

Burghardt's Colposcopy and Cervical Pathology

Textbook and Atlas

4th Edition

Frank Girardi, MD

Department of Gynecology and Obstetrics
University of Graz
Graz, Austria

Olaf Reich, MD

Department of Gynecology and Obstetrics
University of Graz
Graz, Austria

Karl Tamussino, MD

Department of Gynecology and Obstetrics
University of Graz
Graz, Austria

Hellmuth Pickel, MD

Department of Gynecology and Obstetrics (formerly)
University of Graz
Graz, Austria

538 illustrations

Thieme

Stuttgart • New York • Delhi • Rio de Janeiro

Кольпоскопия и патология шейки матки по Бургхардту

Франк Жирарди

Олаф Райх

Карл Тамусино

Хельмут Пикель

**Перевод с английского
под редакцией проф. В. Н. Прилепской**



Москва
«МЕДпресс-информ»
2018

УДК 618.146-072
ББК 57.154
Ж73

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Книга предназначена для медицинских работников.

*Перевод с английского: к.м.н. **Е. В. Ковалев***

Жирарди Ф.

Ж73 Кольпоскопия и патология шейки матки по Бургхардту / Франк Жирарди, Олаф Райх, Карл Тамуссино, Хельмут Пикель ; пер. с англ. ; под ред. проф. В. Н. Прилепской. – М. : МЕДпресс-информ, 2018. – 240 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-556-0

Издание представляет собой иллюстрированное руководство-атлас по кольпоскопии и патологии шейки матки, в котором представлена кольпоскопическая картина в совокупности с гистопатологией, что обеспечивает полное понимание морфологической картины и клинического диагноза. Книга содержит обновленную информацию о центральной роли вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки и вакцин ВПЧ для его профилактики. Включены главы по кольпоскопии вульвы, влагалища и перианальной области с характеристикой поражений при этих локализациях.

Представлены международные рекомендации и обновленная классификация, базирующиеся на итогах 14-го Всемирного конгресса IFCPC и 2014 ВОЗ по Классификации опухолей женских репродуктивных органов.

Книга предназначена для акушеров-гинекологов, онкологов, патологов, ординаторов и врачей других специальностей, занимающихся профилактикой, диагностикой и лечением рака шейки матки.

УДК 618.146-072
ББК 57.154

ISBN 978-3-13-659904-4

© 2015 of the original English language edition by Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, Germany. Original title: "Burghardt's Colposcopy and Cervical Pathology, Textbook and Atlas", 4th ed., by Frank Girardi, Olaf Reich and Karl Tamussino

ISBN 978-5-00030-556-0

© Издательство «МЕДпресс-информ». Издание на русском языке, 2018

© Издатель Чернин Б. И., издатель Плешков Ф. И. Перевод на русский язык, оформление, 2018

Содержание

Предисловие к четвертому изданию	ix
Предисловие к первому изданию	xi
Вступительное слово переводчика к первому изданию	xiii
1 История кольпоскопии	2
2 Роль кольпоскопии	6
2.1 Рутинная кольпоскопия	6
2.2 Кольпоскопия для оценки патологического мазка по Папаниколау	6
2.3 Кольпоскопия для обследования пациенток с выявленным ВПЧ либо имеющих другие биомаркеры	6
2.4 Кольпоскопия для оценки аномальных цитологических находок во время беременности	6
2.5 Кольпоскопия для оценки поражений до начала лечения	6
2.6 Кольпоскопия в формате «скрининг и лечение» в условиях ограниченных ресурсов	6
3 Вирус папилломы человека и рак шейки матки	10
3.1 Этиология рака шейки матки	10
3.2 Развитие рака шейки матки	10
3.2.1 Введение	10
3.2.2 Фазы ВПЧ-инфекции	12
3.3 Морфогенез рака шейки матки	14
3.3.1 Морфогенез плоскоклеточной карциномы в метапластическом эпителии	15
3.3.2 Морфогенез плоскоклеточной карциномы в оригинальном плоском эпителии	16
3.3.3 Морфогенез аденокарциномы	17
3.4 Вакцины против ВПЧ	17
4 Гистология и гистопатология	24
4.1 Нормальная картина; реактивные и доброкачественные ВПЧ-ассоциированные изменения	24
4.1.1 Нормальный плоский эпителий	24
4.1.2 Нормальный цилиндрический эпителий и эктопия	24
4.1.3 Метапластический плоский эпителий и зона трансформации	24
4.1.4 Механизм метаплазии и трансформации	27
4.1.5 Кровоснабжение нормальной шейки матки	27
4.1.6 Реактивные изменения плоского и цилиндрического эпителия	28
4.1.7 Плоский эпителий, пораженный ВПЧ	29
4.1.8 Кондиломатозные поражения	29
4.2 Предраковые цервикальные поражения	31
4.2.1 Гистологическая терминология	31
4.2.2 Краткая история терминологии цервикальных поражений-предшественников	31
4.2.3 Железистые интраэпителиальные поражения (аденокарцинома in situ)	32
4.2.4 Гистология предраковых цервикальных поражений	32
4.2.5 Биомаркеры диагноза цервикального предрака	34
4.3 Инвазивный цервикальный рак	38
4.3.1 Микроинвазивная карцинома	38
4.3.2 Открытый инвазивный рак шейки матки	41
4.4 Гистология кольпоскопических находок	46
4.4.1 Микроскопическая морфология против кольпоскопической морфологии	46
4.4.2 Топография и распространение SIL (CIN)	46
4.4.3 Кольпоскопический вид поверхности	49
4.4.4 Микроинвазивная плоскоклеточная карцинома	56
4.4.5 Аденокарцинома in situ и микроинвазивная аденокарцинома	56
4.4.6 Грубо инвазивная карцинома	56

