

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

Обоснование дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с эндометриальными полипами различных морфологических типов

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

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

The rationale for a differentiated approach to the tactics of management of patients with endometrial polyps various morphological types

Резюме

Цель работы - обосновать дифференцированный подход к тактике ведения пациенток с эндометриальными полипами различных морфологических типов. Разработан дифференцированный подход к лечению женщин с эндометриальными полипами, базирующийся на результатах анализа клинических, гистологических и иммуногистохимических особенностей эндометриальных полипов различных морфологических типов. При функциональных эндометриальных полипах рекомендовано исследование эндометрия на наличие вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска (ПЦР), при выявлении последних – противовирусная, иммуномодулирующая терапия, а также комплексное лечение коморбидного хронического эндометрита с использованием лекарственных препаратов и физиолечения с антифибротическим эффектом. При гиперпластических эндометриальных полипах целесообразно исследование микробиома эндометрия, в том числе, на наличие вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска, комплексная терапия хронического эндометрита, включающая назначение препаратов с антибактериальной и противовирусной активностью с учётом выделенных микроорганизмов; назначение гормональных препаратов с антипролиферативным действием с учётом коморбидных хронических соматических заболеваний. При верификации аденомиоматозных и смешанных эндометриальных полипов после полипэктомии не требуется проведения каких-либо дополнительных обследований и адьювантной терапии.

Ключевые слова: эндометриальные полипы, дифференцированный подход к терапии

Summary

The aim of the work is to justify a differentiated approach to the tactics of management of patients with endometrial polyps of different morphological types. A differentiated approach to the treatment of women with endometrial polyps based on the results of the analysis of clinical histological and immunohistochemical characteristics of endometrial polyps of different morphological types was developed. In functional endometrial polyps, it is recommended to study the endometrium for the presence of human papillomavirus of high carcinogenic risk (PCR), in the detection of the latter – antiviral, immunomodulatory therapy, as well as complex treatment of comorbid chronic endometritis with the use of drugs and physiotherapy with antifibrotic effect. In hyperplastic endometrial polyps, it is advisable to study the microbiome of the endometrium, including the presence of human papilloma viruses of high carcinogenic risk, complex therapy of chronic endometritis, including the appointment of drugs with antibacterial and antiviral activity, taking into account the isolated microorganisms; the appointment of hormonal drugs with antiproliferative effect, taking into account comorbid chronic somatic diseases. During verification of adenomyomatosis and mixed endometrial polyps after polypectomy the additional examination and adjuvant therapy are not required.

Key words: endometrial polyps, differentiated approach to therapy

Введение

Эндометриальными полипами принято считать образования, возвышающиеся над поверхностью слизистой оболочки матки, имеющие сосудистую ножку и характе-

ризующиеся локализованной моноклональной пролиферацией стромальных элементов эндометрия с неопухольным железистым компонентом [1,2].

По современным представлениям [3], эндометриальные полипы относятся к опухолеподобным образованиям, а в структуре МКБ-10 эти образования расположены в XIV классе «Болезни мочеполовой системы» и отнесены к рубрике «Невоспалительные болезни женских половых органов» с кодированием диагноза N84.0.

В соответствии с положениями классификации ВОЗ (2014) [3], в современных руководствах [4,5] выделяется 5 основных морфологических типов эндометриальных полипов: гиперпластические, атрофические, функциональные, смешанные и аденомиоматозные.

Эндометриальные полипы занимают существенное место в структуре внутриматочной патологии. На нашем материале [6,7], по данным анализа гистологических заключений, частота встречаемости эндометриальных полипов в структуре общей гинекологической патологии составляет 32,8%, а в структуре внутриматочной патологии – 58,8%. Важное значение имеет не только высокая частота встречаемости эндометриальных полипов, но и те нарушения репродуктивного здоровья, к которым эндометриальные полипы приводят: аномальные маточные кровотечения, бесплодие, хроническая тазовая боль, а также необходимость внутриматочных манипуляций, способствующих травматизации эндометрия. Кроме того, литературные данные свидетельствуют о высокой частоте рецидивирования эндометриальных полипов – 13,3-21,5% [8,9]. Возможно, это связано с тем, что только полипэктомия не может устранить факторы, способствующие возникновению эндометриальных полипов.

Большая частота встречаемости и рецидивирования эндометриальных полипов обуславливает необходимость реализации индивидуального подхода к тактике ведения пациенток с учётом клинико-anamnestических данных, результатов гистологического исследования эндометриальных полипов (определение морфологического типа эндометриальных полипов) и окружающего эндометрия, а также иммуногистохимического изучения эндометриальных полипов (уровня p16INK4a, Ki67).

Цель исследования – обосновать дифференцированный подход к тактике ведения пациенток с эндометриальными полипами различных морфологических типов.

Диагностика эндометриальных полипов не относится к числу сложных медицинских задач при соблюдении системы правил выполнения в определённой последовательности действий, обеспечивающих постановку диагноза: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, объективное и гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопия, полипэктомия, гистологическое исследование полученного материала, постановка диагноза эндометриального полипа с учётом современных международных классификаций. Морфологическое заключение о структурных и иммуногистохимических особенностях эндометриальных полипов должно быть основой дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток.

