

Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Рогозина А.А.

Клинико-морфологическая характеристика эндометриальных полипов различных морфологических типов

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Челябинск

Kazachkov E.L., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Rogozina A.A.

Clinical and morphological characteristics of endometrial polyps of different morphological types

Резюме

Обследовано 180 пациенток с диагнозом эндометриальный полип (ЭП). Идентифицировали функциональные (n=123), атрофические (n=26), гиперпластические (n=31) морфологические типы ЭП. При ЭП функционального типа чаще регистрируются бесплодие и бессимптомное течение болезни. При ЭП атрофического и гиперпластического типов преобладают аномальные маточные кровотечения и боли в гипогастрии. Гистологическое строение ЭП функционального типа соответствует фазе менструального цикла, в которой находится и окружающий эндометрий. В 73,1% наблюдений в ЭП атрофического типа и окружающем его эндометрии регистрируется хронический воспалительный процесс низкой степени выраженности и активности либо неактивный со значительным фиброзным компонентом. При ЭП гиперпластического типа у каждой второй пациентки также выявляется хроническое воспаление в полипе и окружающем эндометрии. В ЭП гиперпластического типа имеется высокий уровень экспрессии онкопротеина p16INK4a, что диктует необходимость проведения ВПЧ-тестирования. При ЭП атрофического типа экспрессии p16INK4a не обнаружено. Регистрируемый при ЭП гиперпластического типа рост уровня экспрессии ER, p16INK4a, Ki67 и Bcl2 свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток, что требует назначения препаратов с антипролиферативным действием.

Ключевые слова: эндометриальные полипы, морфологические формы, клинико-морфологические особенности

Summary

180 patients diagnosed with endometrial polyp (EP) were examined. Identified functional (n = 123), atrophic (n = 26), hyperplastic (n = 31) morphological types of EP. In case of EP of functional type, infertility and asymptomatic disease course are more often registered. With EP atrophic and hyperplastic types, abnormal uterine bleeding and pain in hypogastrium prevail. The histological structure of the functional type EP corresponds to the phase of the menstrual cycle, in which the surrounding endometrium is located. In 73.1% of the observations in the EP of the atrophic type and the endometrium surrounding it, a chronic inflammatory process of low severity and activity, or inactive with a significant fibrous component, is recorded. With hyperplastic EP type, every second patient also develops chronic inflammation in the polyp and surrounding endometrium. In hyperplastic EP type there is a high level of oncoprotein expression on p16INK4a, which dictates the need for HPV testing. At EP, an atrophic type of expression of p16INK4a was not detected. The increase in the expression level of ER, p16INK4a, Ki67, and Bcl2, registered in hyperplastic EP type, indicates a high proliferative activity of cells, which requires prescription of drugs with antiproliferative action.

Key words: endometrial polyps, morphological forms, clinical and morphological features

Введение

Эндометриальные полипы (ЭП) – образования, выступающие над поверхностью слизистой оболочки матки, имеющие сосудистую ножку и характеризующиеся локализованной моноклональной пролиферацией стромальных элементов эндометрия с неопухолевым же-

лезистым компонентом [1,2].

Согласно классификации опухолей женских репродуктивных органов ВОЗ (2014), ЭП относятся к опухолеподобным образованиям [3]. В структуре МКБ-10 ЭП расположены в XIV классе «Болезни мочеполовой системы» и отнесены к рубрике «Невоспалительные болезни

женских половых органов» с кодированием диагноза N84.0.

В современных руководствах [4,5], в соответствии с положениями классификации ВОЗ (2014), выделяется 5 основных морфологических типов ЭП: гиперпластические, атрофические, функциональные, смешанные и аденомио-матозные. Среди редких вариантов ЭП упоминаются полипы с такими изменениями, как плоскоклеточная, муцинозная, цилиарная метоплазия, а также гиперпластическая папиллярная пролиферация [6]. Наконец, выделяют группу ЭП у пациенток, принимающих тамоксифен, которые обозначают тамоксифен-индуцированными [7,8].