5	Кольпоскоп и кольпоскопическое обследование	62
5.1	Кольпоскопические инструменты	62
5.1.1	Зеркала	62
5.1.2	Пинцет	63
5.1.3	Контейнеры.....	63
5.2	Инструменты для биопсии	63
5.2.1	Пулевые щипцы	63
5.2.2	Зонд Chrobak'a.....	63
5.3	Кольпоскопическое обследование.....	64
5.3.1	Обработка уксусной кислотой.....	65
5.3.2	Проба Шиллера (йодная).....	66
6	Обучение кольпоскопии	72
6.1	Понимание кольпоскопических находок.....	72
7	Кольпоскопическая терминология	74
8	Кольпоскопическая морфология	78
8.1	Нормальная кольпоскопическая картина.....	78
8.1.1	Оригинальный плоский эпителий.....	78
8.1.2	Атрофический плоский эпителий.....	78
8.1.3	Эктопия (цилиндрический эпителий).....	80
8.1.4	Зона трансформации.....	84
8.2	Аномальная кольпоскопическая картина	90
8.2.1	Ацетобелый эпителий.....	90
8.2.2	Атипичная зона трансформации	94
8.2.3	Мозаика	94
8.2.4	Пунктация.....	96
8.2.5	Лейкоплакия (кератоз).....	98
8.2.6	Эрозия и язва	101
8.2.7	Признаки ранней инвазивной карциномы.....	104
8.2.8	Инвазивная карцинома.....	107
8.2.9	Аденокарцинома in situ и микроинвазивная аденокарцинома.....	110
8.3	Различные кольпоскопические находки	110
8.3.1	Неподозрительная йод-желтая область.....	110
8.3.2	Врожденная зона трансформации.....	110
8.3.3	Кондилломатозные поражения	112
8.3.4	Воспалительные изменения	114
8.3.5	Полипы.....	117
8.3.6	Изменения после конизации.....	120
8.3.7	Изменения вследствие пролапса	125
8.3.8	Эндометриоз, свищи, анатомические аномалии.....	125
8.4	Оценка кольпоскопических находок	125
8.4.1	Доброкачественный метапластический эпителий и плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия	127
8.5	Критерии дифференциального диагноза	128
8.5.1	Четкие границы.....	128
8.5.2	Реакция на уксусную кислоту (белый эпителий)	128
8.5.3	Контур поверхности	129
8.5.4	Устья желез, окруженные манжетой	129
8.5.5	Кровеносные сосуды.....	129
8.5.6	Неподозрительный сосудистый рисунок.....	131
8.5.7	Подозрительный сосудистый рисунок	131
8.5.8	Атипичные сосуды	131
8.5.9	Площадь поверхности (размер).....	131
8.6	Комбинации аномалий.....	131
8.6.1	Поглощение йода.....	131
8.6.2	Кератинизация (ороговение)	135
8.6.3	Оценка значимости критериев дифференциальной диагностики.....	137

9	Кольпоскопия во время беременности	140
9.1	Влияние беременности на кольпоскопическую картину.....	141
9.1.1	Проба с уксусной кислотой.....	141
9.1.2	Проба Шиллера.....	141
9.2	Доброкачественные изменения во время беременности	141
9.3	Подозрительные изменения	143
9.4	Послеродовой период.....	143
9.5	Биопсия во время беременности	145
10	Корреляция между кольпоскопическими и гистологическими данными	154
10.1	Топография аномальных кольпоскопических находок.....	159
11	Терапевтические аспекты аномальной кольпоскопической картины	164
11.1	Ведение пациенток с доброкачественной кольпоскопической картиной.....	164
11.1.1	Эктопия.....	164
11.1.2	Нормальная зона трансформации.....	164
11.1.3	Метапластический эпителий с лейкоплакией, пунктацией или мозаикой.....	164
11.1.4	Кондиломатозные поражения	164
11.2	Лечение предраковых цервикальных поражений	164
11.2.1	Диагностические предпосылки	164
11.2.2	Абляционное лечение плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии (SIL).....	165
11.2.3	Эксцизионные методики: петлевая эксцизия и конизация	166
11.2.4	Первичная гистерэктомия	167
11.2.5	Первичная медикаментозная терапия SIL.....	167
11.3	Лечение микроинвазивной карциномы	167
11.4	Наблюдение после лечения	168
12	Конизация шейки матки: техника и гистологическая обработка материала	172
12.1	Диагностическая конизация.....	172
12.2	Терапевтическая конизация	172
12.3	Техника конизации	172
12.3.1	Петлевая диатермическая эксцизия	172
12.3.2	Ножевая конизация	172
12.3.3	Осложнения после конизации.....	173
12.3.4	Лазерная конусовидная биопсия	173
12.3.5	Сравнение петлевой эксцизии, ножевой конизации и лазерной конусовидной биопсии	174
12.4	Конизация во время беременности	175
12.5	Гистопатологическая обработка конуса.....	176

Предисловие к четвертому изданию

За пятнадцать лет между публикацией третьего и четвертого изданий этого руководства и атласа произошел огромный прогресс в нашем понимании патогенеза цервикальной неоплазии и особенно роли инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ). В 2008 г. Harald zur Hausen был удостоен Нобелевской премии в области медицины за работу по доказательству роли ВПЧ в возникновении рака шейки матки. Разработка и возрастающее использование вакцин против ВПЧ обещает дальнейшее отступление цервикального рака, являющегося бичом в развитых странах и развивающемся мире. Данное понимание генеза цервикальной неоплазии ведет к большим изменениям в стратегиях по профилактике, раннему обнаружению и лечению этой патологии. Четвертое издание настоящего руководства и атласа было соответствующим образом переработано.

Также мы добавили новые главы, касающиеся влагалища и ануса. Это связано с осознанием общей этиологии множества таких поражений и необходимостью для врачей быть настороженными в отношении сосуществующих проблем в смежных локализациях.

Данное издание также включает изменения в кольпоскопической терминологии, принятой на 14-м Всемирном конгрессе Международной федерации кольпоскопии и цервикальной патологии (IFCPC), проходившей в Рио-де-Жанейро в 2011 г., и Классификации опухолей женских репродуктивных органов (ВОЗ, 2014).

После ухода из жизни в 2006 г. профессора Erich Burghardt'a мы включили его имя в заглавие настоящей книги. Мы имели привилегию работать рядом и учиться у него. Наша цель – привести его высочайшего качества достижения в атлас, чтобы получить книгу, всесторонне отражающую увлекательную динамику шейки матки, а также лежащую в основе этих изменений гистологию и гистопатологию.

Мы благодарим Thieme Publishers и Thieme Publishing Group за их действенную поддержку и кропотливый труд по производству высочайшего качества книг и атласов.

Мы благодарим наши семьи и особенно жен Урсулу, Кристин, Каролину и Ульрике за их терпение, понимание и поддержку.

Frank Girardi, MD

Olaf Reich, MD

Karl Tamussino, MD

Hellmuth Pickel, MD

Грац, Австрия

Октябрь 2014

Предисловие к первому изданию

В качестве рутинной процедуры кольпоскопия была введена в Frauenklinik города Грац моим учителем Ernst Navratil в 1947 г. Эта дата совпадает с внедрением цитологической диагностики. В 1950 г. мы приобрели современную хирургическую патологическую лабораторию, предназначенную в первую очередь для изучения раннего цервикального рака. Упор был сделан на изучение серийных срезов круговой биопсии, а позднее и материала, полученного при выполнении конизации. С начала 1954 г. я имел возможность быть в авангарде этих исследований. После года работы в клинике и лаборатории я был направлен на кольпоскопическую амбулаторную практику. На протяжении двух лет я выполнил приблизительно 20000 исследований. Этот опыт был особенно ценным, т.к. я имел возможность интерпретации взятых мной цитологических мазков и биопсий. Я также исследовал серийные срезы после круговых биопсий и материала конизаций не только на протяжении двух первых лет, но и в последующие десятилетия.