Основные морфологические типы эндометриальных полипов подробно описаны нами ранее [6,7]. Так, функциональные эндометриальные полипы, как и эндо-

метрий вокруг них, по строению, в основном, соответствуют фазе менструального цикла, в которую осуществляется забор материала – пролиферации либо секреции: пролиферативный вариант и секреторный вариант функционального эндометриального полипа. При этом железы в функциональном полипе в отличие от нормальных желез имеют хаотичное распределение и теряют ориентацию к поверхностному эпителию, располагаясь иногда в виде прожилок листа. Строма либо плотная, либо слегка отёчная и прецидуально трансформированная. При наличии секреторных изменений железы в эндометриальном полипе зачастую менее развиты, чем в окружающем эндометрии. Пролиферативный вариант функционального эндометриального полипа мы выявили у 66,1% пациенток репродуктивного возраста, секреторный – у 33,9%. При этом установлено, что у женщин в возрасте менопаузального перехода регистрируется только пролиферативный вариант эндометриального полипа функционального типа.

Наши исследования показали, что у женщин с функциональными эндометриальными полипами высока частота инфекционно-воспалительных заболеваний шейки матки и влагалища в анамнезе. Так, у каждой третьей пациентки выявляется хронический цервицит, нередко ассоциированный с вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска, у 15,4% - нарушения микробиоценоза влагалища. У каждой пятой пациентки в структуре функциональных полипов регистрируется экспрессия онкопротеина p16INK4a. Вышеизложенное диктует целесообразность, во-первых, определения экспрессии онкопротеина p16INK4a при функциональных эндометриальных полипах, а во-вторых, исследования тканевого образца на присутствие вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска либо определение вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска в аспирате из полости матки путём проведения полимеразной цепной реакции.

Железы в образцах атрофических эндометриальных полипов немногочисленные, с расширенными, иногда кистовидно трансформированными просветами, выстланы низким кубическим либо уплощённым индифферентным эпителием с очаговой муцинозной или серозной папиллярной метаплазией. Для эндометриальных полипов этого морфологического типа характерна грубая фиброзная строма, богатая коллагеновыми волокнами и занимающая большую часть образования. Стромальные клетки изредка очагово децидуализированы. Эндометрий, окружающий полип, выглядит индифферентным (покоящимся), слизистая оболочка матки истончена, эпителиоциты без митозов, строма атрофична. Зачастую (73,1%) в окружающем эндометрии регистрируются диффузно расположенные и сгруппированные немногочисленные плазматические и другие структурные изменения, характерные для хронического эндометрита низкой степени выраженности и активности либо вне обострения с выраженным фиброзным компонентом.

У пациенток с атрофическими эндометриальными полипами обращает на себя внимание высокая частота

искусственных хирургических абортов в анамнезе, сопровождающихся травматизацией эндометрия, а также хронического эндометрита у 42,3% больных. Кроме того, у каждой пятой женщины регистрируются инфекционно-воспалительные заболевания нижнего отдела половых трактов. Не удивительно, что у 73,1% пациенток с атрофическими эндометриальными полипами и в самом полипе, и в окружающем полип эндометрии определяется хронический эндометрит с выраженным фиброзным компонентом, слабоактивный или неактивный.

При атрофических эндометриальных полипах обнаруживаются статистически значимо более низкие показатели иммуногистохимических маркеров ER, PR, Ki67 и Bcl2 в glanduloцитах желёз и строме по сравнению с функциональными эндометриальными полипами пролиферативного варианта, а метки p16INK4a не зарегистрированы вовсе.

Вышеизложенное обуславливает необходимость после выполнения полипэктомии у женщин с эндометриальными полипами атрофического типа проведения комплексного лечения хронического эндометрита с использованием препаратов и физиотерапевтических воздействий, уменьшающих процессы фиброобразования.

Материалы и методы

При гистологическом исследовании гиперпластических эндометриальных полипов выявляли иррегулярные пролиферирующие железы различного размера и формы, выстланные эпителиоцитами пролиферативного типа с наличием митотической активности с псевдостратифицированными ядрами. Эти эндометриальные полипы характеризуются умеренным или низким количеством стромы между железистыми ацинусами, а иногда выглядят «плотно упакованными», когда имеет место сближение железистых ацинусов с очень тесным их расположением и многоядностью эпителия. Такие структурные изменения напоминают беспорядочный пролиферативный железистый паттерн при гиперплазии эндометрия без атипии. При этом в окружающей эндометриальной полип ткани регистрируется пролиферативный (48,4%), атрофический (41,9%), реже секреторный (9,7%) эндометрий, часто (64,5%) с явлениями хронического воспалительного процесса умеренной (35,5%) либо низкой (64,5%) степени выраженности. Активность хронического эндометрита при этом также либо низкая (80,6%), либо умеренная (19,4%).

