

Харлова О. А., Олейникова Н. А., Мальков П. Г., Данилова Н. В., Попов П. В.

Сравнительный анализ клинических и морфологических характеристик зубчатых аденом/полипов на широком основании и гиперпластических полипов толстой кишки

ФГБУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова. факультет фундаментальной медицины, кафедра физиологии и общей патологии, г. Москва

Kharlova O. A., Oleynikova N. A., Malkov P. G., Danilova N. V., Popov P. V.

Comparative study of clinical and morphological characteristics of sessile serrated adenomas/polyps and hyperplastic polyps of the colon and rectum

Резюме

В 2010 году зубчатые образования включены ВОЗ в классификацию предопухолевых поражений толстой кишки. Особую сложность для морфологической диагностики представляет дифференциальный диагноз гиперпластических полипов и зубчатых аденом/полипов на широком основании. Было проведено сравнение по ряду клинических и морфологических характеристик 315 гиперпластических полипов и 159 зубчатых аденом/полипов на широком основании, отобранных методом сплошной выборки в ходе пересмотра архивного материала. В результате работы было выявлено сходство ряда биологических свойств гиперпластических полипов и зубчатых аденом/полипов на широком основании (макроскопический тип, частота встречаемости бокаловидной дифференцировки, инвертированного роста, почкования крипт). По ряду других характеристик (размер образований, распространенность зубчатости, частота встречаемости атрофии и ветвления крипт) отмечалась неравномерность изменений при переходе от гиперпластических полипов к зубчатым аденомам/полипам на широком основании. Описанные в данной работе особенности подтверждают объективную сложность морфологической диагностики зубчатых образований.

Ключевые слова: зубчатые образования, гиперпластический полип, зубчатая аденома/полип на широком основании, морфологические характеристики

Summary

In 2010 WHO included serrated lesions in classification of premalignant lesions of the colon and rectum. Differential diagnosis between hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyp is an issue of special difficulty. In this study we compared several clinical and morphological characteristics of 315 hyperplastic polyps and 159 sessile serrated adenomas/polyps that were selected using continuous sampling method from archive slides. As a result of our study we found that hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps are similar in several biological qualities (macroscopic type, prevalence of goblet-cell-rich epithelium, inverted growth, crypt budding). Several other characteristics (size, distribution of luminal serration, prevalence of atrophy and crypt branching) change not simultaneously between hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. Described properties confirm external challenges of morphologic diagnosis of serrated lesions.

Key words: serrated lesions, hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas/polyps, morphologic characteristics

Введение

До недавнего времени большинство полипов толстой кишки относились к одной из двух групп образований: гиперпластические или диспластические (аденомы тубулярные, тубуло-ворсинчатые, ворсинчатые). В 1960–70-е годы был достигнут консенсус в отношении их потенциала злокачественности. Аденомы, в особенности крупного размера, с ворсинчатым компонентом и очагами тяжелой дисплазией, считались

предшественниками аденокарциномы [1], в то время как гиперпластические полипы считались лишенными потенциала злокачественности [2, 3]. Несмотря на отдельные сообщения о наличии фокусов аденокарциномы в крупных (более 1 см) гиперпластических полипах и доказанной ассоциации высокого риска колоректального рака с множественными гиперпластическими полипами [4, 5], данная концепция долгое время оставалась неизменной.

Таблица 1. Классификация предопухолевых поражений толстой кишки, ВОЗ, 2010 год.

Название (перевод)	Название (оригинальное)	Код по МКБ-0
Аденомы	Adenomas	8140/0
- Тубулярная	- Tubular	8211/0
- Ворсинчатая	- Villous	8261/0
- Тубулярно-ворсинчатая	- Tubulovillous	8263/0
Дисплазия (интраэпителиальная неоплазия), слабая степень	Intraepithelial neoplasia, low-grade	8148/0
Дисплазия (интраэпителиальная неоплазия), тяжелая степень	Intraepithelial neoplasia, high-grade	8148/2
Зубчатые образования	Serrated lesions	
- Гиперпластический полип	- Hyperplastic polyp (HP)	
- Зубчатая аденома/полип на широком основании	- Sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P)	8213/0
- Традиционная зубчатая аденома	- Traditional serrated adenoma (TSA)	8213/0

Научным обоснованием для предотвращения развития злокачественной опухоли толстой кишки является понимание ранних этапов патогенеза, включая механизмы, обуславливающие возникновение и развитие предопухолевых поражений [6].

В 1984 году Urbanski S. J. с соавторами [7] описали полип со смешанной морфологией: зубчатая архитектура крипт, как в гиперпластическом полипе, в сочетании с дисплазией, как аденоме. В 2003 году Torlakovic E. E. с соавторами [8] пересмотрели морфологию гиперпластических полипов и выделили группу образований, характерной особенностью которой было выраженное расширение базальных отделов и горизонтальный рост крипт вдоль мышечной пластинки слизистой оболочки (предложенный авторами термин «гиперпластический полип с аномальной пролиферацией» в настоящее время заменен на «зубчатая аденома/полип на широком основании»). В 2005 году Goldstein N. S. с соавторами [9] описывает ряд случаев рака толстой кишки, предшественниками которого являлись образования, сходные по строению с гиперпластическими полипами и не имевшие признаков дисплазии эпителия.