Накапливая знания и опыт, я участвовал в исторической эволюции кольпоскопии, наблюдая её нерешительное зарождение и последующие этапы, особенно в последние 10 лет, её исторический международный курс. Прорыв был совершен, без сомнений, благодаря улучшению международных связей и обмену идеями. Хотя учебники, не далее чем 1960-х годов, отвергали кольпоскопию как «громоздкую и затруднительную», её ценность в настоящее время не подвергается сомнению. Противоречия заключаются преимущественно в показаниях к исследованию. В то время как в Европе и Южной Америке кольпоскопия принята как необходимая часть любого гинекологического осмотра, в англоязычных странах её использование выборочно. Это происходит из-за позиционирования кольпоскопии не как базисного диагностического метода, а как возможности взятия прицельной биопсии и, следовательно, меры по предотвращению конизации; оценки исследования в первую очередь с точки зрения стоимости и эффективности. В последние несколько лет кольпоскопия нашла более широкое применение для исследования влагиалищного аденоза и, что по-видимому чаще, кондиломатозных поражений. Кольпоскопия, таким образом, стала рассматриваться как особый диагностический инструмент; но она для этого никогда не предназначалась. История повторяется; как обсуждается далее, некоторые актуальные концепции морфогенеза рака шейки матки основаны главным образом на кольпоскопии, как предвидел Hinselmann.

С укоренением кольпоскопии все усилия должны быть направлены на восстановление первоначальной роли этого метода и примирение её с другими важными диагностическими направлениями, в особенности с гистологией. Это и является целью насто-

ящей книги. С помощью тщательного сопоставления кольпоскопических и гистологических находок будет показано насколько просто разрешить очевидно сложные проблемы. Огромный диапазон для кольпоскопических изысканий также будет продемонстрирован. Тот факт, что цервикальные поражения возникают не только на гистологически, но также и на кольпоскопически обнаруживаемых и оцениваемых полях с постоянным распределением приводит нас к обсуждению тем, которые игнорируются, или недостаточно освещены в имеющейся кольпоскопической литературе. Надеюсь, что наряду с информационной ценностью, книга послужит стимулом к дальнейшему изучению данной темы.

Грядущие перспективы для кольпоскопии стали очевидны в последние годы. Изначально планировалось посвятить главу «функциональной кольпоскопии», за авторством Otto Baader. Задуманное реализовать не удалось по причине скоростной смерти этого выдающегося кольпоскописта. Однако он оставил много фотографий, полученных с использованием личного уникального оборудования во время учебного отпуска в нашей клинике.

Эта книга не могла бы быть написана без помощи моих коллег, каждого из которых я горячо благодарю. В первую очередь доктора Hubert Schreithofer. Он взял на себя задачу кольпофотографического документирования каждого поражения шейки матки перед конизацией, а также ряда доброкачественных изменений. Большая часть фотографий, представленных здесь, взята из этой коллекции. Увлекательная работа по сопоставлению кольпоскопических и гистологических находок была поручена доктору Wolf Dieter Schneeweiss. Его схематическое представление комплекса кольпоскопических и гистологических картин полностью оригинальное (Глава 15). В вопросе выбора микрофотографий ценное содействие оказал доцент Университета доктор Jurgen Hellmuth Pickel. Не в последнюю очередь хотелось бы выразить мою особую благодарность переводчику доктору Andrew Östör, выполнившему эту работу на высочайшем уровне. Он столкнулся не только с трудностями перевода с немецкого на как можно более хороший английский, но также и с написанием текста с научным уклоном для англоговорящего читателя. Поэтому, правильнее называть его соавтором, нежели просто переводчиком. Доктор Östör был также первым критическим читателем текста. Его замечания и советы также были включены в немецкую версию. Такое сотрудничество между автором и переводчиком поистине может считаться уникальным.

Последнее, но не менее важное слово благодарности всем сотрудникам Georg Thieme Verlag, ответственным за воплощение этой книги в жизнь. Они смогли сделать это наилучшим образом.

*Erich Burghardt
Грац, Австрия
Январь 1984*

Вступительное слово переводчика к первому изданию

Я ступил на стезю гинекологической патологии в 1973 г., когда была опубликована английская версия классической монографии Burghardt'a «Ранняя гистологическая диагностика цервикального рака» (Thieme, Stuttgart and Saunders, Philadelphia, 1973). Я впервые встретил Erich Burghardt в 1977 г. в городе Грац во время учебного тура и провел несколько месяцев на его кафедре в 1979-1980 гг. Результатом нашего сотрудничества стала последняя статья (Burghardt, E., A. G. Östör: Site and origin of squamous cervical cancer: a histomorphologic study, Obstet. Gynaec.).

Идея перевода этой книги возникла октябре 1982 г., когда профессор Burghardt был приглашённым лектором в Сиднее. Вы можете спросить почему я, не будучи профессиональным переводчиком, взялся за эту нелёгкую задачу. Я верю, что книга внесёт фундаментальный вклад в кольпоскопическую практику и её гистопатологические основы. Кольпоскопия, предложенная Hinselmann около 50 лет назад, до недавнего времени по большей части игнорировалась англоговорящим медицинским сообществом. Однако их новые концепции реализовались в некоторые необоснованные и нежелательные тенденции в кольпоскопической практике. Настоящая книга восстановит равновесие.

Было показано, что роль кольпоскопии не в предсказании гистологического диагноза, а в определении распространения поражения на шейке матки и выборе наилучшего места для биопсии. Кольпоскоп не способен заменить микроскоп по двум причинам. Во-первых, инвазия, или, по меньшей мере, микроинвазия, не всегда может быть исключена с помощью цитологии и кольпоскопии. Во-вторых, некоторые кольпоскопические картины могут быть результатом различных гистологических изменений, каждое из которых может иметь различное биологическое значение. Этот факт, однако, может быть осознан только если выполнять кольпоскопию по методике Burghardt'a – рутинно у всех пациентов. При таком подходе вскоре становится очевидным, что хорошо известные рисунки пунктации, мозаики и кератоза часто являются выражением абсолютно доброкачественных, но специфических эпителиальных изменений, микроскопически характеризующихся гиперкератозом, паракератозом, акантозом и вытянутыми стромальными сосочками в отдельности, либо в сочетании с обозначаемым по-немецки «аномальным эпителием – abnormes Epithel.» Так как буквально переводимый термин «аномальный эпителий» не разграничивает доброкачественный и предраковый варианты, не было найдено эквивалентного термина в английской кольпоскопической и патологической литературе, который бы обозначал его как хотя бы «метапластический». Более того, англоязычные кольпоскописты не понимают значения этого типа эпителия, так как выборка пациентов определяет отсутствие возможности кольпоскопически изучать шейки у пациенток с нормальными мазками, у которых данный эпителий встречается часто.

Ни термин «аномально дифференцирующийся эпителий», предложенный в вышеупомянутой монографии (Burghardt, 1973), ни название «аномально созревающий эпителий», использованный в нашей статье (Burghardt и Östör, 1983) не преодолели проблему, связанную со словом «аномальный». Термин «акан-

тотический эпителий», использованный в настоящей книге, был предложен профессором Стэнфордского Университета (Калифорния) Richard Kempson во время оживленной беседы между ним, автором и переводчиком. Этот термин так же неидеален, как и сам акантотический эпителий, который неизменно будучи акантотическим, часто также демонстрирует паракератоз и кератинизацию. Однако этот термин позволяет избежать дополнительного предракового подтекста и принят в дерматологии.

