

Глава

1

Кольпоскопия

Корнелия Л. Тримбл, Линетт Денни

Кольпоскопия выполняется путем осмотра через зеленый фильтр слизистой оболочки шейки матки после нанесения на нее 3% раствора уксусной кислоты. Вначале необходимо определить, можно ли увидеть полностью весь стык между плоским и цилиндрическим эпителием, поскольку в этой зоне развивается большинство процессов, связанных с вирусом папилломы человека. Учитывая, что в диспластических клетках намного выше ядерно-цитоплазматическое соотношение, чем в нормальных зрелых клетках плоского эпителия, они легче теряют воду и становятся непрозрачными (ацетобелые изменения). Хотя ядерно-цитоплазматическое соотношение может повышаться при многих состояниях, включая воспаление, диспластические изменения, как правило, выражены более отчетливо и имеют патогномичный характер неоваскуляризации: пунктуация и мозаика. Если образование плохо визуализируется, на поверхность слизистой оболочки можно нанести йодный раствор Люголя. Под действием йода гликоген окрашивается в черный цвет. В диспластических и злокачественных клетках часто снижено содержание гликогена, поэтому нормальные клетки выглядят более темными. Врач, проводящий кольпоскопию, должен помнить, что при нанесении раствора Люголя в тканях могут появляться артефакты, которые затрудняют интерпретацию изменений при гистологическом исследовании.

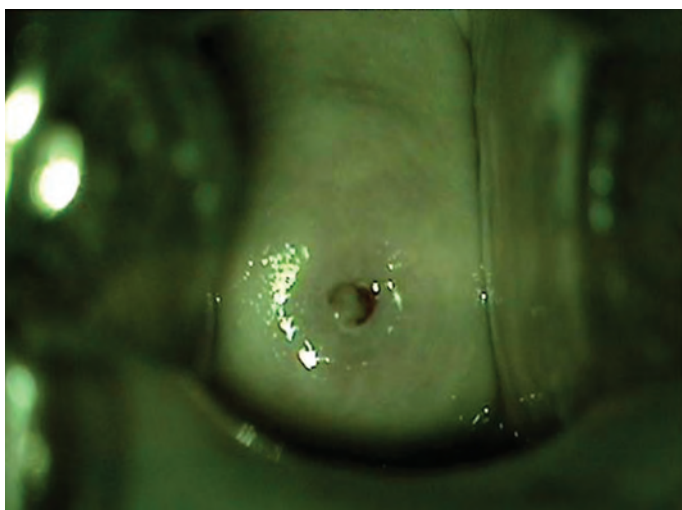


Рис. 1.1. Нормальная шейка матки, внешний вид, зеленый фильтр. Стык между плоским и цилиндрическим эпителием расположен внутри зева шейки матки, и он не визуализируется

Пунктуацией называют картину новообразованных сосудов, которые расположены перпендикулярно к поверхности, и она может быть нежной и грубой. Мозаика представляет собой ветвящиеся новые сосуды. При цервикальной интраэпителиальной неоплазии образуются новые сосуды примерно одинакового размера, в отличие от воспалительных изменений, при которых сосуды извитые, неравномерные и имеют различный калибр.



Рис. 1.2, а. Нормальная шейка матки, без зеленого фильтра. Определяется весь стык между плоским и цилиндрическим эпителием

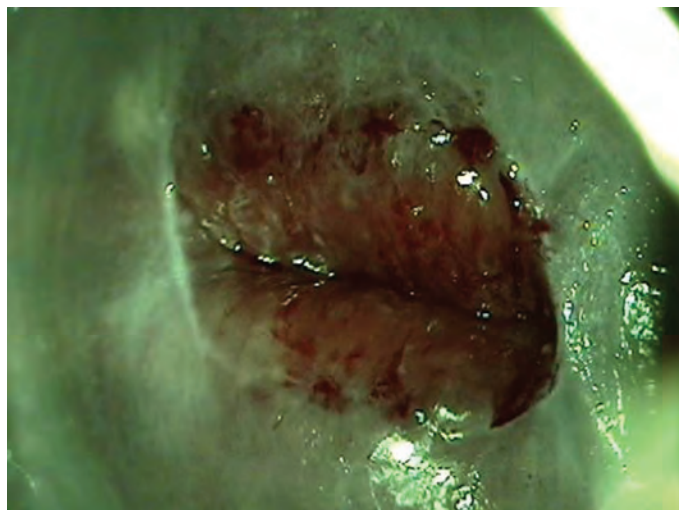


Рис. 1.2, б. Нормальная шейка матки, после нанесения разбавленной уксусной кислоты, зеленый фильтр. Та же шейка матки, что и на рис. 1.2, а, но с зеленым фильтром. Ацетобелые изменения отсутствуют

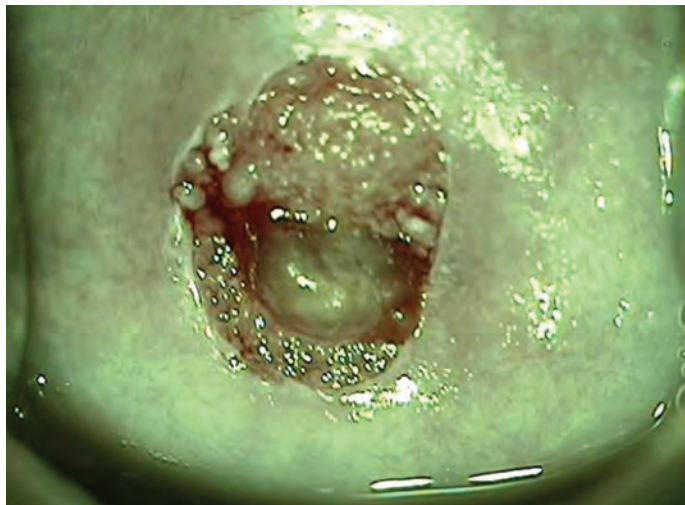


Рис. 1.3. Нормальная шейка матки. Другой пример стыка между плоским и цилиндрическим эпителием, расположенного по окружности

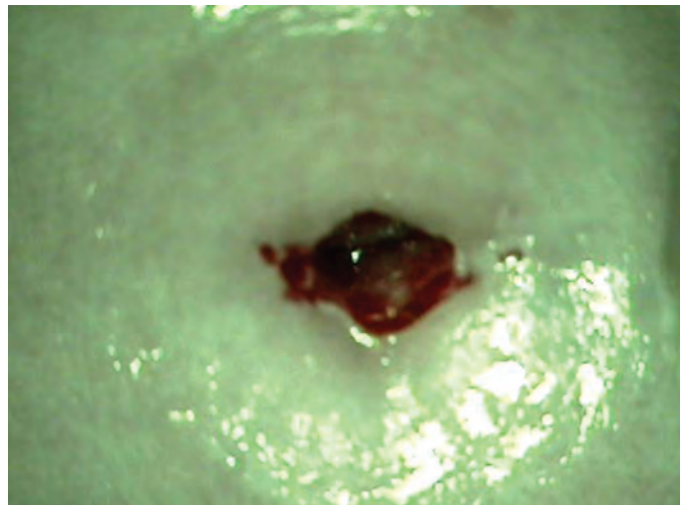


Рис. 1.4. Нормальная шейка матки. Стык между плоским и цилиндрическим эпителием визуализируется по всей окружности, но зона трансформации расположена внутри зева

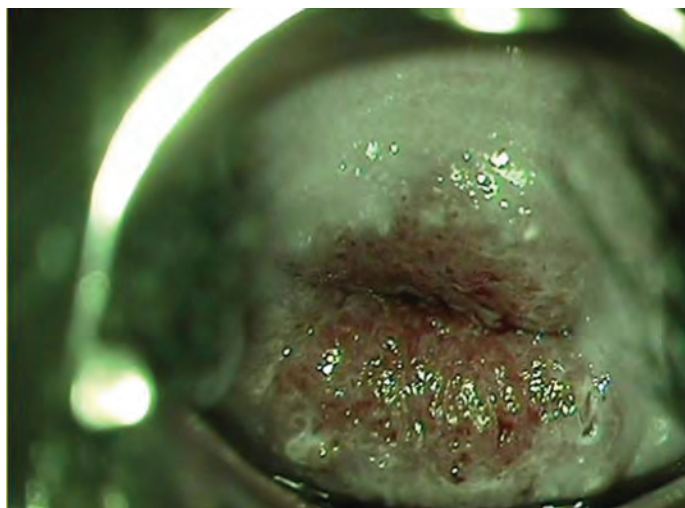


Рис. 1.5. Хронический цервицит и плоскоклеточная метаплазия. Эндцервикальная ткань в зоне трансформации немного рыхлая



Рис. 1.6. Хронический цервицит и плоскоклеточная метаплазия. Ацетобелый эпителий нечетко ограничен с неравномерной васкуляризацией



Рис. 1.7. Хронический цервицит и плоскоклеточная метаплазия. Ацетобелые участки в зоне стыка между плоским и цилиндрическим эпителием от 7 до 10 ч с пунктуацией; они представляют собой участки метаплазии, окружающие открытые железы. Ацетобелый эпителий от 1 до 3 ч напоминает булыжную мостовую и больше соответствует плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям низкой степени (LSIL)

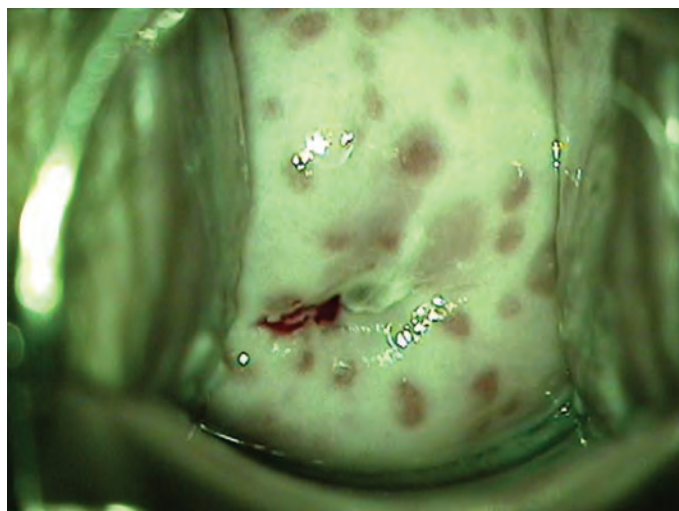


Рис. 1.8. Хронический цервицит и плоскоклеточная метаплазия. Такая картина петехий называется симптомом «клубничной шейки». Она может наблюдаться при инфекционном и неинфекционном цервиците