С 2010 года зубчатые образования включены в классификацию ВОЗ в группу предопухолевых поражений толстой кишки [10] (табл. 1).

Зубчатые образования толстой кишки в современной классификации разделены на три основные категории: HP, SSA/P и TSA [10]. В целом, тип зубчатого образования определяется его цитологическими и архитектурными особенностями. Одной из основных проблем в дифференциальной диагностике зубчатых образований толстой кишки является дифференциальный диагноз между HP и SSA/P. Несмотря на существующие сложности, патологам рекомендуется прилагать все возможные усилия для выявления SSA/P [12], так как их потенциал малигнизации выше, чем у HP, и в ряде исследований схож с потенциалом малигнизации классических аденом [13-15]. Данная работа посвящена сравнению ряда клинических и морфологических характеристик HP и SSA/P.

Материалы и методы

Исследование проводилось на факультете фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова.

В ходе работы методом сплошной выборки был отобран материал после биопсий полиповидных образований толстой кишки, эндоскопических мукозальных резекций и эндоскопических полипэктомий за 2012-2015 годы. Злокачественные новообразования толстой кишки, а также образования с фокусами дисплазии тяжелой степени были исключены из исследования на этапе отбора материала.

Готовые гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, были исследованы при помощи светового микроскопа LeicaDM 1000. В исследование были включены образцы 1771 образования. Необходимые клинические данные (тип образования по Парижской классификации 2010 года [11], размер и локализация образования) были получены из сопроводительной медицинской документации.

По результатам морфологической оценки в каждом случае определялся тип образования в соответствии с классификацией ВОЗ предопухолевых поражений толстой кишки 2010 года.

В качестве критериев HP на основании рекомендаций ВОЗ [10] и обновленных рекомендаций 2012 года [12] были приняты:

- наличие зубчатости цитоплазматического типа;
- отсутствие расширения базальных отделов крипт;
- отсутствие горизонтального роста базальных отделов крипт вдоль мышечной пластинки слизистой оболочки;
- отсутствие очагов дисплазии;
- отсутствие очагов эозинофильных изменений эпителия.

В качестве критериев SSA/P на основании рекомендаций ВОЗ [10] и обновленных рекомендаций 2012 года [12] были приняты:

- наличие зубчатости цитоплазматического типа;
- наличие одного или более из следующих критериев:
 - достоверное расширение базальных отделов одной или более крипт;
 - горизонтальный рост базальных отделов одной или более крипт вдоль мышечной пластинки слизистой оболочки;
 - очаговые эозинофильные изменения эпителия;

Таблица 2. Макроскопические характеристики HP и SSA/P.

Класс образования	HP, проксимальная локализация		HP, дистальная локализация		HP, всего		SSA/P, проксимальная локализация		SSA/P, дистальная локализация		SSA/P, всего	
	п	(доля)	п	(доля)	п	средний размер, мм	п	(доля)	п	(доля)	п	средний размер, мм
Полиповидный (0-Ia, 0-Isp, 0-Ip)	14	(4,5%)	48	(15,2%)	62	5,75±0,57	7	(4,4%)	16	(10,1%)	23	6,05±0,94
Плоский (0-IIa, 0-IIb)	103	(32,7%)	110	(34,9%)	213	5,24±0,32	96	(60,4%)	14	(8,8%)	110	7,43±0,53
Стеклообразный (LST)	0	(0%)	0	(0%)	0	-	13	(8,2%)	0	(0%)	13	13,00±0,91
Не указан	7	(2,2%)	33	(10,5%)	40	-	4	(2,5%)	9	(5,6%)	13	-
Всего:	124	(39,4%)	191	(60,6%)	315	-	120	(75,5%)	39	(24,5%)	159	-
Средний размер, мм	6,07±0,42		4,65±0,31		5,19±0,26		8,24±0,62		6,03±0,84		7,71±0,56	

- наличие очагов дисплазии.

Также оценивались следующие дополнительные морфологические критерии:

- наличие сомнительного расширения базальных отделов крипт;
- распространенность зубчатости;
- наличие атрофии;
- наличие митозов;
- почкование крипт;
- ветвление крипт;
- инвертированный рост.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы PASW Statistics 22. Описательные статистики представлялись в виде среднего и стандартного отклонения, медианы и 25-го и 75-го процентилей для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Проверка распределения на нормальность проводилась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных данных в двух несвязанных между собой выборках применялся Т-критерий Стьюдента для параметров, распределенных нормально, и U-критерий Манна-Уитни для параметров, распределение которых отличалось от нормального, а также для параметров, относящихся к порядковой шкале. Для сравнения номинальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовался критерий Хи-квадрат, а при наличии ограничений для его использования – точный критерий Фишера. Уровень значимости (р) принимали равным 0,05 во всех вышеописанных сравнениях.