Акантотический эпителий является ключом к пониманию несоответствия между кольпоскопическим и гистологическим диагнозом и делает очевидной гипотезу предраковых кольпоскопических изменений, предшествующих гистологическим (Stafil, A., R.F. Mattingly: Angiogenesis of cervical neoplasia. Obstet. Gynec.).

Подчёркивается также значение конизации. Эта процедура стала известной в последние два десятилетия ввиду неразборчивого использования и мнимых осложнений. В англоязычных странах она была по большей части вытеснена так называемыми консервативными, поверхностными абляционными методиками. Однако было показано, что частота осложнений приемлема при выполнении по надлежащим показаниям и квалифицированным специалистом. Более того, только конусовидная биопсия (надлежащим образом обработанная и исследованная) обеспечивает полную оценку всех гистопатологических изменений шейки матки. Все другие лечебные мероприятия разрушают ткани. Недостаток прицельных биопсий по сравнению с конусовидными в том, что «это только часть, которую мы видим, а не всё [поражение]» (Alexander Pope).

Данная книга является кульминацией времени, посвящённого изучению преинвазивной и ранней инвазивной карциномы шейки матки. Профессор Burghardt добился успеха в сокращении всё возрастающего гандикапа между лабораторией и постелью больного, тщательно осваивая все дисциплины, необходимые для этой цели: цитологию, хирургическую патологию, кольпоскопию и гинекологию. Недооценен тот факт, что он был первым специалистом, указавшим диагностическое значение ацето-белого эпителия (Burghardt, E.: Über die atypische Umwandlungszone. Geburtsh. u. Frauenheilk.).

Я обязан доктору Ruth Davoren, цитопатологу Royal Women's Hospital в городе Мельбурн, и доктору Vernon Hollyock, старейшине кольпоскопистов города, поскольку они оба прочли перевод и сделали множество полезных исправлений. Моя мать, Mrs. Magdalena Östör, помогла с немецким языком, за что я ей благодарен. Конечная ответственность, разумеется, лежит на мне, и я надеюсь, что мне удалось избежать подводных камней, выраженных французским ученым, сравнившим переводы с женщинами: «Lorsqu'elles sont belles, elles ne sont pas fideles» – «Когда они прекрасны, они неверны». Мои слова признательности также Kathleen Cassidy, чьи навыки текстового процессора сделали мою задачу гораздо проще. Наконец, я бы хотел выразить благодарность моей жене Elizabeth и детям Andrew, Jr. и Charlotte, которые сохраняли терпение, пока я часто «терял сам себя» во время длительной работы над книгой.

Andrew G. Östör
Мельбурн, Австралия
Январь 1984

Глава 1

История кольпоскопии



1 История кольпоскопии

На протяжении большей части 20-го века рак шейки матки оставался настоящим бичом. Для значительной части мира это по-прежнему так, болезнь зачастую поражает женщин моложе 40 лет. В 1908 г. Friedrich Schauta в Вене закончил свою монографию о радикальной влагалищной гистерэктомии при раке шейки матки следующим замечанием: «Раннее выявление рака матки является самой большой проблемой, стоящей перед будущими поколениями ученых и практикующих врачей».¹ В том же году Howard Kelly в Балтиморе писал: «Сегодня единственный безусловный путь развития лежит в направлении выявления случаев рака на более ранней стадии заболевания».² Врачи, ведущие борьбу с этим заболеванием, оценили важность раннего выявления, однако не знали, как этого достичь.

В 1924 г. немецкий гинеколог, работая над главой для *Учебника по гинекологии* Veit и Stoeckel,³ касающейся рака матки, был поражен неадекватностью пальпации и простого визуального обследования для ранней диагностики рака шейки матки. Hans Hinselmann (1884-1959) считал, что диагностика могла быть улучшена с помощью увеличения, мощного источника света и бинокулярного обзора. В 1925 г. он создал и объяснил принцип работы первого кольпоскопа,⁴ а также ввел термин «кольпоскопия».⁵ В то время, когда раковые опухоли шейки матки размером 4 см считались ранними, кольпоскоп мог визуализировать сравнительно меньшие поражения, даже на в целом нормальной шейке. Hinselmann описал пробу с уксусной кислотой для изучения цилиндрического эпителия, нормальную зону трансформации, а также ее атипичные изменения. Проба с уксусной кислотой использовалась совместно с йодной, описанной Walter Schiller (1887-1960) в 1929 г.^{6,7,8} Hinselmann также описал пунктацию, лейкоплакию и различные виды мозаики. Он называл эти кольпоскопические находки матричными зонами и считал их потенциально злокачественными. Позднее в XX столетии Hinselmann оказался связан с преступлениями нацистского режима, когда стало известно, что образцы, получаемые без согласия узниц Аушвица, посылались в его лабораторию в Гамбурге.^{9,10} Мы, авторы этой книги, считаем, что вклад Hinselmann в развитие кольпоскопии в довоенное время должен быть признан, но при этом мы не ссылаемся на более поздние его публикации.

Кольпоскопия поначалу не смогла заслужить широкого признания. Первые используемые инструменты были неудобными. Качество кольпоскопии, используемой только в виде осмотра под увеличением, без использования уксусной кислоты и йода, также было неудовлетворительным. В дополнение к этому, кольпоскописты неоднократно предпринимали попытки применения псевдогистологических номенклатур для описания кольпоскопической картины, не понимая, что гистологическая номенклатура требует микроскопической основы. Все это в то время вызывало больше путаницы, чем ясности.⁷

Кольпоскопия впервые была использована в Германии, Швейцарии, Австрии (Anderes 1936, Wespi 1938, Mestwerdt 1939, Treite 1942) и Южной Америке.^{11,12,13} В ранние 1930-е Alfredo Jakob из Буэнос-Айреса способствовал ее распространению в Аргентине и Бразилии (Jürgens 1933, Jakob 1939, Rieper 1941).

В англоязычном мире кольпоскопия впервые стала изучаться в начале 1930-х годов (Emmert 1931, Ries 1932),¹² однако распространялась медленно. Препятствием на пути продвижения кольпоскопии была нехватка легкопроизводимых учебных материалов, таких как кольпофотографии, ставшие доступными только в 1950-х. Кольпофотография была впервые описана Creeg, Bruner и соавт. в 1936 и Treite в 1941; Galloway опубликовал малый атлас в 1938 г.^{11,12} Получение кольпофотографий удовлетворительного качества упростилось с появлением увеличивающих линз и электронной вспышки. В последующие годы Ganse, Schmitt и Menken привнесли в кольпофотографирование ряд улучшений. Во Франции Bret, Coupez, а в Скандинавии Koller и Kolstad были главными приверженцами данного метода.¹² В наше время видеокольпоско-

пия способна легко и наглядно демонстрировать и фиксировать кольпоскопические изображения.

Интерес к кольпоскопии возрос в 1950-х в Австрии (Navratil, Bajardi и Burghard в Граце,^{14,15,16,17} Antoine¹⁸ в Вене), Германии (Ganse, Limburg,¹⁹ Mestwerdt²⁰), Швейцарии (Wespi,²¹ Held²²), Франции (Palmer, Funck- Brentano, De Watteville, Bret, Coupez), Италии (Cattaneo, De Palo) и Испании (Martinez de la Riva).