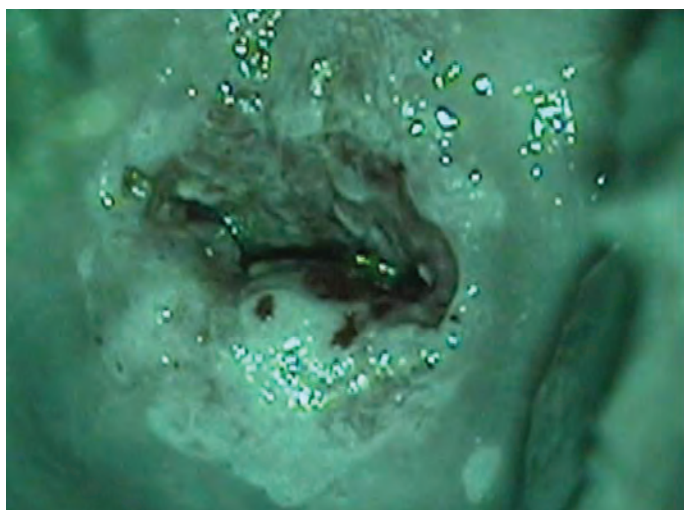


Рис. 1.9. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL). Хорошо отграниченный ацетобелый эпителий расположен сзади, от 4 до 8 ч; визуализируется верхняя граница изменений

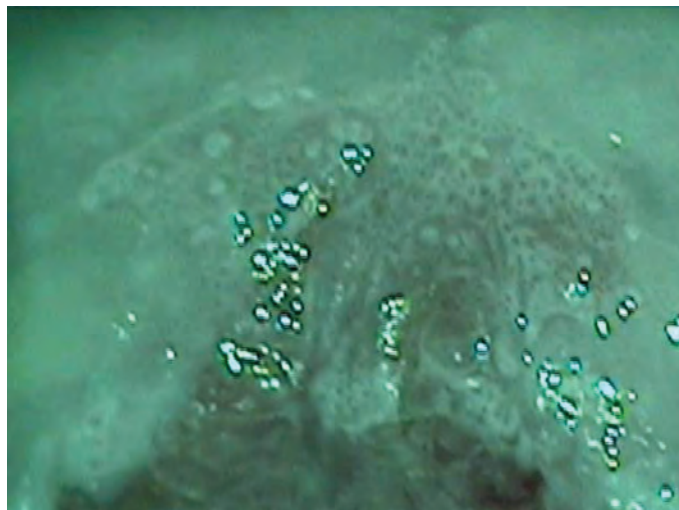


Рис. 1.10. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL). Больше увеличение шейки матки, представленной на рис. 1.9. Определяются передний стык между плоским и цилиндрическим эпителием, хронический цервицит и плоскоклеточная метаплазия вокруг открытых желез

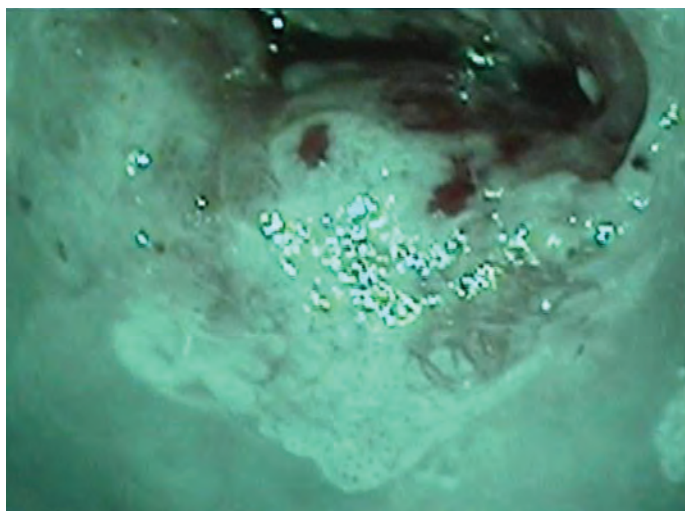


Рис. 1.11. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL). На данном изображении представлен задний стык между плоским и цилиндрическим эпителием, показанный на рис. 1.9. От 5 до 7 ч расположен ацетобелый эпителий с нежной мозаикой. Для визуализации доступна верхняя граница изменений

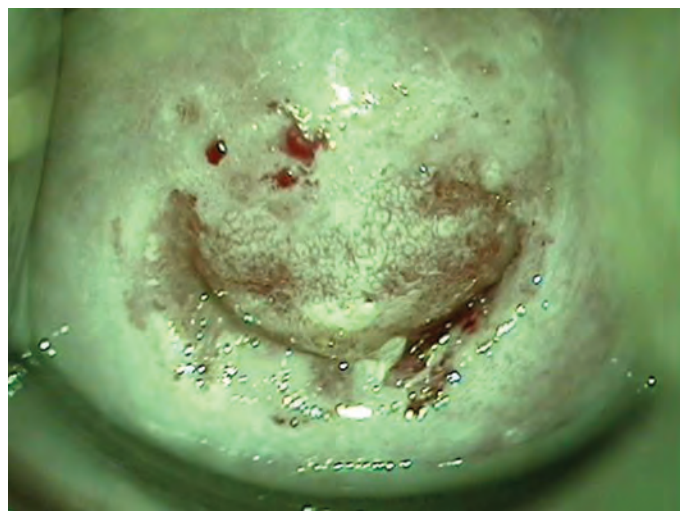


Рис. 1.12. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени. Яркий пример нежной мозаики, расположенной от 10 до 2 ч

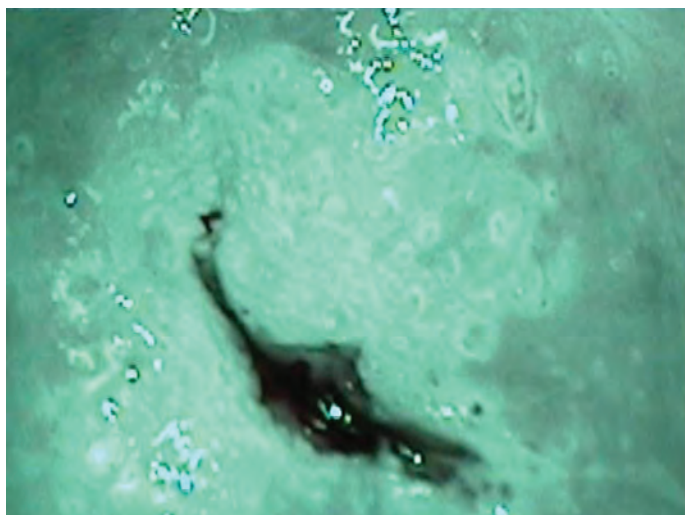


Рис. 1.13. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) на фоне хронического цервицита и плоскоклеточной метаплазии. Сзади расположен ацетобелый эпителий с расплывчатыми краями, более четко отграниченный и с нежной мозаикой от 9 до 1 ч

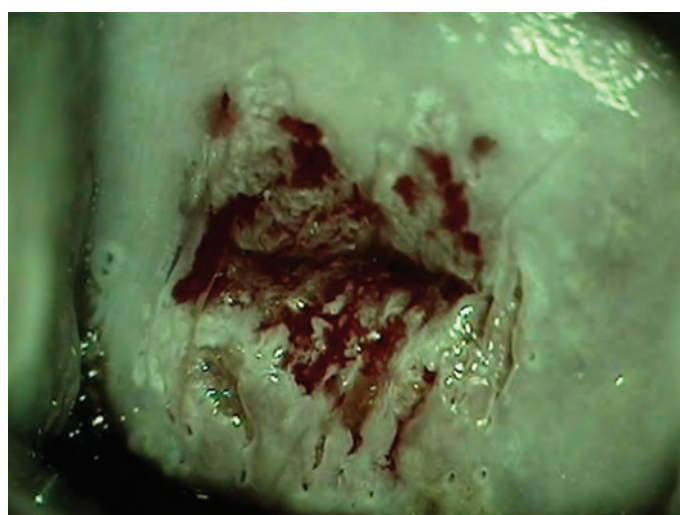


Рис. 1.14. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL). Эктропион рыхлый (цервицит), спереди визуализируется ободок ацетобелого эпителиа с нежной мозаикой, от 10 до 1 ч, и сзади, от 7 до 8 ч

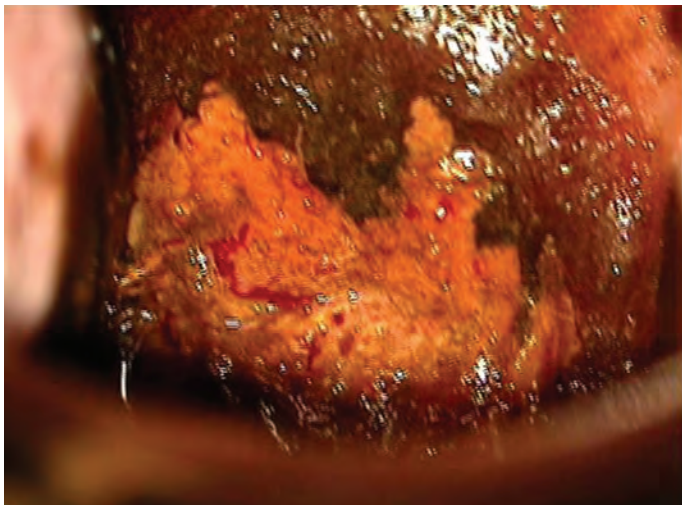


Рис. 1.15. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL), раствор Люголя. На этом изображении показана та же шейка, что и на рис. 1.14. Представлена передняя часть стыка между плоским и цилиндрическим эпителием. Легко идентифицируются отдельные края поражения

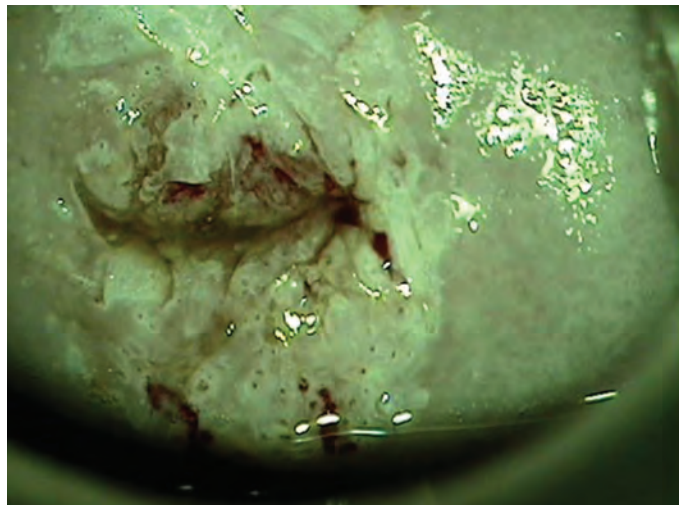


Рис. 1.16. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) на фоне хронического цервицита и плоскоклеточной метаплазии. Сзади ацетобелый эпителий практически прозрачный. Хорошо определяются открытые железы. Спереди, почти за кадром, расположен резко отграниченный ацетобелый эпителий с нежной мозаикой

