В. Сметник, Л. Тумилович (2005) считают, что в то же время сохраняется потенциальная способность его к пролиферации в ответ на возможное повышение уровня эндогенных эстрогенов, а также на экзогенные эстрогены [10]. Нельзя забывать, как отмечают Е. Cicinelli и соавторы (2005), Р. Kelly и соавторы (2007), о дисфункции гормонального фона, выражающейся гипоестрогемией, которая создает фон относительной автономности развития ПЭ, о чем свидетельствуют признаки воспаления [11, 12].

Вопрос о клеточном источнике развития ПЭ остается до настоящего времени дискуссионным. Тем не менее, ПЭ скорее всего возникает из резервных клеток базального слоя эндометрия (стволовых клеток?), полного представления, как отмечают Ш. Саттаров и соавторы [9], об этом процессе не имеют.

По данным I. Fletcher, 1992, ПЭ возникают из моноклональных разрастаний генетически поврежденных стромальных клеток эндометрия, с вторичным вовлечением поликлональных доброкачественных желез посредством стромально-эпителиальных взаимоотношений, которые до сих пор до конца не изучены [13].

О. Houghton, W. Mc Cluggage считают, что одним из протеинов, играющих важную роль в регулировании эпителиальной пролиферации и дифференциации, является мембранный протеин р63, который также является маркером базальных и резервных клеток в женском генитальном тракте [14].

В работе А. Nogueira и соавторов в 36 образцах исследований ПЭ в постменопаузе и сравнении их с окружающими эндометрием в 94,4% полипов выявлена экспрессия р63, тогда как этот показатель в окружающем эндометрии составил всего лишь 5,6% [15].

В постменопаузе данные результаты свидетельствуют о том, что в ПЭ сохраняется базальноклеточный иммунофенотип и р63 играет роль в патогенезе таких полипов. На современном этапе взгляд в отношении происхождения ПЭ, как отмечалось ранее все же остается неоднозначным. Большинство исследователей рассматривают гормонально-зависимые факторы патогенеза ПЭ основаны на механизмах эстрогенной стимуляции эндометрия.

Регуляция функции различных популяций клеток эндометрия у пациенток репродуктивного возраста осуществляется на разных уровнях. Главными регуляторными веществами являются эстроген и прогестерон, которые могут действовать прямо или косвенно через факторы роста и их регуляторы. В эндометрии ежемесячно происходит рост, дифференциация и апоптоз клеток. При изучении данного процесса установлены стимуляторы и блокаторы этих процессов, которые являются интегральными и сложно скоординированными в различные фазы менструального цикла с участием аутокринных и паракринных механизмов [10].

С. Buckley, Н. Fox (2002) считают, что одним из доказательств теории эстрогенной стимуляции является факт отсутствия ПЭ у девочек до наступления менструаций [16]. Следующими доказательствами возможной «эстрогенной» стимуляции развития ПЭ является обнаружение в них рецепторов к половым гормонам, а также четко установленная взаимосвязь между приемами препаратов, влияющих на стероидные рецепторы, и частотой выявления ПЭ.

В процессе исследования Т. Viron-Shental и соавторов (2003) обнаружены ПЭ у 25,9% пациенток в постменопаузе с раком грудной железы, получающих терапию Тамоксифеном [17].

I. Cohen (2008) также подтверждает в своих исследованиях, что 3–10,7% ПЭ у пациенток, принимающих Тамоксифен, были диагностированы злокачественные изменения [18].

По данным других исследований, Т. Van den Bosch и соавторы (2003) выявили ПЭ у 16,3% женщин получавших заместительную гормональную терапию (ЗГТ), из них 43,6% не имели клинических симптомов [19].

Однако S. Vakour и соавторы (2002) и G. Perrone и соавторы (2002) утверждают, что ЗГТ не является фактором риска развития ПЭ [20, 21]. Результаты исследования полипов у пациенток детородного возраста показали, что в отличие от железистого компонента полипов, в стромальном компоненте содержится меньше рецепторов к прогестерону (РП), чем рецепторов к эстрогенам (РЭ). Считается, что это делает полипы не чувствительными к циклическим гормональным изменениям и препятствует децидуализации стромы полипа с последующим менструальным отторжением. L. Taylor и соавторы (2003) сообщают, что ПЭ в детородный период имеют повышенную экспрессию РЭ только в железистом эпителии [22].