Серьезная история кольпоскопии в США началась в 1960-х. В течение долгого времени она признавалась лишь как способ уточнения цитологических находок и встречала мощное сопротивление, т.к. считалась методикой, соперничающей с цитологией. Scheffey^{23,24} и Schmitt²⁵ были первыми американскими авторами, сообщившими о кольпоскопии. Adolf Štafl, в 1968 г. эмигрировавший из Чехословакии, приобрел международную известность в области цервикографии, разновидности кольпофотографии.²⁶ Также продвигали кольпоскопию в США в 1960-е Richart,²⁷ Burke,²⁸ Townsend,²⁹ Wilbanks³⁰ и Scott.³¹ В Австралии кольпоскопия была введена в 1960-х годах Coppleson, Pixley³² и Reid.³³ В Великобритании распространению кольпоскопии способствовали Jordan³⁴ из Бирмингема и Singer³⁵ из Оксфорда. В Скандинавии первопродцом стал Per Kolstad.³⁶

Международная Федерация патологии шейки матки и кольпоскопии (IFCPC) была основана на форуме в Мар Дель Плата (Аргентина) в 1972 г. по предложению ведущего местного кольпоскописта Di Paola.¹³ Первым президентом IFCPC стал Erich Burghardt (1921-2006) из г. Грац, Австрия.³⁷ Федерация, ныне включающая более чем 30 национальных обществ, стремится развивать и поддерживать международную преемственность номенклатуры для кольпоскопии и кольпоскопических находок.

Цитология, воплощенная как дисциплина в классической монографии Papanicolaou и Traut,³⁸ совершила революцию в ранней диагностике рака шейки матки и нивелировала таким образом интерес к кольпоскопии. Цитология была живо принята в англосаксонском мире, где она, равно как и в Европе, являлась единственным методом раннего выявления цервикального рака. Ожидалось, что кольпоскопия будет полностью вытеснена цитологией – более простой и практичной методикой. Этого не произошло благодаря исследованиям, продемонстрировавшим, что техники должны использоваться совместно одна с другой. В первую очередь вспоминаются имена Mestwerdt,²⁰ Limburg,¹⁹ Wespi,²¹ Navratil^{14,15,16,17} и Held.²² Эти специалисты отстаивали кольпоскопию как метод, обеспечивающий непосредственное наблюдение места развития рака, на что цитология изолированно не способна. По опыту известно, что высококачественное цитологическое исследование является более точным из двух методов. Это связано с тем, что около 15% карцином развивается в цервикальном канале, недоступном для кольпоскопа. Детальные исследования, особенно проводимые в г. Грац между 1954 и 1960 годами, продемонстрировали, что наилучшие результаты достигаются при содружественном применении обеих указанных методик.^{14,15,16,17}

Сегодня кольпоскопия используется в первую очередь для изучения изменений, вызванных инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). Многие из этих изменений, за исключением простых кондилом, относятся к тому, что ранее было известно как матричные зоны.^{4,7}

Кольпоскопия добилась признания благодаря тому, что смогла ликвидировать диагностическую брешь. Цитология определяет патологию, но не указывает ее локализацию. Кольпоскопия позволяет направленно выполнить биопсию подозрительного участка и снизить количество проводимых конизаций. Сегодня, в эру ВПЧ и молекулярной диагностики, кольпоскопия продолжает играть центральную роль в обследовании женщин с поражениями нижних отделов генитального тракта и в борьбе с цервикальным раком по всему миру.

Литература

- [1] Schauta F. Die erweiterte Totalexstirpation des Uterus bei Kollumkarzinom [Extended vaginal extirpation of the uterus for cervical cancer]. Vienna: Josef Safar, 1908
- [2] Kelly H. Medical Gynecology. Appleton: New York, 1908
- [3] Hinselmann H. Die Ätiologie, Symptomatologie und Diagnostik des Uteruscarcinoms [Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine cancer] In: Veit J, Stoeckel W, eds. Handbuch der Gynäkologie [Handbook of Gynecology] Vol. 6/1 München: Bergmann, 1930
- [4] Hinselmann H. Verbesserung der Inspektionsmöglichkeiten von Vulva, Vagina und Portio. [Improved inspection of the vulva, vagina and portio] Munch MedWochenschr 1925; 72: 1733
- [5] Hinselmann H. Einführung in die Kolposkopie [Introduction to Colposcopy]. Hamburg: Hartung, 1933
- [6] Schiller W. Jodpinselung und Abschabung des Portioepithels. [Iodine staining and scraping of the epithelium of the portio] Zbl Gynäkol 1929;53:1056–1064
- [7] Schiller W. Zur klinischen Frühdiagnose des Portiokarzinoms [On early clinical diagnosis of cervical cancer] Zbl Gynäkol 1928; 52: 1886–1892
- [8] Gruhn JG, Roth LM. History of gynecological pathology. V. Dr. Walter Schiller. Int J Gynecol Pathol 1998; 17: 380–386
- [9] Lifton RJ. The Nazi Doctors. New York: Basic Books, 1986
- [10] Lang H-J. Die Frauen von Block 10 – Medizinische Versuche in Auschwitz [The women from Block 10 – medical experiments in Auschwitz]. Hamburg: Hoffmann und Campe, 2011
- [11] Dexeus S, Carrera JM, Coupez F. Colposcopy. In: Friedman E.A.: Major problems in Obstetrics and Gynecology (Volume 10) Philadelphia: Saunders, 1977
- [12] Wespi HJ. 50 years colposcopy. A retrospective and a look ahead. Ann Ostet Gynecol Med Perinat 1988; 109: 319–350
- [13] Di Paola GR. History of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. Lecture at the XIII Congress of IFCPC, Auckland, New Zealand 2008 (www.ifcpc.org)
- [14] Bajardi F, Burghardt E. Ergebnisse der Früherfassung des Collumcarcinoms mittels Cytologie und Kolposkopie an der Universitäts-Frauenklinik Graz 1954. [Results of early detection of cervical cancer at the University Women's Hospital Graz] Arch Gynäkol 1956; 187: 621–637
- [15] Navratil E, Burghardt E, Bajardi F, Nash W. Simultaneous colposcopy and cytology used in screening for carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 1958; 75: 1292–1297
- [16] Navratil E, Bajardi F, Burghardt E. Weitere Ergebnisse der Krebsfahrtsuche an der Univ.-Frauenklinik Graz [Further results of cancer detection at the University Women's Hospital Graz Wien KlinWochenschr 1959; 71: 781–783
- [17] Navratil E. Colposcopy. In: Gray LA, ed. Dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the cervix uteri. Springfield: Thomas, 1964
- [18] Antoine T. Why colpomicroscopy? Wien Med Wochenschr 1962; 112: 530–531
- [19] Limburg H. Die Frühdiagnose des Uteruscarcinoms [Early diagnosis of uterine cancer]. Stuttgart: Thieme 1956
- [20] Mestwerdt G. Atlas der Kolposkopie [Atlas of colposcopy]. Jena: Fischer 1953
- [21] Wespi HJ. Early carcinoma of the uterine cervix: pathogenesis and detection. New York: Grune and Stratton, 1949
- [22] Held E, Schreiner WE, Oehler I. Bedeutung der Kolposkopie und Cytologie zur Erfassung des Genitalkarzinoms. [Role of colposcopy and cytology for the detection of genital cancer] Schweiz Med Wochenschr 1954; 84: 856–860
- [23] Scheffey LC, Lang WR, Tatarian G. An experimental program with colposcopy. Am J Obstet Gynecol 1955; 70: 876–888
- [24] Scheffey LC, Bolten KA, Lang WR. Colposcopy, aid in diagnosis of cervical cancer. Obstet Gynecol 1955; 5: 294–306
- [25] Schmitt A. Colposcopy detection of atypical and cancerous lesions of the cervix. Obstet Gynecol 1959; 13: 665–671
- [26] Stafil A. Cervicography: a new method for cervical cancer detection. Am J Obstet Gynecol 1981; 139: 815–825
- [27] Richart RM. Colpomicroscopic studies of the distribution of dysplasia and carcinoma in situ on the exposed portion of the human uterine cervix. Cancer 1965; 18: 950–954
- [28] Burke L, Antonioli D, Knapp RC, Friedman EA. Vaginal adenosis. Correlation of colposcopic and pathologic findings. Obstet Gynecol 1974; 44: 257–264
- [29] Townsend DE, Ostergard DR, Mishell DR, Hirose FM. Abnormal Papanicolaou smears. Evaluation by colposcopy, biopsies, and endocervical curettage. Am J Obstet Gynecol 1970; 108: 429–434
- [30] Wilbanks GD, Richart RM. Postpartum cervix and its relation to cervical neoplasia. A colposcopic study. Cancer 1966; 19: 273–276
- [31] Scott JW, Brass P, Seckinger D. Colposcopy plus cytology. Results in 1,100 patients. Am J Obstet Gynecol 1969; 103: 925–929
- [32] Östör AG, Farrell LM, Chanen W, Ellis Charles Pixley: a pioneer of colposcopy. J Low Genit Tract Dis 2003; 7: 44–46
- [33] Reid BL, Singer A, Coppleson M. The process of cervical regeneration after electrocauterization. I. Histological and colposcopic study. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1967; 7: 125–135
- [34] Jordan JA. The diagnosis and management of premalignant conditions of the cervix. Clin Obstet Gynaecol 1976; 3: 295–315
- [35] Singer A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. Br J Obstet Gynaecol 1975; 82: 81–99
- [36] Kolstad P. Carcinoma of the cervix, Stage O. Diagnosis and treatment. Am J Obstet Gynecol 1966; 96: 1098–1111
- [37] Pickel H, Winter R. XXI. Erich Burghardt. Int J Gynecol Pathol 2008; 27: 258–264
- [38] Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York: Commonwealth Fund, 1943