В литературе имеются лишь немногочисленные указания на различия в распределении морфологических типов ЭП в зависимости от возрастного периода. Отмечено, что полипы функционального типа чаще встречаются в ре-продуктивном возрасте, атрофические – в постменопаузе [9,10]. По данным Е.Е. Воробьевой с соавт. [11], функциональные ЭП чаще встречаются в позднем репродуктивном возрасте (45,4%), атрофические ЭП – в постменопаузе (78,5%), равно как и смешанные ЭП (85,7%). Что касается гиперпластических ЭП, то они регистрируются одинаково часто в позднем репродуктивном возрасте (30,8%), периоде менопаузального перехода (25,2%), постменопаузы (28,5%) и в 2 раза реже – в раннем репродуктивном возрасте (15,4%). Аденомио-матозные ЭП чаще встречаются у женщин старших возрастных групп.

Данные об иммуногистохимических особенностях ЭП в зависимости от их морфологических типов и возраста пациенток немногочисленны и разно-речивы [1,5,10,12,13]. Вместе с тем знание этих особенностей может способствовать оптимизации диагностических, терапевтических и реабилитационных технологий у женщин с ЭП.

Цель исследования – определение клинико-морфологических особенностей эндометриальных полипов функционального, атрофического и гиперпластического типов.

Материал и методы

Проведено ретроспективное одномоментное исследование, в которое вошли 180 пациенток с диагнозом ЭП. Обследование выполнено в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) (Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н). Полипэктомия осуществляли в ходе гистероскопии. Морфологическое исследование материала проводили в ГБУЗ ЧОПАБ г. Челябинска и на кафедре патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Критерии включения в исследование: патоморфологический диагноз ЭП. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет, овуляторная дисфункция у пациенток репродуктивного возраста, наличие атипичский гиперплазии

и очагов малигнизации в ЭП и окружающем эндометрии, аденомио-матозные, смешанные и тамоксифен-индуцированные ЭП, аденомиоз, миома матки, требующая хирургического лечения, опухоли яичников.

Градацию ЭП проводили в соответствии с положениями международной классификации (ВОЗ 2014) и её модификациями [4,5]. При этом идентифицировали функциональные (n=123, I группа наблюдений), атрофические (n=26, II группа), гиперпластические (n=31, III группа) морфологические типы ЭП.

Гистологические препараты готовили по стандартной методике. Окраска – гематоксилин и эозин, пикрофуксин по ван Гизону, ШИК-реакция. Плазмозиты выявляли с применением мышиных моноклональных антител (MKAT) CD138/syndecan-1 (clone B-A38, r.t.u.; Cell Marque Sigma-Aldrichcompany, USA). При изучении состояния эндометрия, окружающего ЭП, учитывали структурные проявления стадии и фазы менструального цикла, а также наличие или отсутствие воспалительного либо гиперпластического процессов.

Для иммуногистохимического исследования на предметных стеклах с полилизинным покрытием были изготовлены срезы толщиной 4 мкм. Иммуногистохимическое изучение материала проведено с использованием готовых (ready-to-use) антител к Estrogen rec. (ER) (clone SP1, DAKO, Denmark), к Progesteron rec. (PR) (clone Y85, Cell Marque, USA), к белковым факторам Ki-67 (clone MIB-1, DAKO, Denmark) и Bcl2 (clone E17, Cell Marque, USA), а также к онкобелку p16INK4a (CINtec, Roche, Switzerland). В качестве системы детекции использовали N-Histofine® DAB-2V (Nichirei Bioscience Inc., Japan). Оценку препаратов проводили на светооптическом уровне с использованием микроскопа ЛОМО Микмед-6. За положительную реакцию принимали наличие коричневого ядерного и/или цитоплазматического окрашивания в клетках в зависимости от используемого маркера. Все исследования проводили с тест-контролем, регламентированным в аннотациях к антителам.

Морфометрический анализ выполнен с помощью персонального компьютера и лицензионного программного обеспечения «ВидеоТест, Морфология 5.2, 2009» (Россия). Экспрессию рецепторов гормонов анализировали с учетом интенсивности окрашивания ядер клеток желез (gl), стромы (st) ЭП и окружающего эндометрия (1 – слабое, 2 – умеренное, 3 – сильное) и с дальнейшим вычислением общей суммы по формуле HISTO Score (%) = 1a+2b+3c (a, b, c – процент слабо, умеренно и сильно окрашенных клеток, 1,2,3 – степень выраженности экспрессии). Для подсчета ядерной экспрессии Ki-67, цитоплазматической экспрессии Bcl2 и ядерно-цитоплазматической экспрессии p16INK4a оценивали количество окрашенных клеток желез (gl), стромы (st) ЭП и окружающего эндометрия к общему количеству соответствующих клеток (%) в 20 полях зрения.