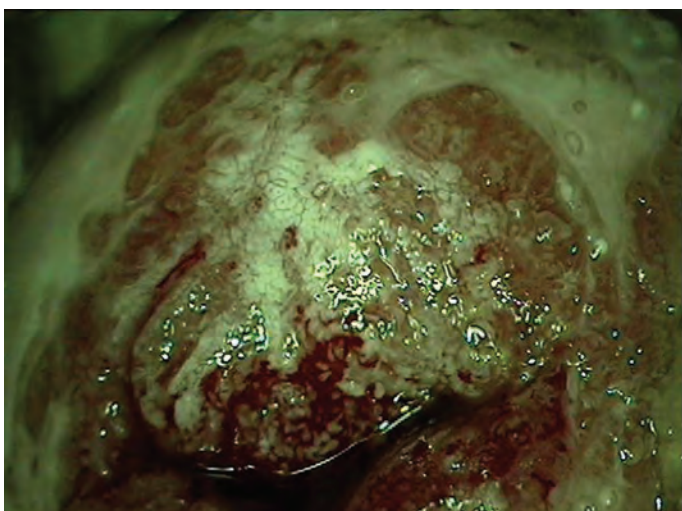


Рис. 1.17. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL). На стыке плоского и цилиндрического эпителия определяется хорошо отграниченный плотный ацетобелый эпителий с нежной мозаикой

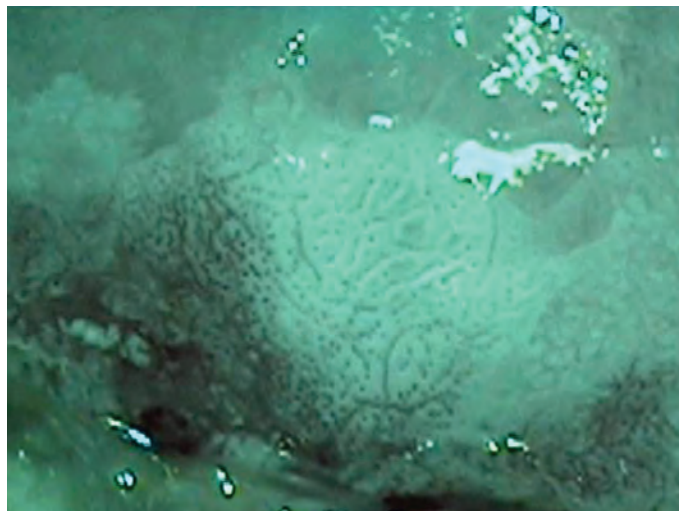


Рис. 1.18. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL). Четко определяется ацетобелый эпителий со слегка различной мозаикой

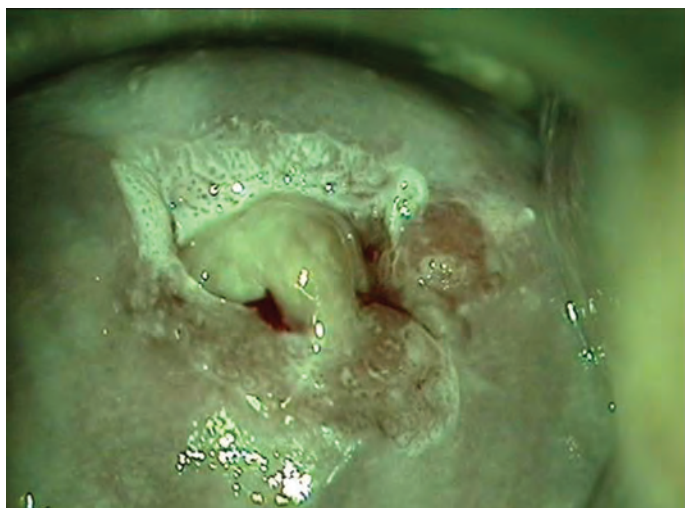


Рис. 1.19. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL). Изменения локализируются от 10 до 2 ч. Более прозрачная зона от 4 до 9 ч, вероятно, соответствует LSIL

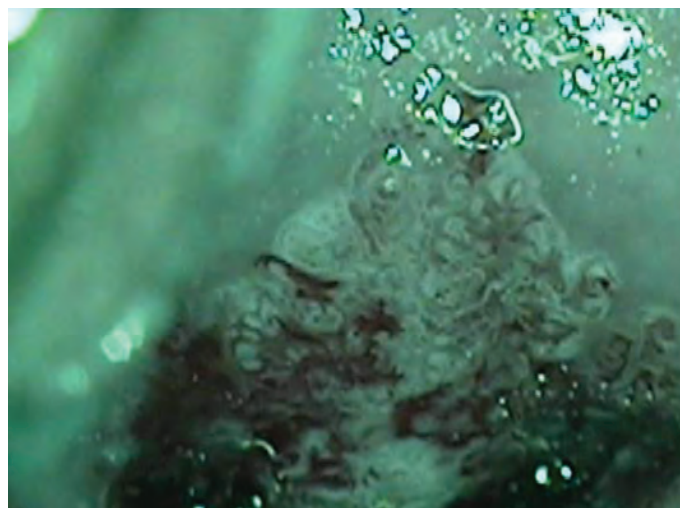


Рис. 1.20. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL). Резко отграниченный ацетобелый эпителий с грубой мозаикой

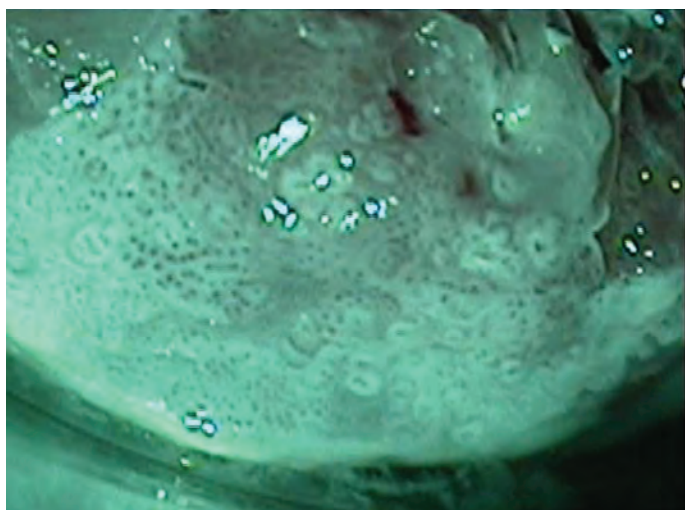


Рис. 1.21. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL). Изменения локализируются сзади и распространяются от стыка между плоским и цилиндрическим эпителием к влагалищной порции шейки матки



Рис. 1.22. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL). Определяется плотный ацетобелый эпителий с грубой пунктуацией

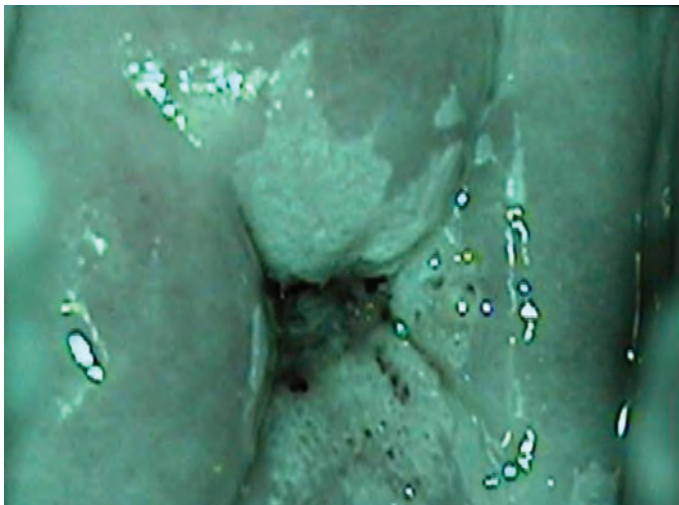


Рис. 1.23. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL). Изменения локализируются по окружности и имеют многофokusный характер

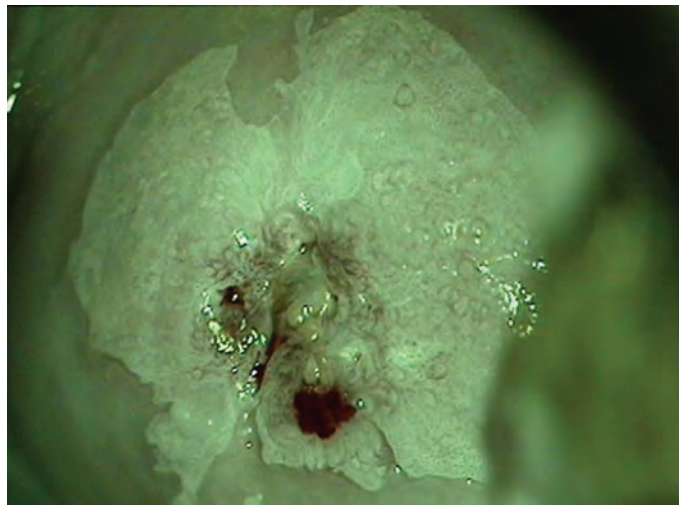


Рис. 1.24. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL). Это поражение четко отграничено, с хорошо определяемой нежной мозаикой, расположенной по окружности

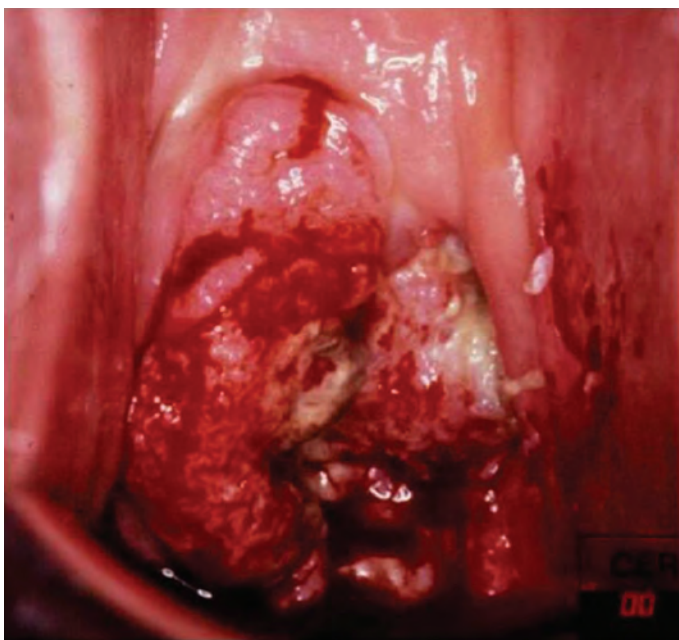


Рис. 1.25. Плоскоклеточный рак. Экзофитное образование, рыхлое, неправильной формы. Сосуды извитые