Глава 3

Вирус папилломы человека и рак шейки матки

3.1	Этиология рака шейки матки	10
3.2	Развитие рака шейки матки	10
3.3	Морфогенез рака шейки матки	14
3.4	Вакцины против ВПЧ	17



3 Вирус папилломы человека и рак шейки матки

3.1 Этиология рака шейки матки

Harald zur Hausen в 1976 г. обнаружил ДНК ВПЧ в раковых опухолях шейки матки и генитальных бородавках.¹ В 1983 г. исследователи в лаборатории zur Hausen установили ВПЧ 16-го типа в качестве ведущего этиологического агента для преинвазивной и инвазивной цервикальной неоплазии.² В настоящее время идентифицированы и связаны с раком шейки матки много типов ВПЧ. Типы ВПЧ широко классифицированы на группы низкого и высокого риска в соответствии с их возможностью способствовать злокачественной трансформации. ВПЧ типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82 в настоящее время считаются высокоонкогенными. В противоположность этому, типы ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 и 81 редко обнаруживаются при раке шейки матки и расцениваются как низкоонкогенные. ВПЧ 26, 53 и 66 типов считаются вирусами группы неопределенного риска.³

Папилломавирусы эволюционировали на протяжении миллионов лет. Они составляют большую и очень разнородную группу малых (диаметром около 55 нм) кубических ДНК-вирусов, поражающих эпителиальные ткани. Подобно паразитам, они используют для своего размножения человека и определенные виды животных. У человека с помощью выделения полного вирусного генома были описаны около 120 видов вируса папилломы человека (ВПЧ), поражающих кожу и слизистые оболочки. ВПЧ имеют простую структуру и построены из небольшого количества белков. Небольшие кольцевидные геномы, образованные приблизительно 8000 базовых пар, организованы в набор из шести ранних генов (*E6*, *E7*, *E1*, *E2*, *E4*, *E5*). Эти гены участвуют в экспрессии вирусных генов и контроле репликации. Два поздних гена (*L1* и *L2*) кодируют основные белки капсида. Не кодирующие регионы содержат источник репликации ДНК, а также положительный и отрицательный элементы контроля транскрипции. Основная гипотеза цервикального канцерогенеза состоит в том, что два ранних гена (*E6* и *E7*) способны трансформировать эпителий шейки матки. В органотипических клеточных системах кератиноцитов экспрессия *E6/E7* ВПЧ-18 значительно повреждала экспрессию более чем 1300 клеточных генов.^{5,6}

Все виды цервикального эпителия восприимчивы к ВПЧ-инфекции. Развитие рака шейки матки и предшествующих ему поражений требует персистенции типов ВПЧ высокого риска. Woodman и соавт.⁷ определяют персистирующую инфекцию как обнаружение одного и того же типа ВПЧ дважды, с интервалом по меньшей мере 6 месяцев. Это применимо как для плоскоклеточной, так и для железистой неоплазии.⁸ Различные типы ВПЧ, вероятно, отличаются по их целевой клеточной специфичности. Инфицирование ВПЧ-16 реализуется в преимущественном формировании плоскоклеточной неоплазии, в то время как ВПЧ-18 и ВПЧ-45 имеют большую тенденцию индуцировать железистое новообразование.⁹ В общем, распространение различных типов ВПЧ соотносится с тяжестью поражений: ВПЧ-16 и 18 увеличивают распространенность поражений от слабо- до высоковыраженных. ВПЧ 16 и 18 обуславливают около 70% случаев рака шейки матки. Совместно с ВПЧ-31, 45 и кофакторами (такими как курение, иммунодефицит, генетическая предрасположенность, большое количество родов в анамнезе, раннее начало половой жизни, несколько половых партнеров, длительный прием оральных контрацептивов, наркотическая зависимость, неполноценное питание) они являются главными факторами риска формирования рака шейки матки.¹⁰ Всемирное исследование, охватывающее более чем 10000 случаев, продемонстрировало, что женщины с ВПЧ-16, 18 или 45 позитивным раком шейки матки в среднем на 5-9 лет моложе в момент выставления диагноза, нежели пациентки с другими типами ВР-ВПЧ.⁹ В Европе ВПЧ-16 преобладает как в плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях высокой степени выраженности (HSIL), так и в инвазивных опухолях, в то время как ВПЧ-18 и 45 связаны с более низким средним возрастом развития инвазивного заболевания.¹¹