Е. Erdemoglu и соавторы (2008) утверждают, что тем не менее у пациенток в постменопаузе механизмы патогенеза недостаточно изучены, а гипотеза эстрогенной стимуляции развития ПЭ в постменопаузе может рассматриваться как парадоксальная [24]. У пациенток в постменопаузе, не получивших ЗГТ или терапию Тамоксифеном, ПЭ не связаны с высоким уровнем системных стероидов. С. Bergeron [25], указывает, что в таком случае встает вопрос, связано ли возникновение ПЭ с местными, очаговыми модификациями стероидных рецепторов? Наверное, изучение роли стероидных рецепторов в патогенезе ПЭ в постменопаузе является весьма важным аспектом, но недостаточным.

В своем исследовании I. Thijs и соавторы иммуногистохимически проанализировано ПЭ и окружающий аутологичный эндометрий у 24 пациенток в постменопаузе [26]. Ими было установлено, что железистые клетки в отношении рецепторов окрашивались более интенсивно, чем стромальные клетки в обеих тканях, что согласуется с результатами других исследований [27].

Авторы считают, что различия в экспрессии гормональных рецепторов в обеих тканях не было выявлено [26]. С другой стороны, они выявили, что стромальные клетки полипов окрашивались более слабо, чем стромальные клетки окружающего эндометрия. Более того, они обнаружили значительно высокую экспрессию РЭ в сравнении с РП в стромальных клетках.

По современным представлениям все же определенную роль в развитии ПЭ отводят опять эстрогенам. Одним из основных источников эстрогенов у женщин в постменопаузе, как указывает А. McTiernan и другие (2004), может служить жировая ткань, что подтверждает наличием корреляции между повышенной массой тела, жировой тканью и высоким уровнем эстрогенов, описанной во многих ранних исследованиях [28].

Необходимо отметить, что, кроме того, Т. Reslova и соавторы [29] выявили, что пациентки с ПЭ имеют более высокий индекс массы тела (ИМТ).

Согласно исследованиям М. Belisario и соавторов (2006) определена связь ИМТ экспрессии РЭ и РП в железистых и стромальных клетках ПЭ и эндометрия у пациенток в постменопаузе, не принимающих гормональную терапию. В работе М. Belisario и соавторов зарегистрировано, что женщины, включенные в данное исследование, имели средний ИМТ, равный 29,7%, что по международным стандартам считается повышенной массой тела [27]. Альтернативные результаты получены в другом исследовании, в котором сравнивали экспрессию гормональных рецепторов в ПЭ и аутологичном эндометрии.

В этом плане, М. Belisario и соавторы нашли более высокую экспрессию РЭ и в железистом эпителии, и в строме полипов эндометрия, в сравнении с эпителием и стромой окружающего эндометрия.

Окружающая полип слизистая оболочка эндометрия была исключительно атрофичной во всех случаях и показала значимо более низкую экспрессию РЭ среди пациенток с более высоким ИМТ.

В данном случае исследователи выдвигают предположение, что, возможно, сыграл роль высокий сывороточный уровень эстрогенов, который стал причиной сниженной продукции РЭ в окружающем эндометрии, но не ПЭ [27]. Это может свидетельствовать об автономной, клоновой пролиферации клеточных элементов полипов, не зависящей от системных эстрогенов. Авторы объясняют, что значимо высокий уровень РЭ в железах полипов может указывать на то, что он является следствием более высокой пролиферации. Представляет интерес исследование А. Рымашевского и соавторов (2011) [23] с противоречащим заключением, в котором они изучили гормональные и метаболические особенности у пациенток с ПЭ и ожирением в постменопаузе.