Статистическую обработку полученных в исследовании результатов проводили при помощи программного пакета Statistica 12.0. Принадлежность распределения

Таблица. Экспрессия иммуногистохимических маркеров в структурах функциональных полипов эндометрия в зависимости от их гистологического варианта у женщин репродуктивного возраста

Показатель	Эндометриальный полип функционального типа n=112		p
	Пролиферативный вариант n = 74 (66,1%) Me [ДИ]	Секреторный вариант n = 38 (33,9%) Me [ДИ]	
HS ER gl (HISTO Score (%))	168 [141; 175]	148 [122; 163]	0,154
HS ER st (HISTO Score (%))	136 [105; 154]	119 [97; 143]	0,023*
HS PR gl (HISTO Score (%))	144 [114; 170]	157 [133; 171]	0,093
HS PR st (HISTO Score (%))	120 [89; 147]	139 [110; 158]	0,045*
p16 ^{INK4a} gl (%)	5 [3; 8]	4 [2; 11]	0,437
p16 ^{INK4a} st (%)	7 [4; 12]	5 [2; 10]	0,377
Ki67 gl (%)	39 [24; 50]	17 [12; 29]	0,004*
Ki67 st (%)	44 [21; 64]	20 [11; 31]	0,024*
Bcl2 gl (%)	7 [5; 10]	4 [1; 8]	0,062
Bcl2 st (%)	4 [2; 8]	2 [1; 5]	0,077

Примечания: n – количество полипов в группе; Me – медиана; [ДИ] – интерквартильное расстояние; HS ER – количество рецепторов к эстрогенам; HS PR – количество рецепторов к прогестерону; p16INK4a – количество онкобелка p16INK4a; Ki67 – количество белкового фактора пролиферации Ki67; Bcl2 – количество белкового антиапоптотического фактора Bcl2; gl – клетки желез; st – клетки стромы; *p – <0,05.

количественных признаков к нормальному типу распределения определяли при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для средних величин вычисляли медиану и интерквартильное расстояние. Для пропорций определяли доверительный интервал (доверительная вероятность 0,95) при помощи Z-теста (хи-квадрат). Для сравнения более двух независимых групп по количественному признаку, распределение которого отличалось от нормального, применяли тест Краскелла-Уоллиса. Сравнение пропорций проводили с применением 2-стороннего точного критерия Фишера или, когда он был неприменим, критерий хи-квадрат. При количестве наблюдений в одном из полей таблицы менее 10 случаев критерий хи-квадрат вычисляли с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение

Пациентки с функциональным ЭП (n=123) составили I группу. В раннем репродуктивном возрасте находились 65 (52,9%) женщин, в позднем репродуктивном возрасте – 47 (38,2%), в возрасте менопаузального перехода – 11 (8,9%). Каждая вторая пациентка (50,4%) предъявляла жалобы на бесплодие. Обильные менструальные и межменструальные кровотечения отметили 19,5% больных. У 30% женщин функциональный ЭП имел бессимптомное течение.

Функциональные ЭП, как и эндометрий вокруг них, по строению, в основном, соответствовали фазе менструального цикла, в которую осуществлялся забор материала: пролиферации либо секреции (пролиферативный и секреторный варианты функционального полипа). При этом железы в функциональном ЭП в отличие от нормальных желез имели хаотичное распределение и теряли ориентацию к поверхностному эпителию, располагаясь иногда в виде прожилок листа. Строма была либо

плотной, либо слегка отёчной и прецидуально трансформированной. При наличии секреторных изменений железы в ЭП были зачастую менее развиты, чем в окружающем эндометрии (рисунок, а,б).