Около 300 миллионов женщин в мире инфицированы ВПЧ,⁹ хотя большинство генитальных ВПЧ-инфекций остаются бессимптомными. Данная инфекция передается почти исключительно половым путем, а также при генитальном контакте «кожа-к-коже». Большинство женщин приобретают ВПЧ-инфекцию шейки матки в течение нескольких лет от начала половой жизни.¹² Коинфекция с ВПЧ более чем одного генотипа – обычное явление, особенно у молодых пациенток.^{13,14} Большинство ВПЧ элиминируется под действием клеточного иммунного ответа. Так, около 90% инфицированных женщин становятся ВПЧ-отрицательными в течение двух лет. Пик ВПЧ-инфекции наблюдается у пациенток моложе 25 лет со снижением данной частоты до плато в возрасте от 30 до 35 лет. В некоторых странах наблюдается небольшой рост инфицированности у женщин старше 50 лет,¹² что рассматривается как следствие возрастного снижения функции иммунной системы, либо как результат изменения полового поведения.

3.2 Развитие рака шейки матки

3.2.1 Введение

ВПЧ инфицируют эпителиальные базальные клетки (резервные клетки), обладающие функцией клеток-предшественников (► Рис. 3.1). Они отвечают за регенерацию эпителия. Субцилиндрические резервные клетки запускают метаплазию от цилиндрического к плоскому эпителию. В целом, резервные клетки характеризуются экспрессией гомолога p53 – p63 и цитокератина 17, и предположительно возникают во время эмбрионального развития.^{15,16} Схема распределения и профили маркеров демонстрируют две субпопуляции цервикальных резервных клеток, что может указывать на то, что одна группа служит как популяция резервных клеток и для плоского, и для цилиндрического эпителия, а другая – как резервные клетки только для цилиндрического эпителия.¹⁷

Инфицирование ВПЧ происходит, вероятно, когда незначительная травма (напр., во время полового акта) оставляет незащищенными для действия вируса базальные (резервные) клетки метапластического плоского эпителия цервикальной зоны трансформации и цилиндрического эпителия.¹⁸ Первичный контакт ВПЧ с эпителием возникает на базальной мембране и опосредуется протеогликанами.¹⁹ Прикрепление приводит к конформационному изменению ВПЧ, реализующемуся в связывании с до-селе неизвестным клеточным рецептором в базальных клетках.²⁰ Поглощение вируса базальными клетками происходит путем эндоцитоза.²¹ После освобождения из частицы, кольцевидный вирусный геном перемещается в ядро, где остается в качестве экстрахромосомной молекулы. Заживление повреждения путем побочного распространения делящихся базальных кератиноцитов может быть поддержано фактом первичного инфицирования ВПЧ. Поражение базальных клеток выливается в персистенцию эписомальных ВПЧ-геномов в небольшом количестве копий.²² Неясно, как часто базальные клетки поражаются ВПЧ. Согласно наиболее принятой модели, экспрессия вирусных генов в отдельных инфицированных клетках приводит к побочному распространению первично ВПЧ-инфицированного клеточного клона.^{23,24} (► Рис 3.2a,b).

Период времени от инфицирования ВПЧ до развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени выраженности (HSIL) широко варьируется. В целом, персистенция ВПЧ 16, 18, или 45-го типов влечет за собой 20-30% риск формирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени (CIN 3) в течение последующих 5 лет.^{25,26} Тем не менее, некоторые выраженные поражения, особенно ВПЧ 16-ассоциированные, развиваются быстро (т.е. в течение 1-2 лет после заражения).^{27,28,29,30} Женщины с множественными ВР-ВПЧ находятся в группе повышенного риска по сравнению с пациентками, инфицированными одним типом вируса.¹⁴

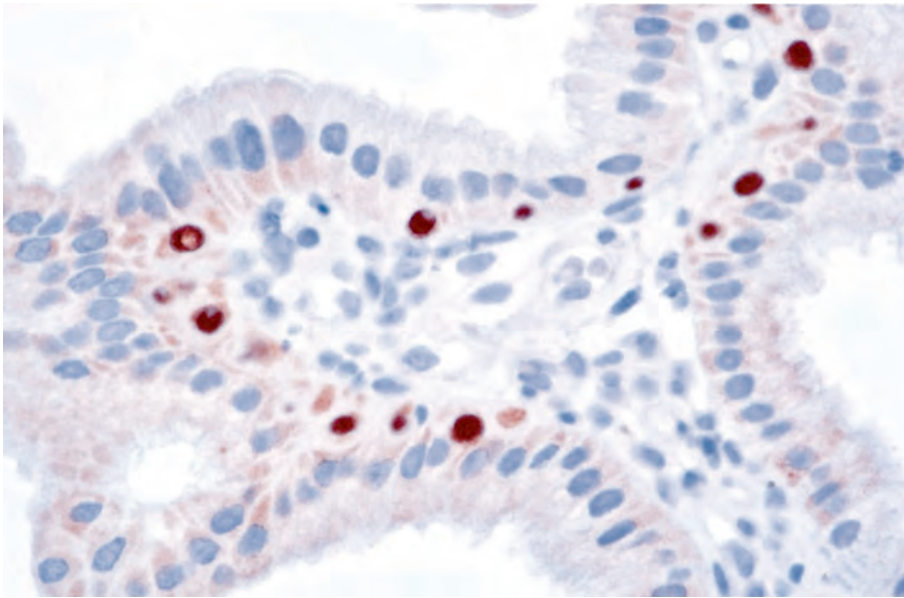


Рис. 3.1 Отдельные резервные клетки в базальном слое цилиндрического эпителия. Ядра темноокрашенные р63.