Авторы выявили, что при экспрессии Ki-67 в полипах пролиферативная активность окружающего эндометрия была достаточно выше по сравнению с контрольными значениями. А также они обнаружили повышенный характер пролиферативной активности как в самом полипе, так и в окружающем его эндометрии. Данные, полученные в ходе исследований, доказывают, что изменения в ткани полипа синхронизированы с изменениями в окружающем эндометрии и соответственно образование полипа не является автономным процессом, не зависящим от состояния окружающего эндометрия. Авторы выявили, что среди патогенетических факторов развития полипов эндометрия у пациенток в постменопаузе прослеживается снижение ФСГ, гиперэстрогения, инсулинорезистентность, развивающаяся на фоне гиперинсулинизма, которые за счет активации факторов роста способствуют повышению пролиферативной активности эндометрия [23]. В сравнительных исследованиях экспрессии рецепторов гормонов в ПЭ и аутологичном эндометрии E. Sant'Ana de Almeida и соавторы [8] обнаружили более сильную экспрессию РЭ и РП в железистом эпителии полипов, чем в железистом эпителии аутологичного эндометрия, и более сильную экспрессию РЭ в строме полипов, чем в строме аутологичного эндометрия, что соответствует результатам других исследований.

Более высокая экспрессия стероидных рецепторов в железах полипов, чем в аутологичном эндометрии, дает основание авторам предполагать более высокую чувствительность этих структур к стероидным гормонам, что дает возможность их роста на фоне невысокого локального уровня эстрогенов и при атрофичном окружающем эндометрии. Наличие стероидных рецепторов в стромальных клетках необходимо для действия эстрогена и прогестерона. По мнению J. Agnold и соавторов [30], регуляторная роль перигландулярной субпопуляции стромальных клеток, которая в контакте с базальной мембраной оказывает влияние на рост и дифференциацию тканей, может объяснить развитие этих структур.

Анализ, проведенный в данном исследовании, свидетельствует, что экспрессия рецепторов эстрогена в строме полипов была выше, чем в строме аутологичного эндометрия, таким образом объясняется избыточный аспект желез в полипах и поддерживается идея клетки или стромы и эпителия, где индукция эпителиальной эстрогенной пролиферации происходит посредством стромальных рецепторов [8].

J. Fletcher и соавторы подтверждают данную теорию гипогенеза ПЭ из стромы эндометрия [13]. В публикациях рассматривается дискуссия о механизмах автономности роста ПЭ за счет гиперпродукции факторов роста и их рецепторов и дисбалансе между процессами пролиферации и апоптоза. В исследовании H. Maia и соавторов [31] обнаружено наличие гиперэкспрессии c-erb-2 в ПЭ в постменопаузе в совокупности с высоким уровнем пролиферации.

Необходимо указать, что гиперэкспрессия c-erb-2 в ПЭ, но не в окружающем эндометрии может приводить к более высокой чувствительности полипов к воздействию на их клетки высокого уровня гонадотропинов и низкого уровня эстрогенов, что характерно для пациенток в постменопаузе. Исследователями также выявлено, что аденоматозные полипы обладают более высокой экспрессией c-erb2 по сравнению с фиброзно-железистыми полипами [31]. L. Taylor и соавторы [22] сообщают, что дисбаланс между факторами пролиферативного ответа и апоптоза в сторону первого на ограниченном участке, по-видимому, является одним из патогенетических факторов, лежащих в основе полипов эндометрия в детородном возрасте.

D. Vinatier и соавторы [32] считают, что одним из важных факторов в этом аспекте является Bcl-2. Данный протонкоген пролонгирует жизнь клеток, ингибируя апоптоз. Bcl-2 используют в качестве непрямого маркера гибели клетки в ткани. Значит, уровень экспрессии Bcl-2 обратно пропорционален объему апоптоза в ткани. Экспрессия Bcl-2 характерна для циклического эндометрия. W. Zheng и соавторы [33] установили, что он интенсивно экспрессируется в гиперпластическом и в злокачественном эндометрии. Клиническая значимость исследования Laylor и соавторов [22] заключается в том, что пременопаузальные ПЭ имеют значительно повышенную экспрессию Bcl-2 и в стромальных и эпителиальных клетках в сравнении с нормальным эндометрием в пролиферативную фазу, что приводит к снижению апоптоза и усилению пролиферации в ткани полипов.

В аналогичном исследовании у 87 пациенток с ПЭ в пременопаузе H. Maia и соавторы [34] не обнаружили различия в степени интенсивности экспрессии Bcl-2 или проценте окрашенных клеток (и железистых, и стромальных) между полипами и нормальным эндометрием.