Результаты и обсуждение

Макроскопические характеристики.

В ходе пересмотра архивного материала было выявлено 315 HP и 159 SSA/P, что составило 474 зубчатых образования с цитоплазматическим типом зубчатости. Макроскопическое описание в сопутствующей медицинской документации было приведено в 421 случае (275 HP и 146 SSA/P, табл. 2).

Средний размер HP составил 5,19±0,26 мм, медиана 5 мм; средний размер SSA/P составил 7,71±0,56 мм, медиана 7 мм. Плоские образования классов 0-IIa и 0-IIb составили 77,5% HP (n=213) и 77,3% SSA/P (n=110). Средний размер HP плоского типа составил 5,24±0,32 мм, медиана 5 мм, SSA/P – 7,43±0,53 мм, медиана 7 мм. Полиповидные образования классов 0-Ia, 0-Ips и 0-Ip составили 22,5% HP (n=62) и 15,8% SSA/P (n=23). Средний размер HP полиповидного типа составил 5,75±0,57 мм, медиана 5 мм, SSA/P – 6,05±0,94 мм, медиана 5 мм. 8,9 % SSA/P (n=13) были в ходе эндоскопического исследования отнесены к классу стекущихся образований (LST). Средний размер SSA/P составил 13,00±0,91 мм, медиана 13 мм.

За границу между проксимальными и дистальными отделами толстой кишки была принята граница между поперечной ободочной и нисходящей ободочной кишкой (селезеночный изгиб). Проксимальное расположение

выявлено в 39,1% случаев HP ($n=123$) и в 74,8% случаев SSA/P ($n=119$); дистальное расположение было выявлено в 60,9% случаев HP ($n=192$) и в 25,2% случаев SSA/P ($n=40$).

Средний размер проксимально расположенных HP составил $6,07 \pm 0,42$ мм, медиана 6 мм, дистально расположенных – $4,65 \pm 0,31$ мм, медиана 5 мм. Средний размер проксимально расположенных SSA/P составил $8,24 \pm 0,62$ мм, медиана 8 мм, дистально расположенных – $6,03 \pm 0,84$ мм, медиана 5 мм.

При анализе данных, полученных из сопроводительной медицинской документации, было установлено, что:

- проксимально расположенные HP и SSA/P достоверно крупнее, чем расположенные дистально ($t=5,5$, $p<0,05$ и $t=3,7$, $p<0,05$ соответственно);

- выявленная разница в размерах HP плоского и полиповидного типа не является достоверной ($p>0,05$). SSA/P плоского типа достоверно крупнее, чем SSA/P полиповидного типа ($t=2,1$, $p<0,05$);

- HP полиповидного типа достоверно чаще располагались в дистальных отделах толстой кишки, чем в проксимальных ($F=0,000026$, $p<0,05$), SSA/P плоского типа достоверно чаще располагались в проксимальных отделах толстой кишки, чем в дистальных ($F=0,00018$, $p<0,05$). Для HP плоского типа и SSA/P полиповидного типа статистически значимой разницы выявлено не было.

Микроскопические характеристики.

В классификации ВОЗ выделяют следующие морфологические подтипы HP: микровезикулярный, богатый бокаловидными клетками и бедный муцином. Среди 315 исследованных HP образования микровезикулярного типа составили 88,3 % ($n=278$), в 12 случаях (3,8%) были выявлены очаги бокаловидной дифференцировки, в 10 случаях (3,2%) – бокаловидная дифференцировка преобладала, в 15 случаях (4,8%) – отмечались черты HP, бедного муцином. Аналогичные изменения были отмечены нами и среди SSA/P: образования микровезикулярного типа составили 88,0 % ($n=140$), в 7 случаях (4,4%) были выявлены очаги бокаловидной дифференцировки, в 1 случае (0,6%) – бокаловидная дифференцировка преобладала, в 11 случаях (6,9%) – отмечались участки эпителия, бедные муцином. При сравнении количества HP и SSA/P с бокаловидной дифференцировкой и с участками эпителия бедного муцином статистически достоверных различий выявлено не было ($F=0,5486$, $p>0,05$ и $F=0,3943$, $p>0,05$ соответственно). В связи с тем, что количество описанных «не микровезикулярных» образований мало, выделение их в отдельные группы в ходе дальнейшей работы не производилось.

ВОЗ в рекомендациях 2010 года для решения вопроса о принадлежности образования к группе HP или SSA/P принимает в качестве основного критерия расширение базальных отделов крипт. В ходе данной работы на основании архитектуры базальных отделов крипт образования с цитоплазматическим типом зубчатости были разделены на 6 групп: HP без расширения базальных отделов крипт ($n=247$), HP с сомнительным расширением базальных отделов крипт ($n=68$),

Таблица 3. Распространенность зубчатости в разных группах образований с цитоплазматическим типом зубчатости.