Пролиферативный вариант ЭП функционального типа выявлен у 74 (66,1%) пациенток репродуктивного возраста, секреторный – у 38 (33,9%). У женщин в возрасте менопаузального перехода регистрировался только пролиферативный вариант ЭП функционального типа. То есть ЭП функционального типа достоверно чаще встречаются в репродуктивном возрасте, чем в периоде менопаузального перехода (p=0,011), а в постменопаузе они не встречаются вовсе.

Изучена экспрессия эстрогеновых (ER), прогестероновых рецепторов (PR), онкопротеина p16INK4a, уровня маркера пролиферации Ki67 и антиапоптотического фактора Bcl2 в ЭП функционального типа пролиферативного и секреторного вариантов (таблица).

Как видно из таблицы, у женщин репродуктивного возраста при пролиферативном варианте ЭП функционального типа уровни экспрессии ER в ядрах стромальных клеток, а также белкового фактора Ki67 в ядрах клеток железистого и стромального компонентов эндометрия, статистически значимо превышали одноименные показатели в образцах с секреторным вариантом ЭП, что не противоречило морфологическому варианту ЭП и фазе менструального цикла. В связи с этим назначение гормональных препаратов, обладающих антипролиферативной активностью, в этих ситуациях не показано. Принимая во внимание наличие в ряде гистологических образцов ЭП функционального типа как пролиферативного, так и секреторного вариантов, экспрессии онкопротеина p16INK4a, целесообразно проведение исследования тканевого образца на присутствие вируса

папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска.

Пациентки с ЭП атрофического типа (n=26) составили II группу. При этом 2 (7,7%) женщины были в раннем репродуктивном возрасте, 4 (15,4%) – в позднем репродуктивном возрасте, ещё 4 (15,4%) – в периоде менопаузального перехода и 16 (61,5%) – в постменопаузе. Жалобы на отсутствие наступления беременности предъявляли 7,7% женщин. Обильные менструации, межменструальные кровотечения и кровотечения в постменопаузе отметили 42,3% пациенток. Кроме того, у 42,3% женщин зарегистрированы боли в гипогастрии.

При гистологическом исследовании образцов выявлено, что железы в ЭП атрофического типа немногочисленные, с расширенными, иногда кисто-видно трансформированными просветами, выстланы низким кубическим либо уплощённым индифферентным эпителием с очаговой муцинозной или серозной папиллярной метаплазией (рисунок, в). Для ЭП этого морфологического типа была характерна грубая фиброзная строма, богатая коллагеновыми волокнами и занимающая большую часть образования. Стромальные клетки изредка были очагово децидуализованными. Эндометрий, окружающий полип, выглядел индифферентным (покоящимся), слизистая оболочка матки была истончена, эпителиоциты без митозов, строма атрофична. Зачастую (73,1%) в окружающем эндометрии регистрировались структурные изменения,

характерные для хронического неспецифического воспалительного процесса низкой степени выраженности и активности либо вне обострения с выраженным фиброзным компонентом.

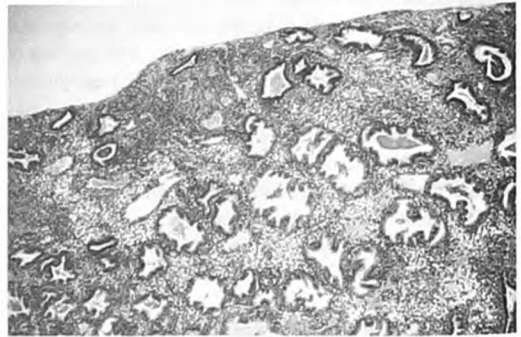
При ЭП атрофического типа обнаружено статистически значимое снижение уровней иммуногистохимических маркеров ER, PR, Ki67 и Bcl2 в glandулоцитах желёз и строме по сравнению с ЭП функционального типа пролиферативного варианта, а метки p16INK4a не были зарегистрированы во-все.

III группу составили пациентки с ЭП гиперпластического типа (n=31). Данный тип полипа встречался во всех исследуемых возрастных периодах: в раннем репродуктивном возрасте – у 7 (22,6%) пациенток, в позднем репродуктивном возрасте – у 9 (29,0%), в возрасте менопаузального перехода – у 9 (29,0%), в постменопаузе – у 6 (19,4%) женщин. При этом 19,4% пациенток предъявляли жалобы на бесплодие, каждая вторая (51,6%) отметила аномальные маточные кровотечения, у каждой у каждой третьей (32,3%) регистрировались боли внизу живота.