Как отмечают Ш. Саттаров и соавторы [9], единственным маркером пролиферации, который показал значительную разницу между 2 группами, был Ki-67, который был значительно выше в строме полипов у пациенток в пременопаузе, что свидетельствует о повышенном делении клеток в строме полипа. Противоположная точка зрения на механизмы роста ПЭ основывается на данных об угнетении в них апоптоза, что пролонгирует жизнь клеток и приводит к увеличению полипов в размерах.

B. Risberg и соавторы (2002) и L. Talor и соавторы (2003) отмечают, что относительно окружающего эндометрия в железах и строме ПЭ экспрессия Ki-67 ниже, а Bcl-2 выше [22, 35]. Поэтому по поводу L. Talor и соавторы отмечают, что все изложенное выше привело к появлению гипотезы, что полипы в сущности не являются митотически гиперактивными, а развиваются из-за дефекта в механизмах природного контроля апоптоза, приводящего к увеличению продолжительности жизни клеток, теория, с которой результаты данного исследования согласуются.

В литературе отмечается, что механизмы роста ПЭ также связаны с гормональной регуляцией. В работах исследователей было продемонстрировано, что в полипах пациенток обеих групп экспрессия РЭ близко коррелировала с экспрессией РП и Ki-67, что является признаком нормального эндометрия.

Проведенные исследования P. McGurgan и соавторы [36] свидетельствуют, что в постменопаузальных ПЭ экспрессия РЭ и РП была значительно выше, чем в пременопаузальных. Это можно объяснить разными причинами: активация рецепторов из-за низкого уровня эндогенных гормонов или же эти 2 группы полипов имеют разную этиологию и различный уровень экспрессии рецепторов.

Как отмечают H. Morsi и соавторы [37], это указывает на то, что полипы продолжают сохранять нормальный регуля-

торний контроль клітинної проліферації (показано експресією Ki-67), признак котрий втрачається при гіперплазії і злоякісному процесі. Згідно даним V. Otsuki і соавторів [38], в отличие від цього, значущої кореляції між експресією гормональних рецепторів і Vcl-2 не виявлено в обох групах, властивості, котрі в нормі строго регулюються в функціональному ендометрії. Такі результати дослідження також підтримують гіпотезу, що і пре-, і пост- менопаузальні поліпи розвиваються внаслідок зниженого клітинного апоптозу, а не із-за підвищеного ділення клітин.

Тем не менше, проведений аналіз результатів даного дослідження, свідчить, що цей механізм, схожий, не являється підконтрольним рецепторам прогестерону або естрогена [36].

По думці Р. McCurgan і соавторів [36], клінічної значущістю дослідження є те, що ПЕ, можливо, чутливі до гормональної середовища, що свідчить про зміни в рівні їх рецепторів гормонів в залежності від менопаузального статусу, що може мати значення при поліпах, підданих дії екзогенних естрогенів (ЗГТ, Тамоксифен). Але в той же час поліпи у обох груп пацієнток мали одну загальну картину для пояснення їх росту – знижений апоптоз. Їх ріст, схожий, виходить з під звичайного естроген-рецепторного контролю, що відбувається в нормальній ендометрії. В силу цього, по-видимому, поліпи розвиваються по одному механізмі (знижений апоптоз), але в подальшому показують різну експресію рецепторів в залежності від їх гормональної середовища.

Представляють інтерес дослідження (Е. Коган, Ш. Саггаров і соавт., 2014 г.) [55], в яких брали участь 96 пацієнток з поліпами ендометрії. Для імуногістохімічного (ИГХ) дослідження пацієнток розділили на 3 групи: I група – пацієнтки з аденоматозними поліпами (11 випадків), II група – з фіброзно-железистими поліпами (17 випадків), група порівняння – з атрофічним неполіпоїдним ендометрієм (18 випадків). ИГХ-методом оцінювали експресію ER і PR в епітеліальних і стромальних клітках поліпа, що оточує його ендометрія і контрольної ендометрії. Висновок: виявили вищу експресію стероїдних рецепторів в епітелії поліпів, ніж в оточуючій ендометрії, що дає підставу передбачати вищу чутливість цих структур до стероїдних гормонів і обумовлює можливість їх росту на фоні невисокого локального рівня естрогенів і при атрофічному оточуючій ендометрії. Розуміння ролі стероїдних рецепторів в патогенезі різних типів поліпів може привести до удосконалення диференційованого підходу при виборі лікувальної тактики і обсягу деструкції ендометрії при даній патології.