Результаты и обсуждение

Результаты наших исследований показали, что для пациенток с гиперпластическими эндометриальными полипами характерна высокая частота коморбидной хронической соматической патологии и табакокурения у каждой четвертой женщины. Кроме того, у 25,8% этих пациенток отмечен хронический эндометрит в анамнезе, а у каждой четвертой – инфекционно-воспалительные заболевания влагалища и шейки матки, в том числе, папилломавирусная инфекция. У каждой второй пациентки в гиперпластическом эндометриальном полипе и у 64,5% в эндометрии, окружающем полип, регистрируются яв-

ления активного хронического эндометрита различной степени выраженности.

При иммуногистохимическом исследовании гиперпластических эндометриальных полипов отмечаются статистически значимо более высокие уровни экспрессии ER и Ki67, чем в функциональных эндометриальных полипах при пролиферативном варианте. У каждой четвертой пациентки с гиперпластическими эндометриальными полипами имеется экспрессия онкопротеина p16INK4a в полипе, причём в возрасте менопаузального перехода – в три раза выше, чем в функциональных полипах ($p=0,01$), а в постменопаузе – в пять раз выше ($p=0,001$).

Высокий пролиферативный потенциал glanduloцитов желёз и клеток стромы гиперпластических эндометриальных полипов диктует необходимость назначения пациенткам с этими полипами гормональных препаратов с антипролиферативным действием, а регистрация значительного уровня экспрессии p16INK4a – обследования на наличие вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска.

При гистологическом исследовании образцов эндометриальных полипов аденомиоматозного типа отличительной чертой явилось наличие на фоне железистых структур и богатой клетками цитогенной эндометриальной стромы определённого количества гладких миоцитов. В окружающей эндометриальной полип ткани регистрируется эндометрий пролиферативного либо атрофического типов, но чаще (66,7%) нефункционирующий (индифферентный) эндометрий без признаков воспаления.

При микроскопическом исследовании образцов слизистой оболочки матки при смешанных эндометриальных полипах полипозные формирования содержат железы, выстланные как эндометриальным эпителием, так и эпителием эндоцервикального типа, которые обычно окружены фиброзной стромой. В окружающей эндометрии часто (80,0%) регистрируются проявления реактивного неактивного воспаления: при отсутствии плазмоцитов обнаруживаются немногочисленные диффузно расположенные нейтрофильные гранулоциты, редкие лимфоциты, малочисленные мелкие скопления фибробластов.

При аденомиоматозных и смешанных эндометриальных полипах до их обнаружения заболеваний органов репродуктивной системы не отмечается. Особенностей в экспрессии ER, PR, Ki67, Bcl2 и p16INK4a не выявляется.

Заключение

Обобщая результаты морфологического исследования эндометриальных полипов и окружающего их эндометрия, а также иммуногистохимического изучения эндометриальных полипов, полагаем, что дифференцированный подход к тактике ведения пациенток с эндометриальными полипами различных морфологических типов заключается в следующем.

1. При функциональных эндометриальных полипах – исследование эндометрия на наличие вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска (ПЦР), при выявлении последних – противовирусная, иммуномодулирующая терапия.

2. При атрофических эндометриальных полипах – комплексная терапия коморбидного хронического эндометрита с использованием лекарственных препаратов и физиолечения с антифибротическим эффектом.

3. При гиперпластических эндометриальных полипах – исследование микробиома эндометрия, в том числе, на наличие вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска, комплексная терапия хронического эндометрита, включающая назначение препаратов с антибактериальной и противовирусной активностью с учётом выделенных микроорганизмов; назначение гормональных препаратов с антипролиферативным действием с учётом коморбидных хронических соматических заболеваний.

4. При верификации аденомиотозных и смешанных эндометриальных полипов после полипэктомии не требуется проведения каких-либо дополнительных об-

следований и адьювантной терапии. ■

Воропаева Е.Е., д.м.н., доцент, профессор кафедры Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск. **Рогозина А.А.**, аспирант 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. **Казачков Е.Л.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой Патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск. **Воропаев Д.Д.**, студент 305 гр. лечебного факультета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск. Автор, ответственный за переписку — Рогозина Александра Александровна, тел. +7 (908) 581-05-33, e-mail: rogalik84@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, неоангиогенезе, 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., Carcanglu 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. Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Рогозина А.А. Клинико-морфологическая характеристика эндометриальных полипов различных морфологических типов. *Уральский мед. журнал* 2019; 173 (5): 81-86.
7. Воропаева Е.Е., Рогозина А.А., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Клинические, гистологические и иммуногистохимические особенности эндометриальных полипов различных морфологических типов. *Южно-Уральский медицинский журнал* 2019; 1: 14-20.
8. Paradisi R., Rossi S., Scifo M.C., Dall'O' F., Battaglia C., Venturoli S. *Recurrence of endometrial polyps*. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014; 78 (1): 26-32.
9. Yang J.-H. Chen C.-D., Chen S.-U., Yang Y.-S., Chen M.-J. *Factors influencing the recurrence potential of benign endometrial polyps after hysteroscopic polypectomy*. *PLoS One* 2015; 10 (12): e0144857.