Глава

2

Нормальная цитология

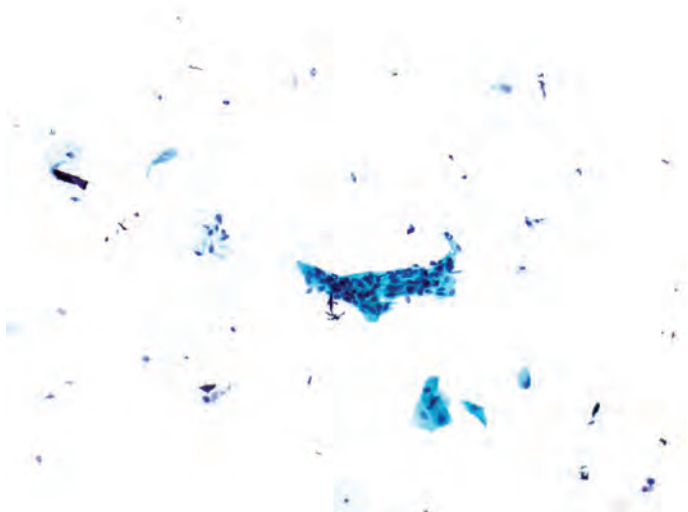


Рис. 2.1. Мазок скудный с небольшим количеством разрозненных клеток и редкими крупными скоплениями (жидкостная цитология; малое увеличение). Для признания мазка неадекватным необходимо оценить скопления под большим увеличением, чтобы убедиться в том, что они неатипичные и не требуют специальной оценки

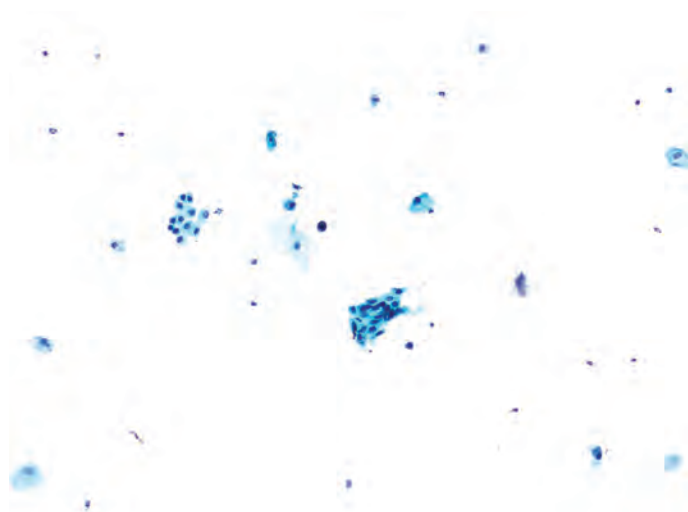


Рис. 2.2. Мазок скудный с редкими скоплениями клеток и разрозненными клетками (жидкостная цитология; малое увеличение). Кроме тщательного исследования скоплений, перед тем как признать мазок неадекватным, необходимо оценить отдельные клетки на предмет изменений в ядре

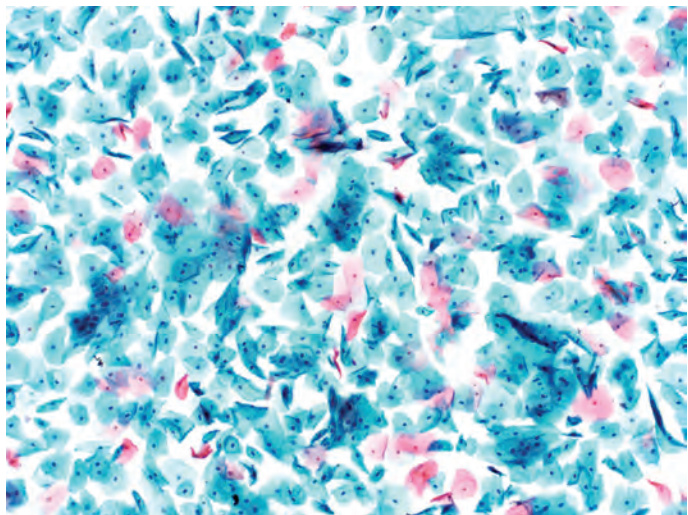


Рис. 2.3. Клетки плоского эпителия в мазке с богатой клеточностью и хорошим окрашиванием (жидкостная цитология; малое увеличение). Это пример хорошо подготовленного мазка методом жидкостной цитологии, на котором определяется «тонкий слой», а не монослой. Мазок отражает качество метода SurePath™

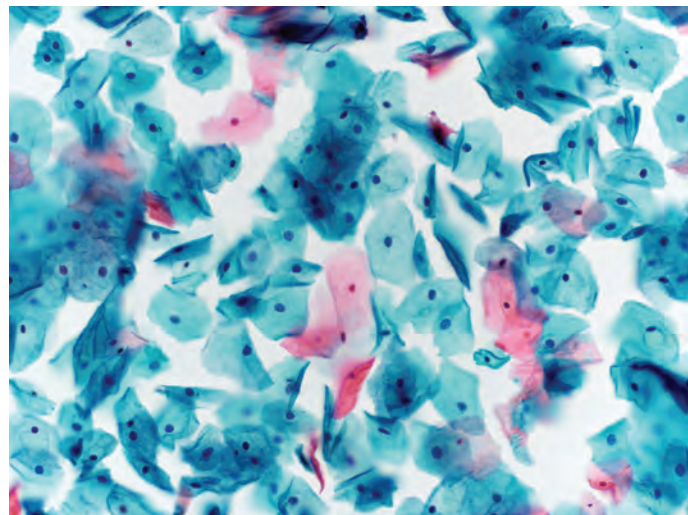


Рис. 2.4. Клетки плоского эпителия в мазке, приготовленном по методу жидкостной цитологии (жидкостная цитология; среднее увеличение). Жидкостная цитология заслуженно получила популярность в США благодаря ровному и достаточно случайному распределению клеток без артефактов воздух-краска, и, как правило, чистому фону

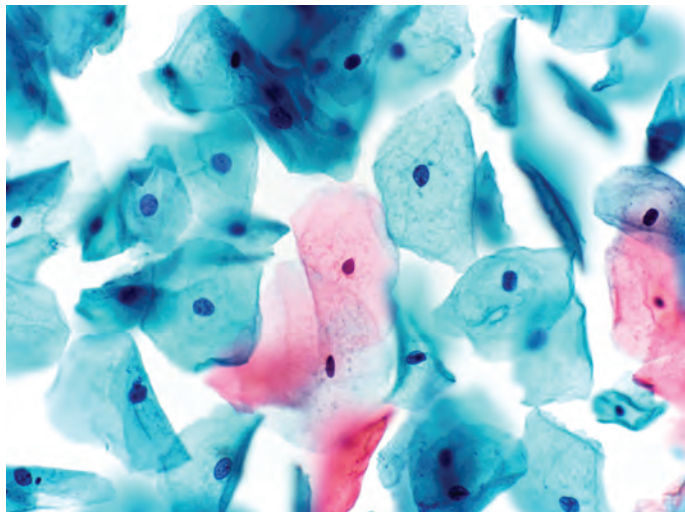


Рис. 2.5. Клетки плоского эпителия в мазке, приготовленном по методу жидкостной цитологии (жидкостная цитология; большое увеличение). При приготовлении мазка по методу SurePath™ четко видны структура ядра и хорошо различимая цитоплазма. Ядра промежуточных клеток являются «внутренним контролем» для всех Пап-мазков, и они всегда должны быть хорошо окрашены для оценки строения хроматина. Ядра поверхностных клеток примерно в 2 раза меньше по размеру, чем ядра промежуточных клеток, и они более гиперхромные, что не является признаком атипии, а просто указывает на максимальное созревание перед тем как клетка вытеснит ядро и погибнет

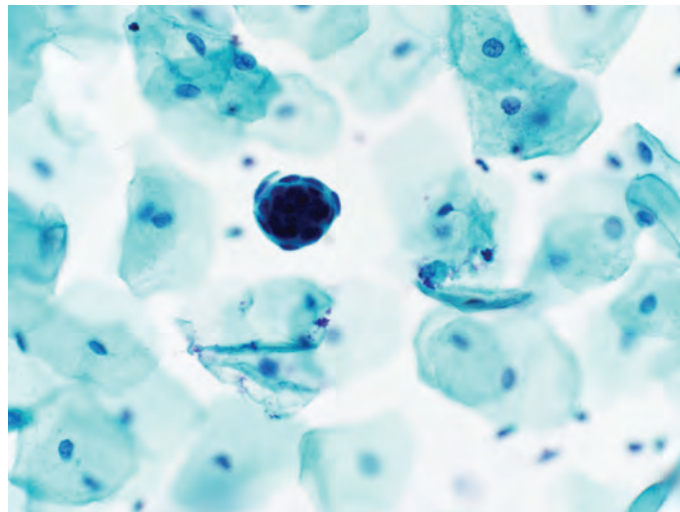


Рис. 2.6. Доброкачественная плоскоклеточная жемчужина (жидкостная цитология; среднее увеличение). При малом увеличении эта структура привлекает внимание. Идентифицировать ее можно при большом увеличении по вытянутым ядрам клеток плоского эпителия, по периферии скопления, в отличие от эндометриальных комплексов, где по периферии располагаются клетки с более округлыми ядрами

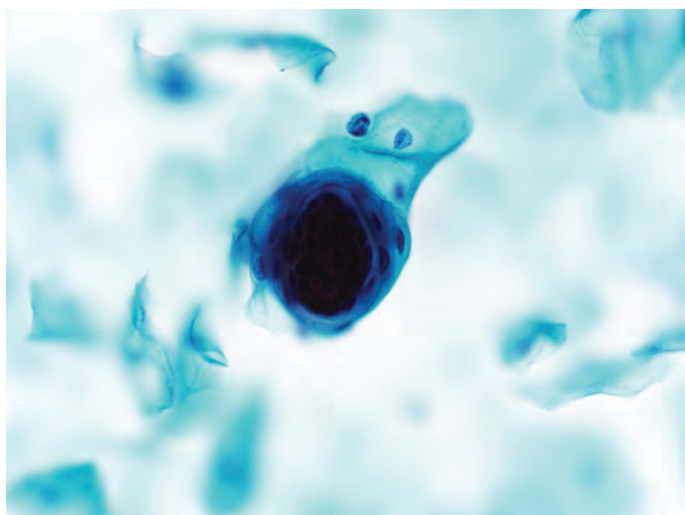


Рис. 2.7. Доброкачественная плоскоклеточная жемчужина (жидкостная цитология; большое увеличение). Всегда сложно сфотографировать эти трехмерные структуры, требующие тщательного изучения для того, чтобы установить их происхождение (из эндометрия или плоского эпителия), а также для исключения ядерной атипии. Небольшие клетки с мелкими ядрами располагаются по периферии жемчужины, а к ней прилегают доброкачественные метаплазированные клетки, что подтверждает ее плоскоклеточное происхождение и указывает на доброкачественный характер