Актуальним для практичного лікаря є також головний питання про злоякісну трансформацію ПЕ.

Згідно публікацій L. Savelli і соавторів (2003), A. Shushan і соавторів (2004) [39, 40], малигнізації колюються від 0,18% до 7,1% ПЕ в постменопаузі.

Сучасний погляд на патогенез поліпів ендометрія у постменопаузі
П.М. Веропотвелян, Т.Т. Наритник,
М.П. Веропотвелян, І.В. Гужевська

Згідно з сучасними публікаціями за останні роки збільшилась кількість досліджень щодо молекулярних механізмів поліпів ендометрія. Незважаючи на високу поширеність поліпів ендометрія, їхня етіологія і патогенез до теперішнього часу недостатньо вивчені. З нашої точки зору, отримані результати, ймовірно, можна розглядати як якісні молекулярні предиктори ризику ракової трансформації поліпів ендометрія. Тому доцільним є подальше вивчення в постменопаузальний період молекулярних механізмів патогенезу даної патології.
Ключові слова: поліп ендометрія, постменопауза, імуногістохімія.

Об этом наглядно свидетельствуют A.Jr. Antunes и соавторы (2012) в своем исследовании, в котором принимали участие 390 пациенток с ПЭ в постменопаузе [44]. Обнаружено, что частота рака в ПЭ составила 7,1% и ассоциировалась с кровянистыми выделениями. Полипы в постменопаузе имели высокую экспрессию COX-2, но более высокую в злокачественных полипах, чем в доброкачественных. В экспрессии Ki-67 и Vcl-2 между этими двумя группами полипов разницы не выявлено.

D. Hileeto и соавторы (2005), P. Dal Cin и соавторы [41, 42] сообщают, что возможности злокачественной трансформации ПЭ в постменопаузе могут свидетельствовать выявленные в них молекулярные и/или цитогенетические нарушения. Авторы в своих исследованиях показали результаты, которые свидетельствуют о сильной взаимосвязи ПЭ у женщин в глубокой постменопаузе с раком эндометрия.

Клинико-патологические проявления злокачественных ПЭ и экспрессию COX-2 и ее взаимосвязь с другими факторами, участвующими в неопластической трансформации (Ki-67, p53), чтобы выяснить механизмы канцерогенеза в ПЭ изучали G. Giordano и соавторы [43]. Авторы исследовали 6 случаев рака в полипе (2 серозных, 4 эндометриодных), выявленных среди 534 ПЭ. При ИГХ-исследовании экспрессия COX-2 была повышенной во всех случаях, вне зависимости от степени и стадии развития гистологического субтипа и глубины инвазии эндометрия. Экспрессия p53 и Ki-67 не коррелировала с иммунореактивностью COX-2, но эти маркеры были связаны с более тяжелой стадией, степенью и гистологическим подтипом опухоли [43].

Авторы отмечают, что все злокачественные ПЭ в данном исследовании характеризовались аномальными кровянистыми выделениями из половых путей, что совпадает с результатами других исследований [45–46].

Необходимо акцентировать внимание на то, что в соответствии с показаниями других исследователей, самыми частыми подтипами рака были эндометриодная карцинома и серозная папиллярная карцинома [40, 41, 45, 47].

C. Schlesinger, Silverberg, W.Mc Cluggage и соавторы, B. Mbatsogo и соавторы [46, 48], проводившие исследование, выявили, что согласно спектру гистологических изменений у пациенток, больных раком грудной железы, получивших терапию Тамоксифеном, ПЭ и рак развиваются чаще, чем в общей популяции.

Таким образом, согласно публикациям патогенез ПЭ в постменопаузе свидетельствует, что молекулярно-биологические параметры являются актуальными, но в то же время многие вопросы остаются нерешенными и альтернативными, такие, как этиология, источники роста, механизмы автономности и злокачественной трансформации. С нашей точки зрения, целесообразным представляется дальнейшее изучение у женщин в постменопаузе молекулярных механизмов патогенеза.