Распространенность зубчатости	HP, без расширения*		HP, сомнительное расширение		SSA/P, 1 крипта		SSA/P, 2 крипты		SSA/P, горизонтальный рост		SSA/P, без расширения		Общее количество	
	n	(доля)	n	(доля)	n	(доля)	n	(доля)	n	(доля)	n	(доля)	n	(доля)
Только верхняя половина крипт	187	(75,7%)	27	(39,7%)	12	(38,7%)	17	(27,8%)	4	(8,3%)	9	(47,4%)	256	(54,0%)
Верхняя и нижняя половина крипт	59	(23,9%)	35	(51,5%)	10	(32,3%)	22	(36,1%)	21	(43,8%)	1	(5,3%)	148	(31,2%)
Все протяжение крипт, включая базальные отделы	1	(0,4%)	6	(8,8%)	9	(29,0%)	22	(36,1%)	23	(47,9%)	1	(5,3%)	62	(13,1%)
Невозможно определить	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	0	(0%)	8	(42,1%)	8	(1,7%)
Всего:	247	(100%)	68	(100%)	31	(100%)	61	(100%)	48	(100%)	19	(100%)	474	(100%)

*Здесь и далее в таблицах и рисунках: HP – без расширения базальных отделов крипт; HP – сомнительное расширение – HP с сомнительным расширением базальных отделов крипт; SSA/P, 1 крипта – SSA/P с расширением базальных отделов 1 крипты; SSA/P, 2 крипты – SSA/P с расширением базальных отделов 2 и более крипт; SSA/P, горизонтальный рост – SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт; SSA/P, без расширения – SSA/P без расширения базальных отделов крипт или оценка архитектуры базальных отделов невозможна.

SSA/P с расширением базальных отделов одной крипты ($n=31$), SSA/P с расширением базальных отделов двух и более крипт ($n=61$), SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт ($n=48$), SSA/P без расширения базальных отделов крипт ($n=19$). Основанием для отнесения образования к группе SSA/P в последнем случае служило наличие очаговых эозинофильных изменений эпителия или очагов дисплазии.

При оценке распределения зубчатости были получены следующие результаты (табл. 3). Среди HP без расширения базальных отделов крипт только в верхней половине крипт зубчатость была выявлена в 75,7% ($n=187$), как в верхней, так и в нижней половине крипт в 23,9% ($n=59$), распространялась на базальные отделы крипт в 0,4% ($n=1$). Среди HP с сомнительным расширением базальных отделов крипт в 39,7% ($n=27$) зубчатость была выявлена только в верхней половине крипт, в 51,5% ($n=35$) – распространялась на нижние отделы крипт, в 8,8% ($n=6$) – была выявлена на всем протяжении крипт, включая базальные отделы. Среди SSA/P с расширением базальных отделов 1 крипты зубчатость была выявлена только в верхней половине крипт в 39,7% ($n=12$), как в верхней, так и в нижней половине крипт в 32,3% ($n=10$), распространялась на базальные отделы крипт в 29,0% ($n=9$). Среди SSA/P с расширением базальных отделов 2 и более крипт зубчатость была выявлена только в верхней половине крипт в 27,8% ($n=17$), как в верхней, так и в нижней половине крипт в 36,1% ($n=22$), распространялась на базальные отделы крипт в 36,1% ($n=22$). Среди SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт только в верхней половине крипт зубчатость была выявлена в 8,3% ($n=4$), как в верхней, так и в нижней половине крипт в 43,8% ($n=21$), распространялась на базальные отделы крипт в 47,9% ($n=23$).

Из исследованных подгрупп реже всего расширение зоны зубчатости за пределы верхней половины крипт отмечается в HP без расширения базальных отделов (24,3%), далее следуют HP с наличием сомнительного расширения (60,3%), SSA/P с расширением одной (61,3%) или двух и более крипт (72,1%), чаще всего расширение зоны зубчатости выявлялось в SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт (91,7%).

Выявленная разница между HP с наличием сомнительного расширения базальных отделов крипт и HP без расширения базальных отделов крипт была статистически значимой ($F<0,00001$, $p<0,05$). Также выявлена статистически значимая разница между HP без расширения базальных отделов и всеми группами SSA/P; HP с наличием сомнительного расширения достоверно отличался только от SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт. SSA/P с наличием горизонтального роста крипт достоверно отличался от всех групп HP и всех групп SSA/P.

Признаки атрофии были выявлены в 21,3% случаев ($n=67$) HP без расширения базальных отделов крипт, в 9,2% ($n=29$) HP с сомнительным расширением базальных отделов крипт, в 9,4% ($n=15$) SSA/P с расширением базальных отделов 1 крипты, в 22,0% ($n=35$) SSA/P с расширением базальных отделов 2 и более крипт, в 14,5% ($n=23$) SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт (табл. 4).

Таблица 4. Наличие атрофии в разных группах зубчатых образований с цитоглазматическим типом зубчатости.