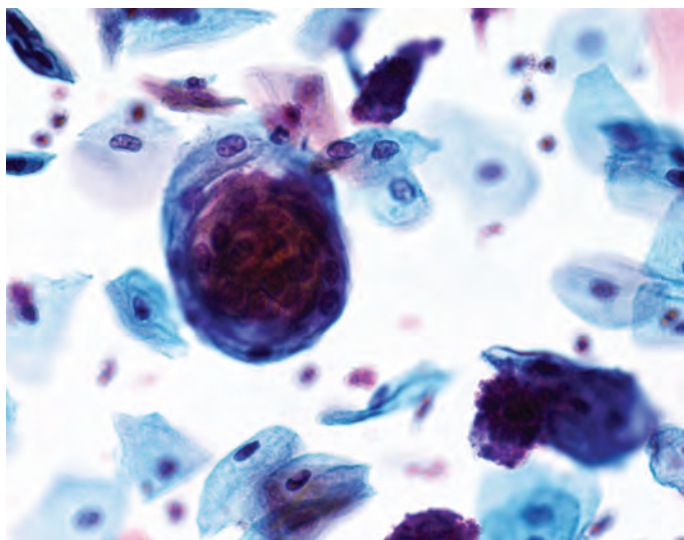


Рис. 2.8. Доброкачественная плоскоклеточная жемчужина (жидкостная цитология; большое увеличение). Большинство жемчужин сложно сфотографировать из-за плотности центральной части. В этой жемчужине большая часть ядер в центре открыта, а по периферии видно наложение уплощенного эпителия. Такое уплотнение клеток с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением отличает их от «венца» эндометрия, где периферические клетки скопления с более высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением

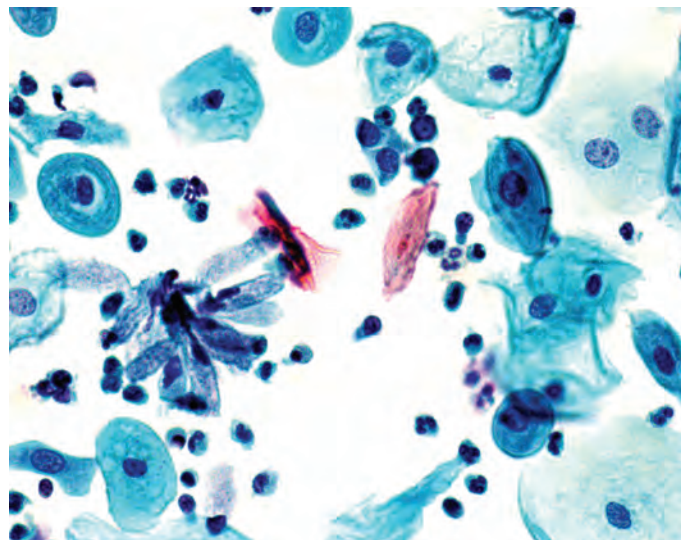
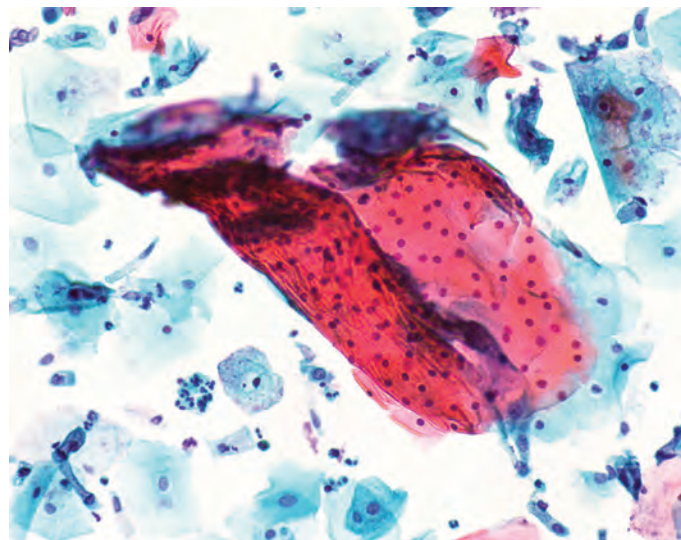


Рис. 2.9. Доброкачественные клетки плоского и железистого эпителия (жидкостная цитология; среднее увеличение). Слева представлена группа клеток эндоцервикса, которые легко распознать благодаря богатой слизи цилиндрической цитоплазме. Многочисленные парабазальные клетки дугой окружают группы эндоцервикальных клеток. Справа можно увидеть созревание клеток плоского эпителия, включая менее зрелые и более зрелые промежуточные клетки

Рис. 2.10. Крупный пласт доброкачественного плоского эпителия (жидкостная цитология; среднее увеличение). Этот крупный пласт доброкачественного эпителия подтверждает слабое разъединение клеток при использовании метода SurePath™. Благодаря оптимальной фиксации и окрашиванию пласт остается прозрачным, что позволяет полностью оценить характеристики ядра и ядерно-цитоплазматическое соотношение



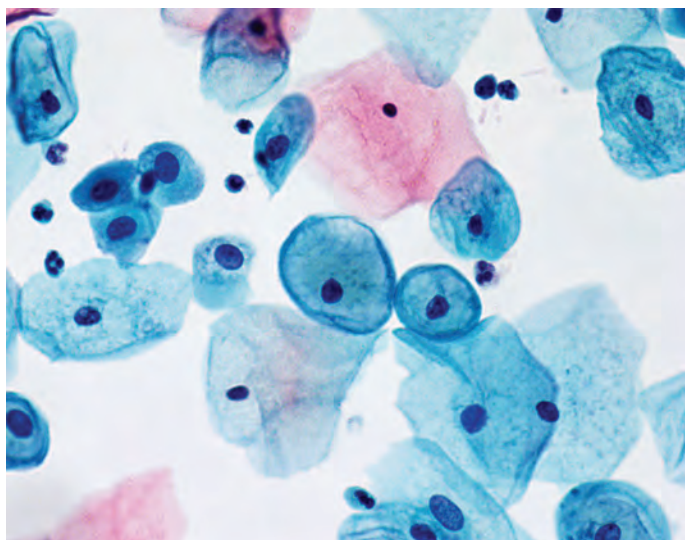


Рис. 2.11. Клетки плоского эпителия разных слоев (жидкостная цитология; большое увеличение). В двух центральных клетках определяются периферические ободки цитоплазмы, которые не следует ошибочно принимать за более выраженное периферическое уплотнение, наблюдаемое в койлоцитах. Эти клетки развиваются под влиянием прогестерона, их называют «ладьевидными» из-за эксцентрического расположения ядра и, как правило, пирамидального очертания цитоплазмы. Небольшие клетки слева по центру имеют темную непрозрачную цитоплазму, более высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, а их ядра крупнее, чем во всех остальных клетках. Это парабазальные клетки. Большинство клеток плоского эпителия, представленных на рисунке, являются промежуточными. Общая картина соответствует второй половине менструального цикла, беременности или приближающейся менопаузе

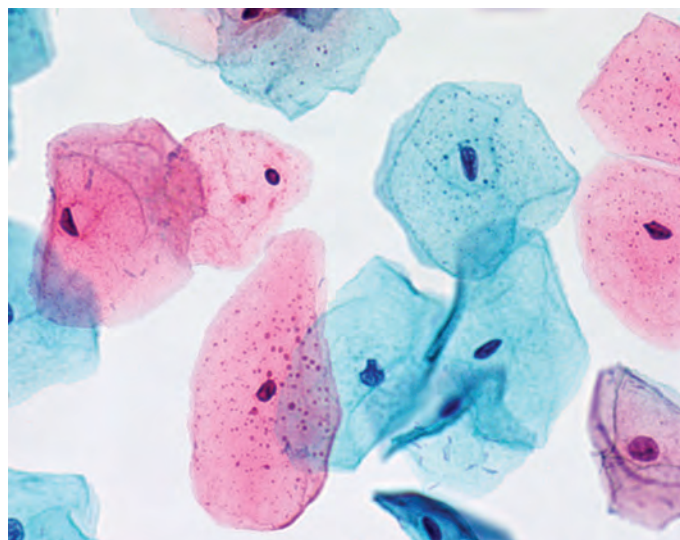


Рис. 2.12. Поверхностные клетки плоского эпителия (жидкостная цитология; большое увеличение). Когда клетки плоского эпителия созревают, в них изменяются ядро и цитоплазма. Ядра становятся меньше по размеру, гиперхромные и теряют способность к делению. Цитоплазма изменяет свой цвет от синего до розового, но это не всегда происходит одновременно с изменениями ядер. Возраст ядра определяет возраст клетки. Гранулы кератогиалина указывают на степень созревания кератина. По этой причине клетки с пикнотическими ядрами и гранулами кератогиалина считаются поверхностными вне зависимости от цвета цитоплазмы

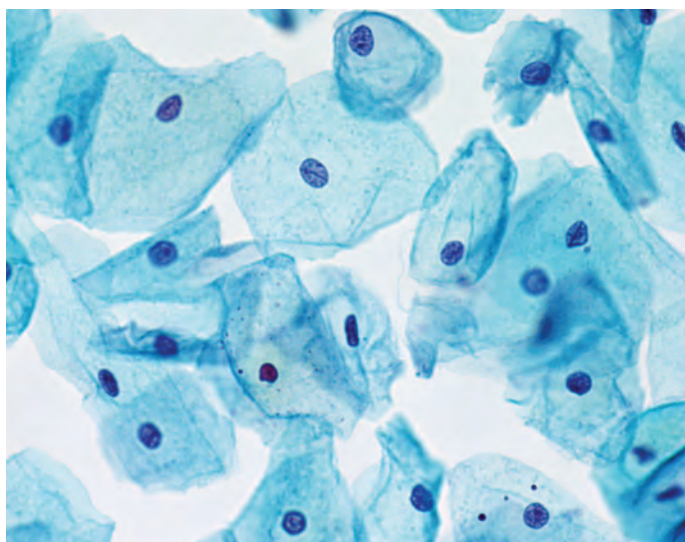


Рис. 2.13. Промежуточные клетки плоского эпителия (жидкостная цитология; большое увеличение). У всех клеток синяя цитоплазма, а у большинства — пузырьковидный (везикулярный) хроматин. В верхней части мазка расположены ладьевидные клетки, которые соответствуют промежуточным клеткам плоского эпителия. Часть клеток имеет пикнотические ядра, что свидетельствует о более высокой зрелости, чем у других менее зрелых клеток плоского эпителия. Если проводить подсчет клеток, их следует относить к поверхностным клеткам

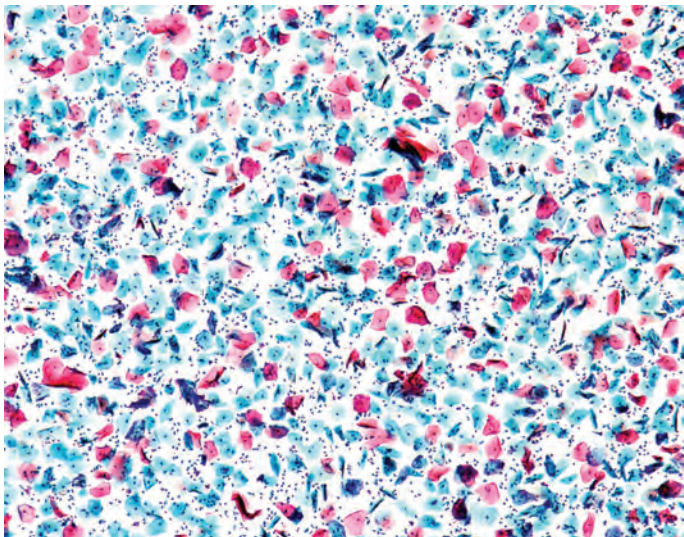


Рис. 2.14. Клетки плоского эпителия разной степени зрелости (жидкостная цитология; малое увеличение). Сочетание промежуточных и поверхностных клеток плоского эпителия является нормальной цитологической картиной для середины менструального цикла