Modern view on the endometrial polyps pathogenesis in the postmenopausal period
P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan,
T.T. Naritnik, I.V. Guzhevskaya

According to recent publications in the recent years there was an increase in the number of research studies covering the molecular mechanisms of endometrial polyps. Despite high prevalence of endometrial polyps, its' etiology and pathogenesis still are not well understood. From our point of view it may be possible to view the obtained results as molecular markers of cancerous transformation of endometrial polyps. Thus, it appears viable to continue further research in postmenopausal period of molecular mechanisms of this pathology.
Key words: endometrial polyps, postmenopausal period, tissue immunassay.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Нарытник Татьяна Теодоровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 547-33-66. E-mail: naritniktt@bigmir.net

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Гужевская Ирина Витальевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Хужокова И.Н., Саркисов С.Э., Уланкина О.Г., Кучукова М.Ю. Диагностика и лечение полипов эндометрия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009; 8 (1): 102–6.
- Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Кап-пушева Л.М., Мишиева О.И., Кирикова Ю.М., Щечоева Т.С. Современные подходы в лечении пролиферативных процессов эндометрия в постменопаузе. В кн.: Прилепская В.Н., ред. Клиническая гинекология. – М.: МЕДпресс-информ; 2007: 315–23.
- Хитрых О.В. Отдаленные результаты и оптимизация тактики лечения полипов эндометрия в постменопаузе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009.
- Gwo L.N. // Chung Hua Fu Chin – 1993. – Vol. 28, № 12. – P. 725–727.
- Horn L.C., Bilek K et al. // Zbl. Gynak. –1997. – Vol. 119, № 6. – P. 251–259.
- Hassa H., Tekin B., Senses T., Kaya M., Karatas A. Are the site, diameter, and number of endometrial polyp-related with symptomatology? Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006; 194 (3): 718–21.
- Costa-Paiva L., Godoy C.E. Jr., Antunes A.Jr., Caseiro J.D., Arthuso M., Pinto-Neto A.M. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics. Menopause. – 2011; 18 (12): 1278–82.
- Sant'Ana de Almeida E.C., Nogueira A.A., Candido dos Reis F.J., Zambelli Ramalho L.N., Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. Maturitas. 2004; 49 (3): 229–33.
- Сатаров Ш.Н., Коган Е.А., Саркисов С.Э., Мамиконян И.О., Бойко М.А., Гюрджян С.А. Молекулярные механизмы патогенеза полипов эндометрия в постменопаузе // Журнал Акушерство и гинекология. – 2013, № 6. – С. 17–22.
- Сметник В.П., Тумилевич Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – 3-е изд. М.: МИА; 2005. – 632 с.
- Cicinelli E., Resta L., Nicoletti R. et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20, № 5. – P. 1386–1389.
- Kelly P., Dobbs S.P., McCluggage W.G. Endometrial hyperplasia involving endometrial polyps: report of a series and discussion of the significance in an endometrial biopsy specimen // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2007. – Vol. 114. – P. 944–950.
- Fletcher J.A., Pinkus J.L., Lage J.M., Morton C.C., Pinkus G.S. Clonal 6p21 rearrangement is restricted to the mesenchymal component of an endometrial polyp. Genes Chromosomes Cancer. – 1992; 5 (3): 260–3.
- Houghton O., McCluggage W.G. The expression and diagnostic utility of p63 in the female genital tract. Adv. Anat. Pathol. 2009; 16 (5): 316–21.
- Nogueira A.A., Sant'Ana de Almeida E.C., Poli Neto O.B., Zambelli Ramalho L.N. Immunohistochemical expression of p63 in endometrial polyps: evidence that a basal cell immunophenotype is maintained. Menopause. 2006; 13 (5): 826–30.
- Buckley C.H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. 2nd ed. London: Arnold; 2002.
- Biron-Shental T., Tepper R., Fishman A., Shapira J., Cohen I. Recurrent endometrial polyps in postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. Gynecol. Oncol. 2003; 90 (2): 382–6.
- Cohen I. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. Maturitas. 2008; 59 (1): 99–100.