Наличие атрофии	HP, без расширения*	HP, сомнительное расширение	SSA/P, 1 крипта	SSA/P, 2 крипты	SSA/P, горизонтальный рост	SSA/P, без расширения	Общее количество
	n (доля, %)	n (доля, %)	n (доля, %)	n (доля, %)	n (доля, %)	n (доля, %)	n (доля, %)
Есть	67 (27,1%)	29 (42,6%)	15 (48,4%)	35 (57,4%)	23 (47,9%)	0 (0%)	169 (35,7%)
Нет	180 (72,9%)	39 (57,4%)	16 (51,6%)	26 (42,6%)	25 (52,1%)	19 (100%)	305 (64,3%)
Всего:	247 (100%)	68 (100%)	31 (100%)	61 (100%)	48 (100%)	19 (100%)	474 (100%)

Таблица 5. Наличие митозов в разных группах зубчатых образований с цитоплазматическим типом зубчатости.

Наличие митозов	НР, без расширения*	НР, сомнительное расширение	SSA/P, 1 крипта	SSA/P, 2 крипты	SSA/P, горизонтальный рост	SSA/P, без расширения	Общее количество
	n (доля, %)	n (доля, %)	n (доля, %)	n (доля, %)	n (доля, %)	n (доля, %)	n (доля, %)
Есть	151 (61,1%)	35 (51,5%)	11 (35,5%)	26 (42,6%)	25 (52,1%)	9 (47,4%)	257 (54,2%)
Нет	96 (38,9%)	33 (48,5%)	20 (64,5%)	35 (57,4%)	23 (47,9%)	10 (52,6%)	217 (45,8%)
Всего:	247 (100%)	68 (100%)	31 (100%)	61 (100%)	48 (100%)	19 (100%)	474 (100%)

При сравнении НР с сомнительным расширением базальных отделов крипт с НР без расширения базальных отделов крипт количество случаев с признаками атрофии было достоверно выше среди НР с сомнительным расширением базальных отделов крипт ($F=0,00003$, $p<0,05$). При сравнении подгрупп SSA/P и НР было выявлено, что разные подтипы SSA/P не отличаются ни между собой ($p>0,05$), ни от НР с сомнительным расширением базальных отделов крипт ($p>0,05$). Статистически достоверные различия были выявлены между всеми подтипами SSA/P и НР без расширения базальных отделов крипт ($p<0,05$).

Фигуры митозов были выявлены в 61,1% случаев ($n=151$) НР без расширения базальных отделов, в 51,5% ($n=35$) НР с сомнительным расширением базальных отделов крипт, в 6,9% ($n=11$) SSA/P с расширением базальных отделов 1 крипты, в 16,3% ($n=26$) SSA/P с расширением базальных отделов 2 и более крипт, в 15,7% ($n=25$) SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт (табл. 5). Во всех случаях митотическая активность была низкой.

При сравнении НР с сомнительным расширением базальных отделов крипт и НР без расширения базальных отделов крипт статистически значимой разницы получено не было ($p>0,05$). Статистически достоверные различия были выявлены только между SSA/P с расширением базальных отделов 1 крипты и НР без расширения базальных отделов крипт, SSA/P с расширением базальных отделов 2 и более крипт и НР без расширения базальных отделов крипт.

Ветвление крипт было выявлено в 27 случаях НР (8,6%), в том числе в 12 случаях НР с сомнительным расширением базальных отделов крипт (13,9%). В SSA/P ветвление крипт было выявлено в 39 случаях (24,5%), в том числе в 2 SSA/P с расширением базальных отделов 1 крипты (6,5%), 20 SSA/P с расширением базальных отделов 2 и более крипт (32,8%), 17 SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт (35,4%).

По результатам статистического анализа ветвление крипт выявлялось среди НР с сомнительным расширением базальных отделов крипт достоверно чаще ($F=0,0056$, $p<0,05$), чем среди НР без расширения базальных отделов крипт. Также выявлена достоверная разница между SSA/P с расширением 1 крипты с другими типами SSA/P, но отсутствует статистически достоверная разница с НР. SSA/P с расширением базальных отделов 2 и более крипт и SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт статистически значимо отличались от НР и SSA/P с расширением базальных отделов 1 крипты, но не отличались друг от друга.

Почкование крипт было выявлено в 10 случаях НР (3,2%), в 3 из них также было выявлено ветвление. Почкование крипт было выявлено лишь в 1 случае НР с сомнительным расширением базальных отделов крипт. Среди SSA/P почкование крипт было выявлено в 8 случаях (5,0%), в 4 случаях также было выявлено ветвление. В 3 случаях SSA/P отмечался горизонтальный рост базальных отделов крипт, в 5 – расширение базальных отделов 2 и более крипт. Статистически достоверной разницы в