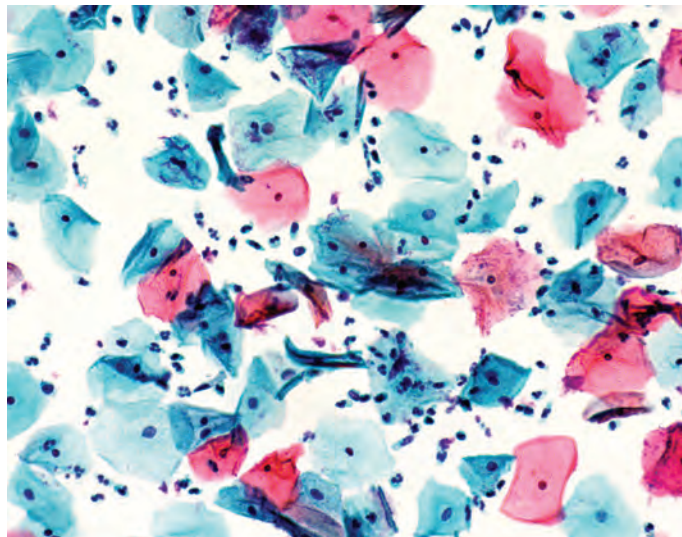


Рис. 2.15. Доброкачественные клетки плоского эпителия (жидкостная цитология; среднее увеличение). Несмотря на наличие элементов воспаления, хорошо видны все клетки плоского эпителия. Наличие нескольких эпителиальных клеток серого цвета свидетельствует об изменениях влагалищной микрофлоры, вторичных к преобладанию кокков

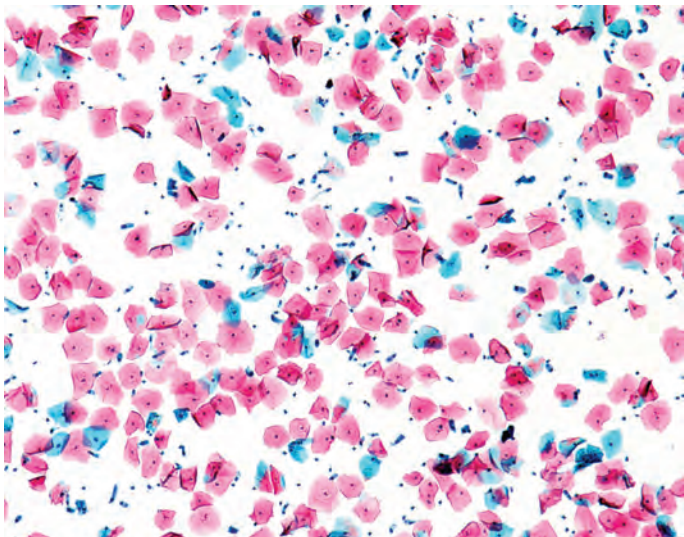


Рис. 2.16. Поверхностные клетки плоского эпителия (жидкостная цитология; малое увеличение). Большинство клеток являются поверхностными клетками плоского эпителия, что свидетельствует о преобладании эстрогенов над прогестероном. Эта картина соответствует первой половине менструального цикла или экзогенному приему эстрогенов

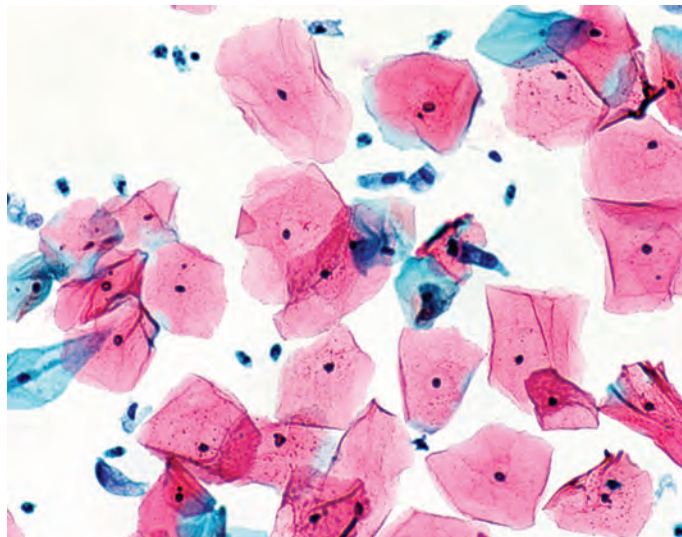


Рис. 2.17. Поверхностные клетки плоского эпителия (жидкостная цитология; среднее увеличение). При большем увеличении изображения на рис. 2.16 определяется зрелость клеток. Признаки воспаления выражены недостаточно, чтобы связать созревание с реакцией на воспаление; скорее, оно вызвано гормональным фактором

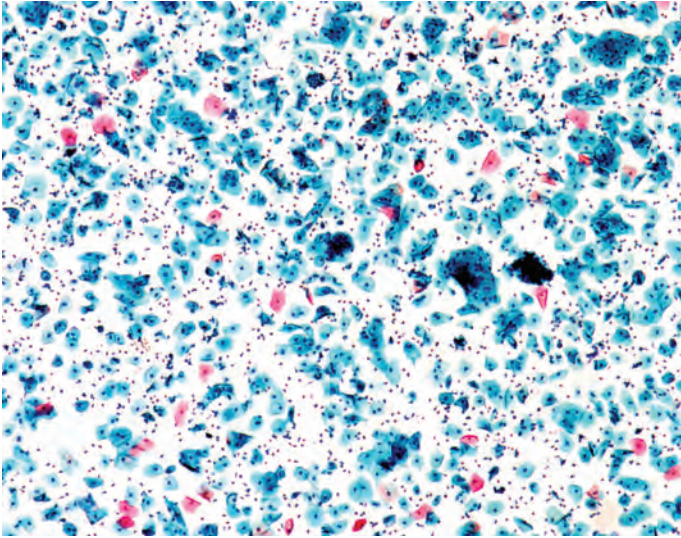


Рис. 2.18. Неполное вызревание клеток плоского эпителия (жидкостная цитология; малое увеличение). Когда большинство клеток являются промежуточными, картина соответствует преимущественному влиянию прогестерона. Это может наблюдаться при беременности, во второй половине менструального цикла, при приеме противозачаточных препаратов или низком уровне эстрогенов при приближающейся менопаузе

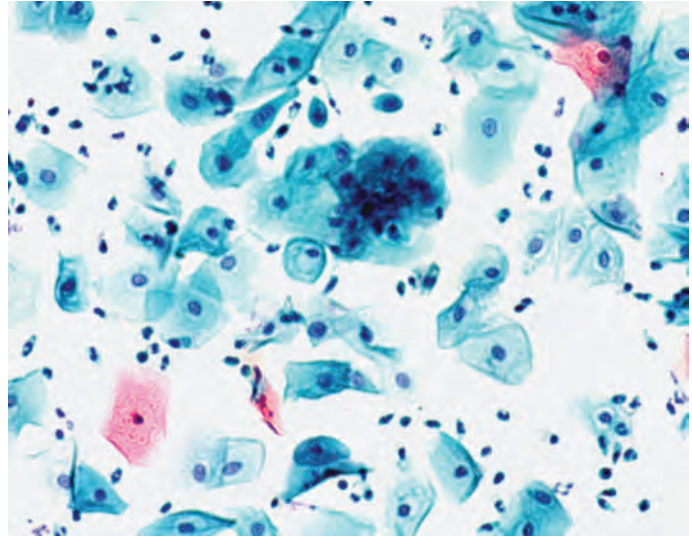


Рис. 2.19. Неполное вызревание клеток плоского эпителия (жидкостная цитология; среднее увеличение). Несмотря на многочисленные нейтрофилы, в основном определяются промежуточные или парабазальные клетки, это свидетельствует о том, что основным фактором вызревания клеток плоского эпителия является гормональный

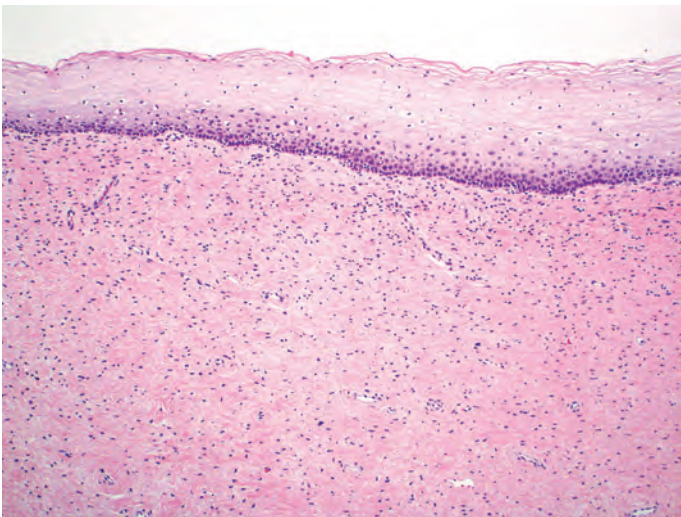


Рис. 2.20. Нормальный плоский эпителий шейки матки (гистерэктомия) (окраска гематоксилином и эозином; среднее увеличение). Обратите внимание на отсутствие желез в строме. Этот материал прицельно взят из эктоцервикса. На этом срезе виден типичный пласт многослойного плоского эпителия шейки матки