- Van den Bosch T., Van Schoubroeck D., Ameye L., De Brabanter J., Van Huffel S., Timmerman D. Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 188: 1249–53.
- Bakour S.H., Gupta J.K., Khan K.S. Risk factors associated with endometrial polyps in abnormal uterine bleeding. Int. J. Obstet. Gynecol. 2002; 76: 165–8.
- Perrone G., DeAngelis C., Critelli C., Capri O., Galoppi P., Santoro G. et al. Hysteroscopic findings in postmenopausal abnormal uterine bleeding: a comparison between HRT users and non-users. Maturitas. 2002; 43 (4): 251–5.
- Taylor L.J., Jackson T.L., Reid J.G., Duffy S.R. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. Br. J. Obstet. Gynaecol. 2003; 110: 794–8.
- Рымашевский А.Н., Воробьев С.В., Андрущенко Ю.А. Гормональные и метаболические особенности у женщин с полипами эндометрия и ожирением в постменопаузе. Фундаментальные исследования. 2011; 9 (ч. 3): 496–500.
- Erdemoglu E., Gьнеу M., Karahan N., Mungan T. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. Maturitas. 2008; 59 (3): 268–74.
- Bergeron C. Effect of estrogens and antiestrogens on the endometrium. Gynecol. Obstet. Fertil. 2002; 30 (12): 933–7.
- Thijs I., Neven P., Van Hooff I., Tonglet R., Van Belle Y., De Muylder X., Vanderick G. Oestrogen and progesterone receptor expression in postmenopausal endometrial polyps and their surrounding endometrium. Eur. J. Cancer. 2000; 36 (Suppl.4): 93–118.
- Belisório M.S., Vassallo J., Andrade L.A., Alvarenga M., Pinto G.A., Monteiro I.M. The expression of the hormone receptors in the endometrium and endometrial polyps in postmenopausal women and its relationship to body mass index. Maturitas. 2006; 53 (1): 114–8.
- McTiernan A., Tworoger S.S., Ulrich C.M., Yasui Y., Irwin M.L., Rajan K.B. et al. Effect of exercise on serum estrogen in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. Cancer Res. 2004; 64 (8): 2923–8.
- Reslova T., Tosner J., Resl M., Kugler R., Vavrova I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. Arch. Gynecol. Obstet. 1999; 262: 133–9.
- Arnold J.T., Kaufman D.G., Seppälä M., Lessey B.A. Endometrial stromal cells regulate epithelial cell growth in vitro: a new co-culture model. Hum. Reprod. 2001; 16 (5): 836–45.
- Maia H.Jr., Maltez A., Athayde C., Coutinho E.M. c-erbB2 over-expression in endometrial hyperplasia induced by estrogens. Maturitas. 2002; 43 (1): 41–7.
- Vinatier D., Dufour P., Subtil D. Apoptosis: a programmed cell death involved in ovarian and uterine physiology. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1996; 67: 85–102.
- Zheng W., Feng Y.J., Gandhi M., Siu S., Hom E., Caputo T., Lauchlan S.C. Persistent expression of bcl-2 onco-protein in endometrial carcinoma correlates with hormone receptor positivity. Int. J. Gynecol. Cancer. 1996; 6: 235–40.
- Maia H.Jr., Maltez A., Studart E., Athayde C., Coutinho E.M. Ki-67, Bcl-2 and p53 expression in endometrial polyps and in the normal endometrium during the menstrual cycle. Br. J. Obstet. Gynaecol. 2004; 111(11): 1242–7.
- Risberg B., Karlsson K., Abeler V., Lagrelius A., Davidson B., Karlsson M. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications. Int. J. Gynecol. Pathol. 2002; 21: 155–60.
- McGurgan P., Taylor L.J., Duffy S.R., O'Donovan P.J. Are endometrial polyps from pre-menopausal women similar to post-menopausal women? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from pre- and postmenopausal women. Maturitas. 2006; 54(3): 277–84.
- Morsi H.M., Leers M.P., Jäger W., Björklund V., Radespiel-Tröger M., el Kabarity H. et al. The patterns of expression of an apoptosis-related CK 18 neopeptide, the Bcl-2 proto-oncogene, and the ki67 proliferation marker in normal, hyperplastic and malignant endometrium. Int. J. Gynecol. Pathol. 2000; 19(2): 118–26.
- Otsuki Y., Misaki O., Sugimoto O., Ito Y., Tsujimoto Y., Akao Y. Cyclic Bcl-2 expression in normal uterine endometrium during menstrual cycle. Lancet. 1994; 344: 28–9.
- Savelli L., De Iaco P., Santini D., Rosati F., Ghi T., Pignotti E. et al. Histopathologic features and risk fac-