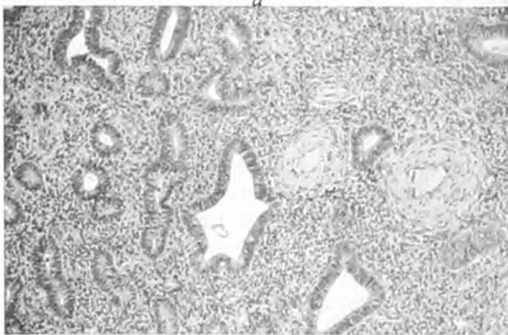
При гистологическом исследовании в ЭП гиперпластического типа выявлялись иррегулярные пролиферирующие железы различного размера и формы, выстланные эпителиоцитами пролиферативного типа с наличием митотической активности с псевдостратифицированными ядрами. Эти ЭП характеризовались умеренным или низким количеством стромы между железами ацину-



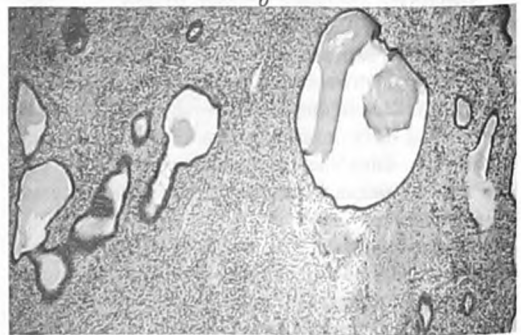
а



б



в



г

Рисунок – Эндометриальные полипы различных морфологических типов. а – эндометриальный полип функционального типа, пролиферативный вариант; б – эндометриальный полип функционального типа, секреторный вариант; в – эндометриальный полип атрофического типа; г – эндометриальный полип гиперпластического типа. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: а, б, г – х100; в – х200.

сами, а иногда выглядели «плотно упакованными», когда имело место сближение железистых ацинусов с очень тесным их расположением и многоядренностью эпителия. Такие структурные изменения напоминали беспорядочный пролиферативный железистый паттерн при гиперплазии эндометрия без атипии (рисунок, г). При этом в окружающей ЭП ткани регистрировался пролиферативный, атрофический, реже секреторный эндометрий, нередко (64,5%) с явлениями хронического неспецифического воспалительного процесса умеренной либо низкой степени выраженности и активности.

При ЭП гиперпластического типа обнаружено статистически значимое повышение уровня ER и Ki67 в glanduloцитax желёз и клетках стромы, в то время как уровень экспрессии PR в клетках желёз и стромы мало отличался от аналогичных значений у пациенток с ЭП функционального типа пролиферативного варианта. Уровень экспрессии p16 INK4a в ЭП гиперпластического типа у женщин в возрасте менопаузального перехода был в три раза выше, чем в ЭП функционального типа, а в менопаузе – в пять раз выше. Уровень экспрессии антиапоптотического фактора Bcl2 также несколько повысился относительно одноимённого параметра в образцах эндометрия женщин с ЭП функционального типа пролиферативного варианта, но эти отличия не оказались статистически значимыми. Наивысшего уровня экспрессия ER, p16 INK4a, Ki67 и Bcl2 достигла в ЭП гиперпластического типа у пациенток в постменопаузе. Высокий пролиферативный потенциал glanduloцитов желёз и клеток стромы ЭП гиперпластического типа диктует необходимость назначения гормональных препаратов с антипролиферативным действием, а регистрация значительного уровня экспрессии p16 INK4a – обследования на наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска. Принимая во внимание высокую частоту активного хронического воспаления в этой группе полипов и окружающем эндометрии, необходимо провести исследование микронома слизистой оболочки матки для решения вопроса о целесообразности противомикробной терапии.