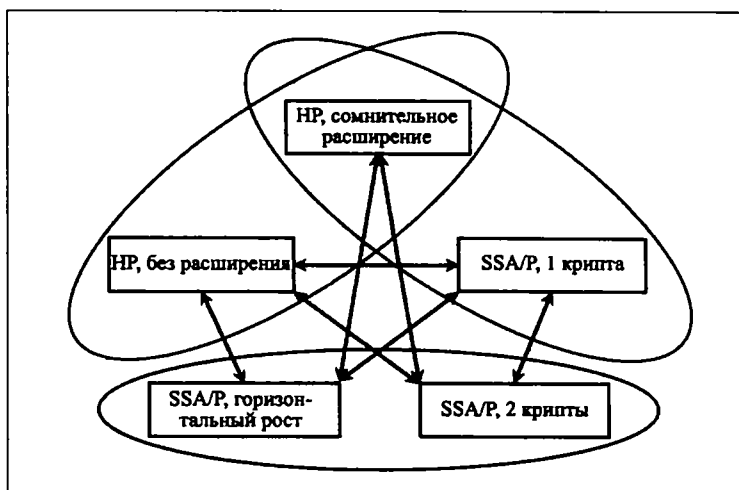


Рис. 1. Различия по размеру образований между разными подгруппами HP и SSA/P. Стрелками обозначена статистически достоверная разница между подгруппами, линиями объединены подгруппы без статистически достоверных различий.

частоте выявления ветвления между HP и SSA/P выявлено не было ($F=0,9351$, $p>0,05$).

Инвертированный рост был отмечен в 4,8% HP ($n=15$), в 2 случаях также было выявлено сомнительное расширение базальных отделов крипт, в 3 случаях – ветвление. Инвертированный рост также был отмечен в 7,5% SSA/P ($n=12$), что статистически не отличалось от HP ($F=0,2159$, $p>0,05$).

Очаги дисплазии были выявлены в 21,4% SSA/P ($n=34$). Группы SSA/P с расширением или горизонтальным ростом базальных отделов крипт по частоте выявления дисплазии статистически не различались ($p>0,05$). Сравнение их с группой SSA/P без расширения базальных отделов крипт было бы методически некорректным, так как в нее включены образования, имеющие эозинофильные изменения цитоплазмы и/или очаги дисплазии в качестве единственного диагностического критерия.

В первую очередь обращает на себя внимание биологическое сходство HP и SSA/P. При анализе макроскопических характеристик было отмечено, что доля полиповидных образований среди HP и SSA/P достоверно не отличалась. Как для HP, так и для SSA/P было отмечено, что проксимально расположенные образования достоверно крупнее дистально расположенных ($t=5,5$, $p<0,05$ и $t=3,7$, $p<0,05$ соответственно), что соответствует закономерности распределения, описанной как для зубчатых образований, так и для классических аденом [16]. Также нами было выявлено более частое расположение образований плоского типа в проксимальных отделах толстой кишки, а полиповидных – в дистальной, что соответствует данным других исследований [17].

При анализе морфологических критериев было отмечено, что доля образований с очагами бокаловидной дифференцировки и образований с наличием очагов эпителия, бедного муцином, сходна среди HP и SSA/P.

Полученные нами данные о частоте HP, богатых бокаловидными клетками и HP, бедных муцином, значительно отличаются от данных других исследований [18-20], что может быть связано с малым числом работ, анализирующих этот критерий, и значительной вариабельности описываемых результатов: доля HP, богатых бокаловидными клетками колеблется от 5,6% [18] до 55% [19], доля HP, бедных муцином – от 0% [18, 19] до 8,9% [20]. Нами не было обнаружено литературных данных, о частоте встречаемости описываемых изменений в SSA/P.

Также не было выявлено достоверной разницы в частоте почкования и инвертированного роста.

При анализе ряда морфологических и клинических критериев было выявлено, что граница достоверных различий между сформированными нами подгруппами HP и SSA/P проходит на разных уровнях:

1. По размеру статистически достоверно отличаются HP без расширения базальных отделов крипт и все подтипы SSA/P, HP с сомнительным расширением базальных отделов крипт и SSA/P с расширением базальных отделов 2 и более крипт и SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт, SSA/P с расширением базальных отделов 1 крипты и HP без расширения базальных отделов крипт, SSA/P с расширением базальных отделов 2 и более крипт, SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт (рис. 1).

2. По частоте выявления расширения зоны зубчатости за пределы верхней половины крипт статистически достоверно отличаются HP без расширения базальных отделов крипт от HP с сомнительным расширением базальных отделов крипт и от всех подгрупп SSA/P. Среди SSA/P достоверно отличаются от других только SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт. Условную границу можно провести на уровне HP без расширения базальных отделов крипт – HP с сомнительным расширением базальных отделов крипт (рис. 2).