- tors for benignity, hyperplasia and cancer in endometrial polyps. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 188: 927–31.
40. Shushan A., Revel A., Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? Gynecol. Obstet. Invest. 2004; 58(4): 212–5.
41. Hileeto D., Fadare O., Martel M., Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. World J. Surg. Oncol. 2005; 3: 8.
42. Dal Cin P., De Wolf F., Klerckx P., Van Den Berghe H. The 6p21 chromosome region is nonrandomly involved in endometrial polyps. Gynecol. Oncol. 1992; 46: 393–6.
43. Giordano G., Gnetti L., Merisio C., Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. Maturitas. 2007; 56(2): 190–7.
44. Antunes A.Jr., Andrade L.A., Pinto G.A., Lero R., Pinto-Neto A.M., Costa-Paiva L. Is the immunohistochemical expression of proliferation (Ki-67) and apoptosis (Bcl-2) markers and cyclooxygenase-2 (COX-2) related to carcinogenesis in postmenopausal endometrial polyps? Anal. Quant. Cytol. Histol. 2012; 34(5): 264–72.
45. McCluggage W.G., Sumathi V.P., McManus D.T. Uterine serous carcinoma and endometrial intraepithelial carcinoma arising in endometrial polyps: report of 5 cases, including 2 associated with tamoxifen therapy. Hum. Pathol. 2003; 34(9): 939–43.
46. Mbatsogo B.A., Le Bouëdec G., Michy T., Bourdel N., Fouilloux G., Dauplat J. Endometrial cancers arising in polyps associated with tamoxifen use. Gynecol. Obstet. Fertil. 2005; 33 (12): 975–9.
47. Farrell R., Scurry J., Otton G., Hacker N.F. Clinicopathologic review of malignant polyps in stage 1A carcinoma of the endometrium. Gynecol. Oncol. 2005; 98 (2): 254–62.
48. Schlesinger C., Silverberg S.G. Tamoxifen-associated polyps (basalomas) arising in multiple endometriotic foci: a case report and review of the literature. Gynecol. Oncol. 1999; 73 (2): 305–11.
49. Саркисов С.Э., Карамышев В.К., Багдасарян А.Р. и др. Тактика ведения больных с полипами эндометрия в постменопаузе // Сб. Акт. проблемы акуш., гин. и перинатологии». – М., 2001. – С. 255.
50. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Настоящее и будущее эндоскопической хирургии в гинекологии. Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургии и лечении женских болезней // М: Медицина – 2001. – С. 24–28.
51. Lev-Sagie A., Hamani Y., Imbar T. et al. The significance of intrauterine lesions, detected by ultrasound: in asymptomatic postmenopausal patients // BJOG: Int. J. Obstet. Gynaecol: 2005. – Vol. 1'12, № 31 – P. 379–381.
52. Радзинский В.Е. Репродуктивная инфектология, современный взгляд на проблему. Здоров'я України 2013 грудень №4(12) с.8
53. Bakour S.H., Khan K.S., Gupta L.K. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. Acta Obstet Gynec Scand 2002; 81; 2; p. 182–183
54. Grasel R.P., Outwater E.K. Siegelman E.S. et al. Endometrial polyps: MR imaging features and distinction from endometrial carcinoma. Radiology 2000. – 214: 1. – P. 47–52.
55. Коган Е., Сатаров Ш., Саркисов С., Бойко М., Мамиконян И. Рецепторный статус полипов эндометрия у женщин в постменопаузе // Акуш. и гинек., 2014, 2. – С. 60–66.

Статья поступила в редакцию 17.09.2014