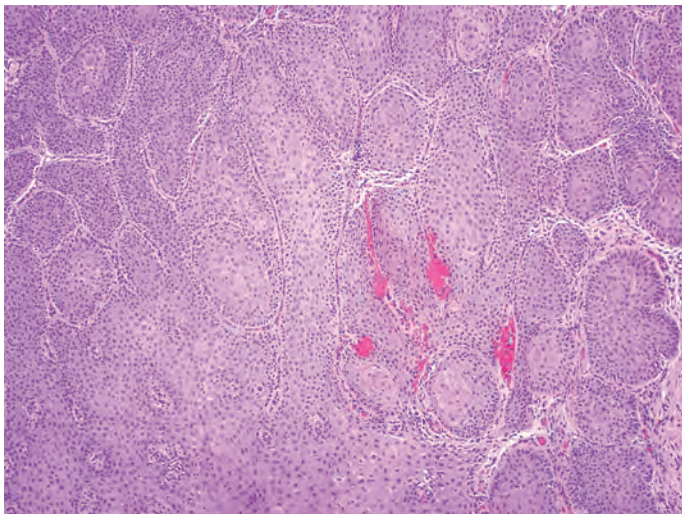


Рис. 2.21. Нормальная шейка матки с выраженной плоскоклеточной метаплазией, с вовлечением эндоцервикальных желез (гистерэктомия) (окраска гематоксилином и эозином; среднее увеличение). При малом увеличении такая картина может напоминать инвазивный плоскоклеточный рак. Однако при большом увеличении определяется касательная ориентация большинства гнезд с закругленными контурами и упорядоченной структурой стромы. Отсутствуют угловатость в форме гнезд, бессистемная структура и десмопластическая строма, которые характерны для рака. Степень дифференцировки плоского эпителия соответствует зрелой, и нет ядерной атипичности. Другие участки (*не представлены на снимке*) окружены частично вовлеченными эндоцервикальными железами. При необходимости проводится иммуногистохимическое исследование, при котором отсутствует характерное диффузное окрашивание, наблюдаемое при поражениях, вызванных вирусом папилломы человека высокого риска

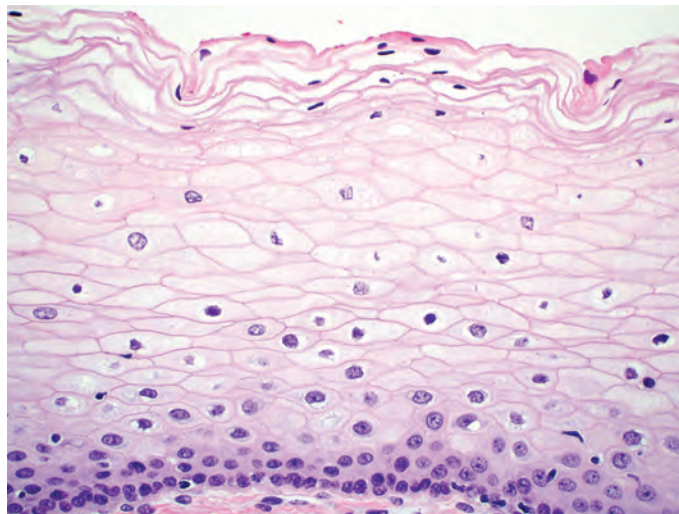


Рис. 2.22. Нормальный плоский эпителий шейки матки (гистерэктомия) (окраска гематоксилином и эозином; большое увеличение). Нижний слой эпителия представлен базальным слоем, состоящим из одного ряда базальных клеток с небольшим крупным ядром с нормохромным хроматином и относительно высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Над ним располагается один-два ряда клеток парабазального эпителия, сходного по структуре с базальным эпителием, за исключением небольшого увеличения объема цитоплазмы и гипохромии ядра. Следующий слой (выше) составляют промежуточные клетки плоского эпителия, которые по строению аналогичны парабазальным, но у них более обильная цитоплазма. Верхний слой плоского эпителия состоит из нескольких рядов поверхностных клеток плоского эпителия. По сравнению с нижними слоями эти клетки намного более плоские и имеют более темные, маленькие и плоские ядра. Обратите внимание, что ядра клеток плоского эпителия в каждом слое однородные, с равномерным распределением хроматина и без значительного полиморфизма по размеру или форме. В плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях теряется порядок созревания плоского эпителия снизу вверх. Дифференцировка от базалоидных форм с круглыми ядрами и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением в нижних слоях до приобретения более обильной цитоплазмы с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением в середине пласта эпителия и уплощенными клетками с мелкими, плоскими ядрами в поверхностном эпителии

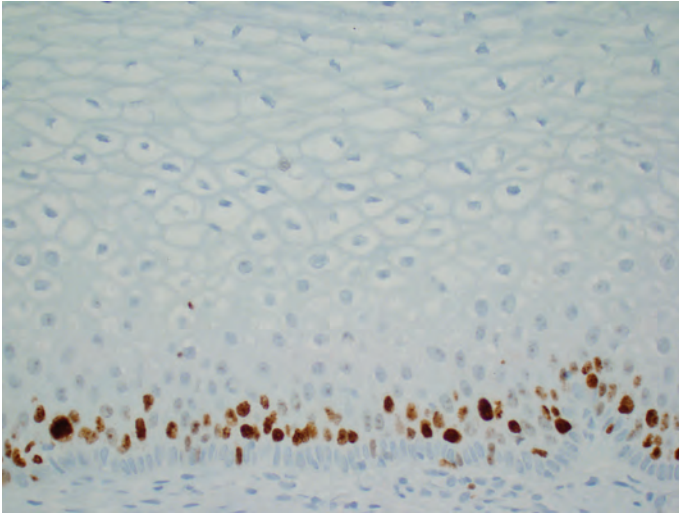


Рис. 2.23. Нормальный плоский эпителий шейки матки (гистерэктомия) (иммуногистохимическое окрашивание на Ki-67; большое увеличение). Обратите внимание, что в базальном слое отсутствует окрашивание на Ki-67 и оно определяется только в парабазальных слоях. Кроме того, в норме, в отличие от плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, в средних и верхних слоях плоского эпителия отсутствует пролиферация

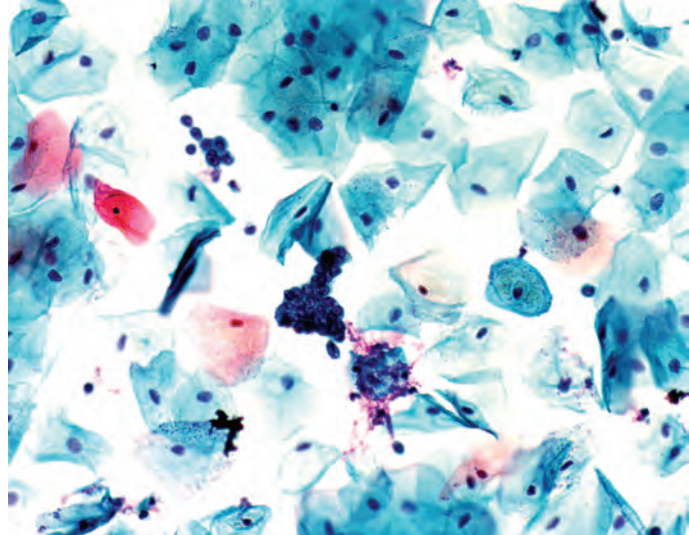


Рис. 2.24. Доброкачественные клетки из шейки эндометриальных желез (жидкостная цитология; малое увеличение). Плотнo прилегающие друг к другу круглые ядра можно рассматривать как скопления клеток с гиперхромными ядрами, которые требуют тщательного изучения

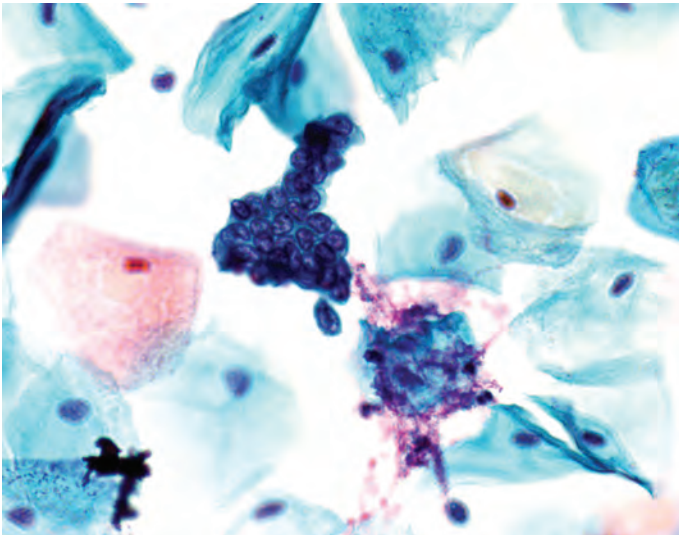


Рис. 2.25. Доброкачественные клетки из шейки эндометриальных желез (жидкостная цитология; среднее увеличение). Разрозненные клетки, отделившиеся от скоплений, дают возможность рассмотреть рыхлый хроматин и тонкий ядерный край. Отсутствие признака «перистости» в скоплении отклоняет диагноз аденокарциномы *in situ* (AIS), а отсутствие каемчатого края или ресничек исключает происхождение клеток из нижнего сегмента матки

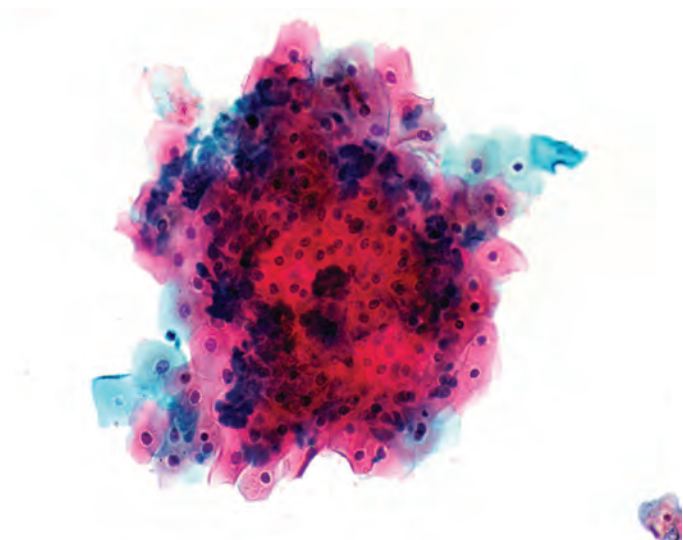


Рис. 2.26. Доброкачественные клетки плоского эпителия в слоях (жидкостная цитология; среднее увеличение). Хотя часто используется термин «монослой», более точно характер мазка при жидкостной цитологии можно описать как «тонкий слой», поскольку даже при самой тщательной обработке нельзя разделить все клетки. Преимущества окраски по Папаниколау заключаются в возможности сосредоточиться на крупных скоплениях и детально увидеть большинство клеток