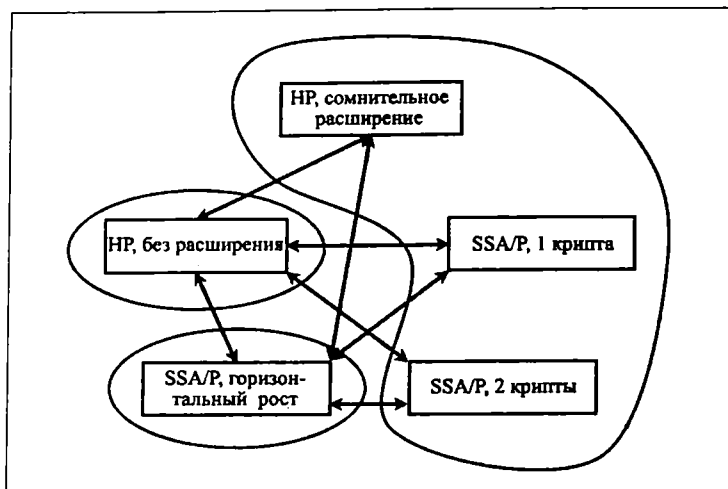


Рис.2. Различия по частоте расширения зоны зубчатости за пределы верхней половины крипт между разными подгруппами HP и SSA/P. Стрелками обозначена статистически достоверная разница между подгруппами, линиями объединены подгруппы без статистически достоверных различий.

3. По наличию атрофии HP без расширения базальных отделов крипт статистически достоверно отличается от HP с сомнительным расширением базальных отделов крипт и всех подтипов SSA/P. Статистически достоверных различий между HP с сомнительным расширением желез и подтипами SSA/P, а также между разными подтипами SSA/P выявлено не было. Условную границу можно провести между HP без расширения базальных отделов крипт и HP с сомнительным расширением базальных отделов крипт (рис. 3).

4. По наличию ветвления крипт HP без расширения базальных отделов крипт и HP с сомнительным расширением базальных отделов крипт статистически достоверно отличаются друг от друга и от SSA/P с расши-

рением базальных отделов двух и более крипт и от SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт, однако не отличаются от SSA/P с расширением базальных отделов 1 крипты. SSA/P с расширением базальных отделов 2 и более крипт и SSA/P с горизонтальным ростом базальных отделов крипт статистически достоверно отличаются от всех групп HP и SSA/P с расширением базальных отделов 1 крипты, однако не различаются между собой. Условную границу можно провести между SSA/P с расширением базальных отделов 1 крипты и SSA/P с расширением базальных отделов 2 и более крипт (рис. 4).

5. Очаги дисплазии эпителия в нашем исследовании были выявлены в 21,4% SSA/P, что сопоставимо с данными других исследований [17, 21-22]. По частоте

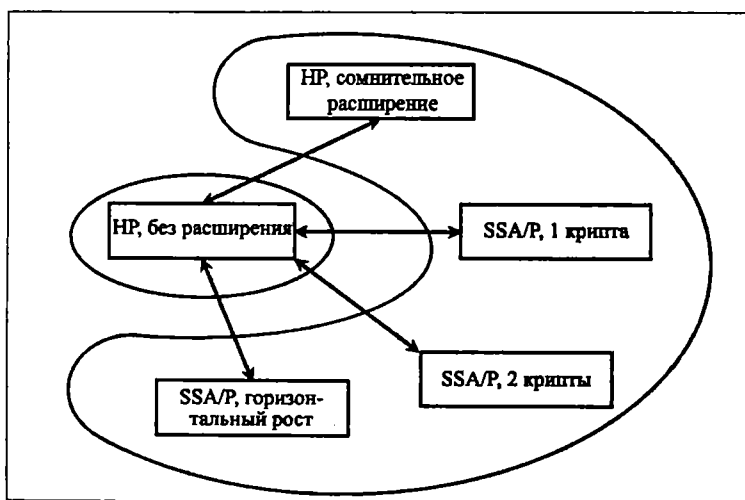


Рис.3. Различия по частоте выявления атрофии между разными подгруппами HP и SSA/P. Стрелками обозначена статистически достоверная разница между подгруппами, линиями объединены подгруппы без статистически достоверных различий.

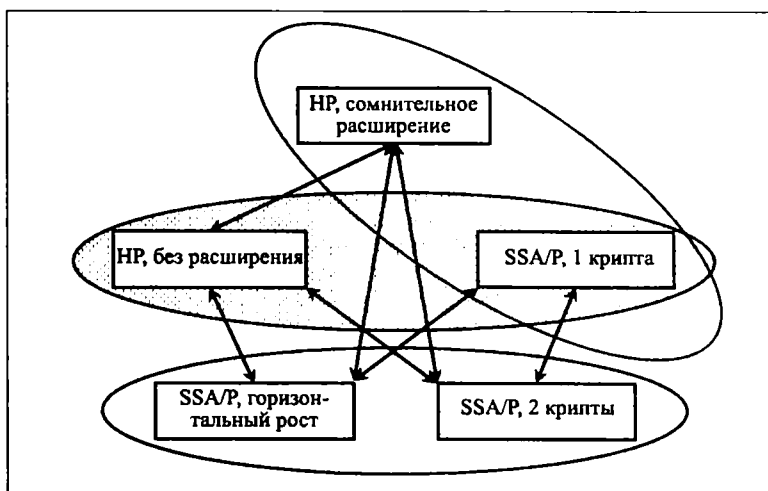


Рис.4. Различия по частоте выявления ветвления крипт между разными подгруппами HP и SSA/P. Стрелками обозначена статистически достоверная разница между подгруппами, линиями объединены подгруппы без статистически достоверных различий.