Заключение

Таким образом, при ЭП функционального типа чаще регистрируются бесплодие и бессимптомное течение бо-

лезни. При ЭП атрофического и гиперпластического типов преобладают аномальные маточные кровотечения и боли в гипогастрии. Гистологическое строение ЭП функционального типа соответствует фазе менструального цикла, в которой находится и окружающий эндометрий. В 73,1% наблюдений в ЭП атрофического типа и окружающем его эндометрии регистрируется хронический воспалительный процесс низкой степени выраженности и активности либо неактивный со значительным фиброзным компонентом. При ЭП гиперпластического типа у каждой второй пациентки также выявляется хроническое воспаление как в полипе, так и в окружающем эндометрии, умеренной либо низкой степени выраженности и активности.

Следует отметить, что в ЭП гиперпластического типа имеется высокий уровень экспрессии онкопротеина p16 INK4a: в возрасте менопаузального перехода – в три раза выше, чем в ЭП функционального типа, а в постменопаузе – в пять раз выше, что диктует необходимость проведения ВПЧ-тестирования при данной патологии. При ЭП атрофического типа экспрессии p16 INK4a не обнаружено. Регистрируемый при ЭП гиперпластического типа рост уровня экспрессии ER, p16 INK4a, Ki67 и Bcl2 свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток, что требует назначения препаратов с антипролиферативным действием. ■

Казачков Е.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Воронцова Е.Е., д.м.н., доцент, профессор кафедры Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Казачкова Э.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры Акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Рогозина А.А., аспирант кафедры Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку — Казачков Евгений Леонидович, doctorkel@yandex.ru

Литература:

1. Коган Е.А., Самтаров Ш.Н., Саркисов С.Э., Файзуллина Н.М. Структурно-молекулярные перестройки в полипах и окружающем эндометрии в постменопаузе: процессы пролиферации, неоваскулогенеза, старения и апоптоза. *Акушерство и гинекология* 2014;1:46-53.
2. Pranab D. *Color Atlas of Female Genital Tract Pathology*. Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2019.
3. Kurman R.J., Carcangli M.L., Herrington C.S., Young R.H. (eds) *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4th ed. IARC / World health organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2014.
4. Malpica A., Euscher E.D. *Biopsy interpretation of the uterine cervix and corpus*. Philadelphia: Wolters Kluwer 2015.
5. Murdock T.A., Veras E.F.T., Kurman R.J., Mazur M.T. *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings*. 3rd ed. Springer 2019.
6. Nicolae A., Preda O., Nogaes F.F. *Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation*. *J. Clin. Pathol.* 2011;64: 97-106.

7. Ünal B., Dolan S., Karaveli F.S., Şinşek T., Erdoğan G., Can-daner I. Giant Endometrial Polyp in a Postmenopausal Woman without Hormone/Drug Use and Vaginal Bleeding. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2014;31:672–73.
8. Jeon S.J., Lee J.I., Lee M. et al. Endometrial polyp surveillance in premenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017;60 (1):26-31.
9. Адамян Л.В., Мельникова Н.С., Заїратьянц О.В., Балицкий Е.В., Кортукова Р.А., Козлова О.В. Патология эндометрия в пожилом и старческом возрасте (скрининговое исследование). *Архив патологии* 2013; 75(6):32-38.
10. Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Заторницкая А.В., Розогина А.А. Патоморфология предопухалевых процессов, опухолеподобных поражений и карцином эндометрия. Челябинск, Издательский центр «Титул»; 2019.
11. Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Розогина А.А., Казачкова Э.А., Гоизгарлы А.В., Розогин Д.С. Соотношение гистологических вариантов полипов эндометрия на биопсийном и операционном материале в возрастном аспекте с учётом новой международной классификации. *Уральский медицинский журнал* 2018; 157(2):16-19.
12. Pinheiro N., Antunes A.Jr, Andrade L., Brot De L., Pinto-Neto M., Costa-Paivs L. Expression of hormone receptors, Bcl-2, Cox-2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity. *Molec. Med. Reports* 2014; 9: 2335-41.
13. Kasap E., Karaarslan S., Gur E.B., Genc M., Sachin N., Güclü I. Investigation of the Roles of Cyclooxygenase-2 and Galectin-3 Expression in the Pathogenesis of Premenopausal Endometrial Polyps. *J. Pathol. Transl. Med.* 2016;50(3): 225-30.