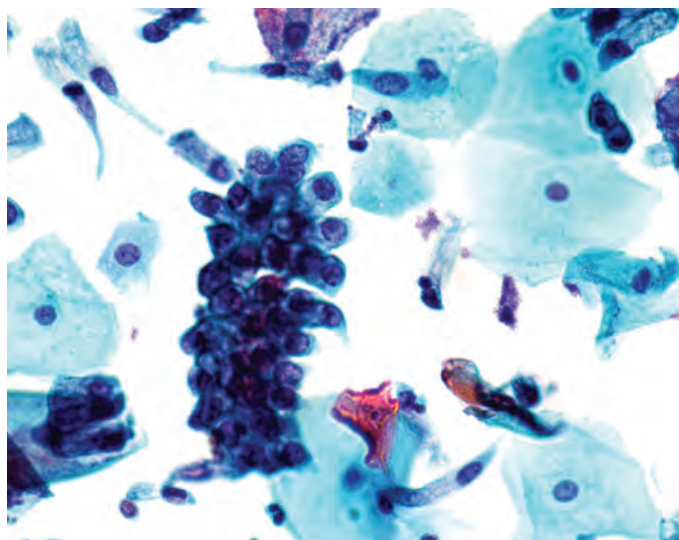
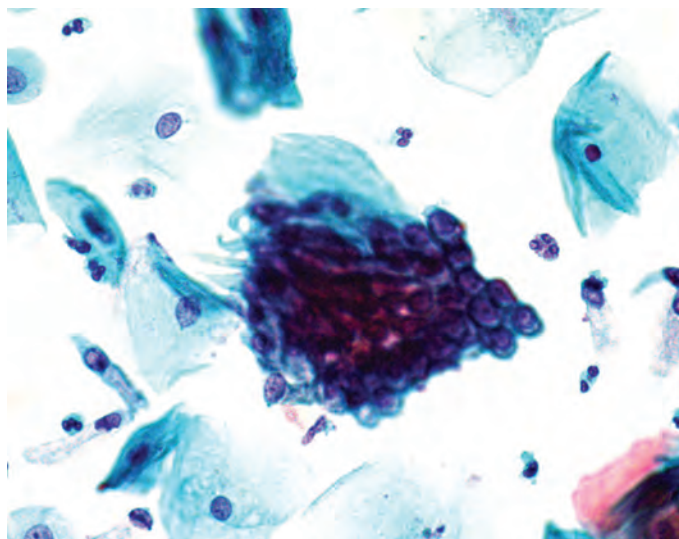


Рис. 2.27. Доброкачественные клетки эндоцервикса с «перистостью» (жидкостная цитология; большое увеличение). Эту картину можно ошибочно принять за признак «перистости» при аденокарциноме *in situ*, эта «перистость» только лишь место прикрепления клеток к базальной мембране. Отдельные клетки в верхней левой части мазка также имеют «перистость», но их ядра мелкие, в отличие от клеток AIS, при которой ядра занимают не менее 2/3 объема клетки. Ядра в скоплении округлые, бледно окрашены, а при AIS они овальные и гиперхромные

Рис. 2.28. Клетки эндоцервикса с «перистостью» (жидкостная цитология; большое увеличение). Это скопление клеток с гиперхромными ядрами требует тщательного изучения, и его можно трактовать как плотное гиперхромное скопление клеток из-за напластовывания ядер и «перистости». Однако ядра имеют круглую форму и бледный цвет. Они, вероятнее всего, попали в мазок из шейки эндоцервикальных желез



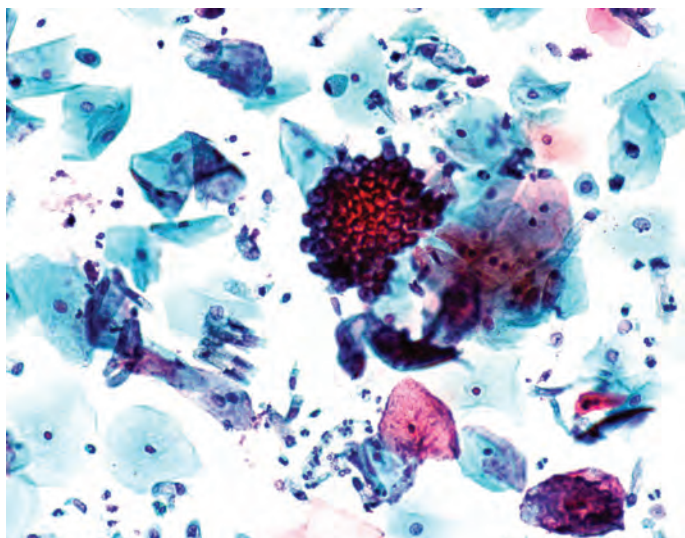


Рис. 2.29. Различные варианты доброкачественных клеток эндоцервикса (жидкостная цитология; малое увеличение). Отдельные эндоцервикальные клетки выстроились параллельно в палисадообразные структуры. Крупное скопление в центре поля внешне похоже на «соты». Такая картина создается, когда пласт ориентирован в мазке верхней частью или вверх, или вниз. Меняя фокус, можно увидеть в одном поле зрения цитоплазму или ядро

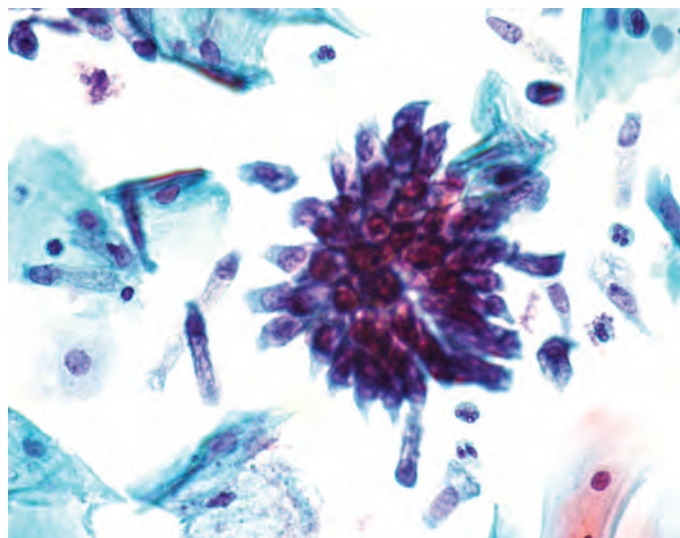


Рис. 2.30. Доброкачественные клетки эндоцервикса (жидкостная цитология; среднее увеличение). Напоминающая «лепестки хризантемы», эти эндоцервикальные клетки имеют низкое ядерно-цитоплазматическое соотношение, как в доброкачественных клетках. Отдельно расположенные клетки соответствуют таким же критериям

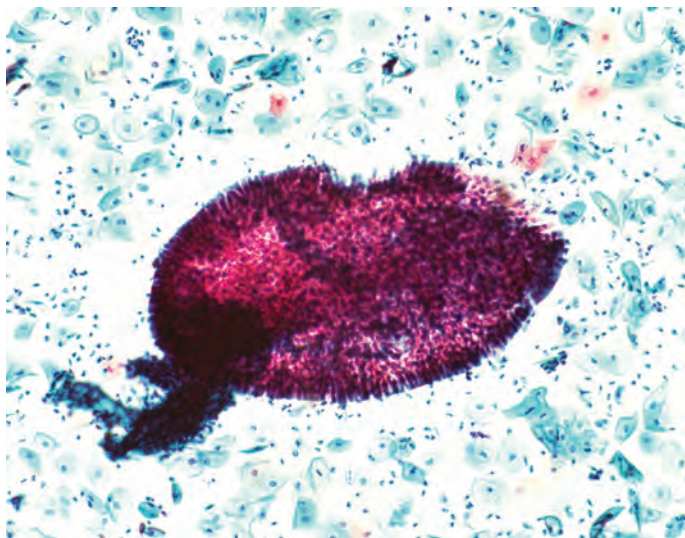


Рис. 2.31. Крупный фрагмент ткани эндоцервикса (жидкостная цитология; очень малое увеличение). Крупные фрагменты ткани встречаются довольно часто. Необходимо тщательно исследовать ткань на предмет опухолевых изменений. Этот доброкачественный фрагмент, учитывая наличие сосудистого стебля, может относиться к полипу

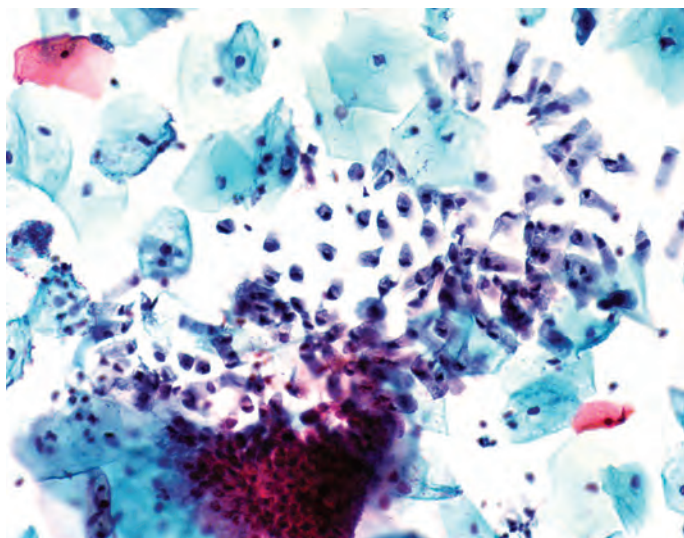


Рис. 2.32. Разрозненные клетки эндоцервикса (жидкостная цитология; среднее увеличение). В мазках, полученных методом жидкостной цитологии, часто наблюдаются скопления эндоцервикальных клеток, но из-за предварительной обработки они, как правило, разрознены. В Пап-мазке клетки зоны трансформации следует искать среди отдельных клеток, так как в скоплениях они отсутствуют

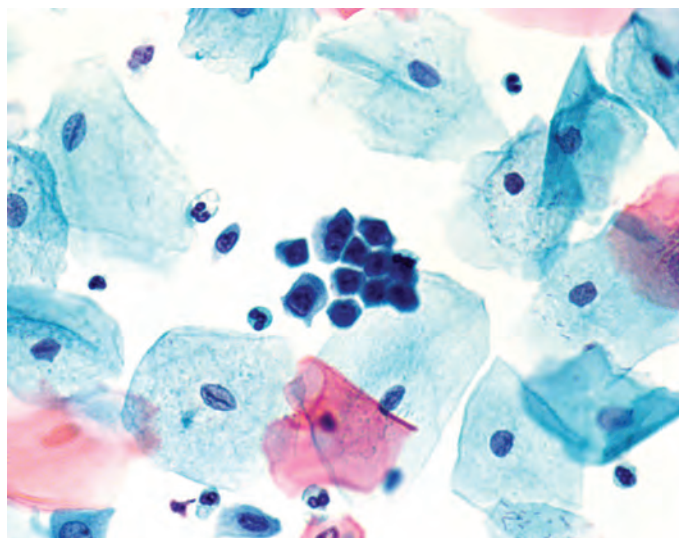


Рис. 2.33. Эндоцервикальные клетки, вид анфас (жидкостная цитология; большое увеличение). Если эндоцервикальные клетки попадают в мазок либо со слизистой эндоцервикса, либо с базальной части в одной плоскости, кажется, что они имеют высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение. Попадание в фокус изображения клетки и всей цитоплазмы или ядра в одно и то же время является единственным способом дифференцировать доброкачественные цилиндрические клетки от атипичных метаплазированных клеток, в которых отсутствует цитоплазма, характерная для железистого эпителия

Рис. 2.34. Эндоцервикальные клетки, вид анфас и в профиль (жидкостная цитология; большое увеличение). Другая картина эндоцервикальных клеток, на которой показаны различные варианты расположения цилиндрических клеток. Обратите внимание на одинаковый размер ядер и структуру хроматина, вне зависимости от того, как расположены клетки