выявления очагов дисплазии подгруппы SSA/P статистически не различались.

При анализе ряда морфологических и клинических признаков в сформированных подгруппах HP и SSA/P граница достоверных различий проходит на разных уровнях, что может свидетельствовать о существовании единого биологического континуума. В таком случае закономерно говорить не о двух отдельных типах зубчатых образований (HP и SSA/P), а о различных этапах непрерывного процесса развития зубчатого образования с цитоплазматическим типом зубчатости. При этом в ходе эволюции образования наряду с увеличением размера происходит постепенное расширение зоны зубчатости, увеличение частоты ветвления крипт, нарастание количества крипт с расширением базальных отделов и выраженности расширения (от сомнительного расширения в части HP до горизонтального роста в SSA/P), увеличение доли образований с признаками атрофии.

Заключение

В настоящее время, несмотря на активное изучение молекулярно-генетических особенностей зубчатых образований толстой кишки, остается открытым вопрос об их потенциале злокачественности. Полученные нами результаты, с одной стороны, указывают на необходимость

сопоставления морфологических и молекулярно-генетических характеристик зубчатых образований. С другой стороны, непрерывность и неравномерность изменения морфологических характеристик в ряду HP – SSA/P усложняет патологоанатомическую диагностику.■

Харлова О. А. – аспирант факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва;
Олейникова Н. А. – аспирант факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва;
Мальков П. Г. – д.м.н., профессор кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва; **Данилова Н. В.** – к.м.н., ассистент кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва; **Попов П. В.** – аспирант факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва; Автор, ответственный за переписку – Харлова Ольга Андреевна (olga.arsenleva@gmail.com), Москва, 119192, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1.

Литература:

1. Konishi F, B.C. Morson B. C. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. *J Clin Pathol* 1982; 35(8): 830-41.
2. Muto T, Bussey H. J., B.C. Morson B. C. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36(6): 2251-70.
3. Eide T.J. Risk of colorectal cancer in adenoma-bearing individuals within a defined population. *Int J Cancer* 1986; 38(2): 173-6.
4. Jass J. R. Relation between metaplastic polyp and carcinoma of the colorectum. *The Lancet* 1983; 321(8314-15): 28-30.
5. Jass J.R. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(1):

- 1-8.
6. Schlemper R. J., Riddel R. H., Rato Y. et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47(2): 251-5.
7. Urbanski S.J., Kossakowska A. E., Marcon N., Bruce W. R. Mixed hyperplastic adenomatous polyps--an underdiagnosed entity. Report of a case of adenocarcinoma arising within a mixed hyperplastic adenomatous polyp. *Am J Surg Pathol* 1984; 8(7): 551-6.
8. Torlakovic E., Skovlund E., Snover D. C., Torlakovic G., Nesland J. M. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(1): 65-81.
9. Goldstein N. S., Bhanot P., Odish E., Hunter S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 2003; 119(6): 778-96.
10. Snover D. C., Ahnen D. J., Burt R. W., Odze R. D. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bozman F. T., Carneiro F., Hruban R. H., Theise N. D., editors. *WHO classification of tumors. Pathology and genetics. Tumors of the digestive system*. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2010: 160-5.
11. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(Suppl 6): S3-43.
12. Rex D. K., Ahnen D. J., Baron J. A. et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(9): 1315-29.
13. Salaria S. N., Streppel M. M., Lee L. A., Iacobuzio-Donahue C. A., Montgomery E. A. Sessile serrated adenomas: high-risk lesions? *Hum Pathol* 2012; 43(11): 1808-14.
14. Kawasaki K., Kurahara K., Yanai S. et al. Colonoscopic features and malignant potential of sessile serrated adenomas: comparison with other serrated lesions and conventional adenomas. *Colorectal Dis* 2016; 18(8): 795-802.
15. East J. E., Saunders B. P., Jass J. R. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(1): 25-46.
16. Rondagh E. J., Bouwens M. W., Riedl R. G. et al. Endoscopic appearance of proximal colorectal neoplasms and potential implications for colonoscopy in cancer prevention. *Gastrointest Endosc* 2012; 75(6): 1218-25.
17. Buda A., de Bona M., Dotti I. et al. Prevalence of different subtypes of serrated polyps and risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk population undergoing first-time colonoscopy. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3: e6.
18. Carr N. J., Mahajan H., Tan K. L., Hawkins N. J., Ward R. L. Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *J Clin Pathol* 2009; 62(6): 516-8.
19. Spring K. J., Zhao Z. Z., Karamatic R. et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006; 131(5): 1400-7.
20. Kim K. M., Lee E. J., Ha S. et al. Molecular features of colorectal hyperplastic polyps and sessile serrated adenoma/polyps from Korea. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(9): 1274-86.
21. Hazewinkel Y., de Wijkerslooth T. R., Stoop E. M. et al. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy* 2014; 46(3): 219-24.
22. Lash R. H., Genta R. M., Schuler C. M. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *J Clin Pathol* 2010; 63(8): 681-6.