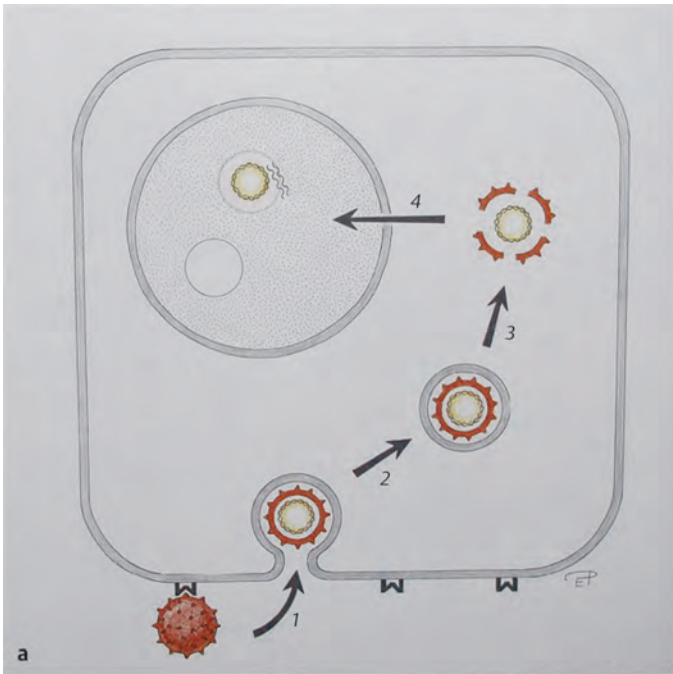
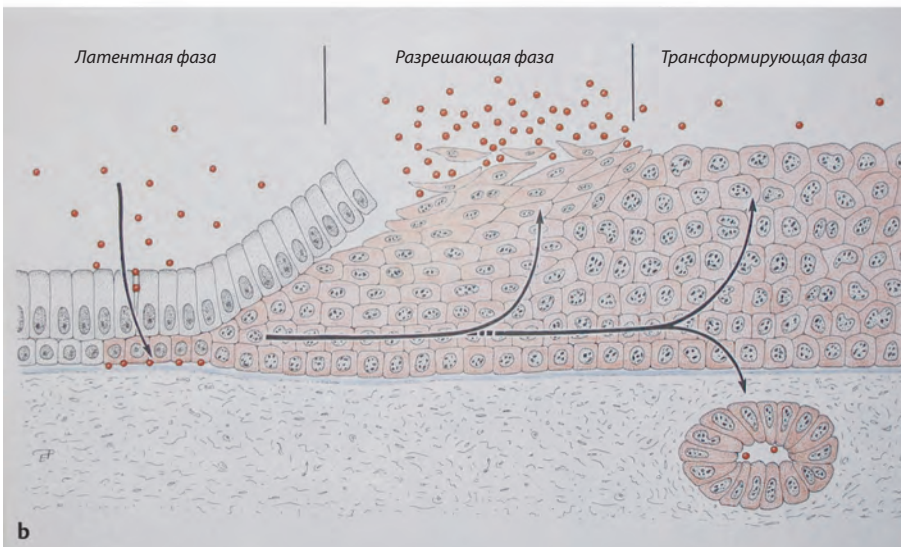


Рис. 3.2 а, б (а) Модель проникновения ВПЧ: поглощение вируса базальными клетками путем эндоцитоза. После выхода из частицы кольцевидный вирусный геном транспортируется в ядро, где он сохраняется как экстрахромосомальная молекула. (б) Схематическое описание трех различных фаз ВПЧ-инфицирования шейки матки. Незначительные повреждения эпителия (цилиндрического и/или плоского) обеспечивают контакт вируса с цервикальными резервными (базальными) клетками. После вирусного поглощения и транспортировки в ядро геном ВПЧ высвобождается эпизотально в небольшом количестве копий и без значимой экспрессии вирусных генов (латентная фаза).^{19,20,21}



В некоторых случаях имеет место низкий уровень выделения вирусного гена, реализующийся в вирусную репликацию (разрешающая фаза). Экспрессия ранних генов ВПЧ четко ограничена базальными клетками. Продукты поздних генов запускают упаковку образованных вирусных геномов, и вновь полученные вирусы высвобождаются на поверхность шейки матки. Морфологические эффекты определяются как плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени выраженности (LSIL). Особенно в метапластическом эпителии зоны трансформации экспрессия вирусных генов может сдвигаться от режима репликации к режиму трансформации с высоким уровнем экспрессии ранних генов E6 и E7, которые запускают геномную нестабильность клеток хозяина, что в свою очередь, индуцирует абберантный митоз и пролиферацию атипичных базалоидных клеток (трансформирующая фаза). Трансформирующие инфекции обуславливают HSIL и аденокарциному in situ (AIS).^{35,36,37,42,43,44, 45,46,47}

Рак шейки матки возникает редко и является поздним проявлением инфекции, вызываемой ВР-ВПЧ. Латентный период от первичного проникновения вируса до инвазивного рака составляет 8 лет и более.^{31,32} HSIL коррелируют с более высоким риском прогрессирования до инвазивного состояния, нежели плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени выраженности (LSIL). Обзор литературы, проведенный Östör,³³ показал спонтанный регресс в 57%, 43% и 32% случаев CIN 1, CIN 2 и CIN 3, соответственно, а персистенцию – в 32%, 35% и 56% случаев. Только примерно в 1% случаев CIN 1, 5% случаев CIN 2, но более, чем у 12% пациенток с CIN 3 происходит прогрессирование до инвазивного рака шейки матки. В ретроспективном ко-

гортном исследовании McCredie и соавт.³⁴ вероятность перехода в течение 30 лет нелеченой CIN 3 в инвазивную в течение 30 лет составила 30%.

3.2.2 Фазы ВПЧ-инфекции

ВПЧ-инфекция проходит 3 фазы экспрессии вирусных генов: латентную, разрешающую (продуктивную) и трансформирующую.²⁴ После интраэпителиальной неопластической трансформации некоторые HSIL и аденокарциномы *in situ* (AIS) будут прогрессировать в инвазивный рак шейки матки (► Рис. 3.2).

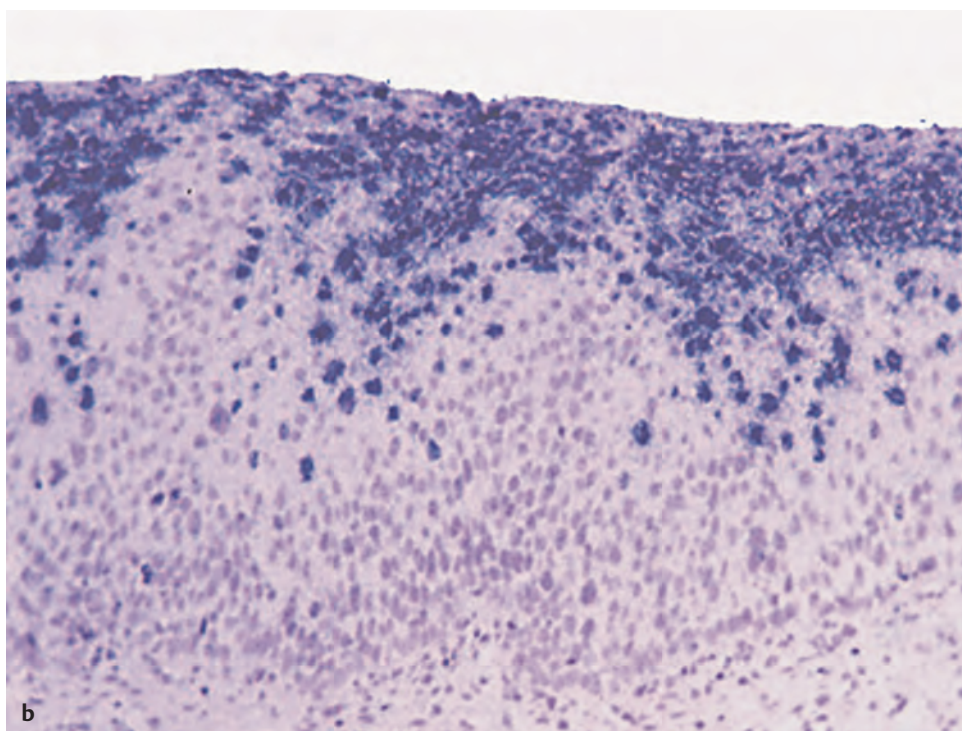
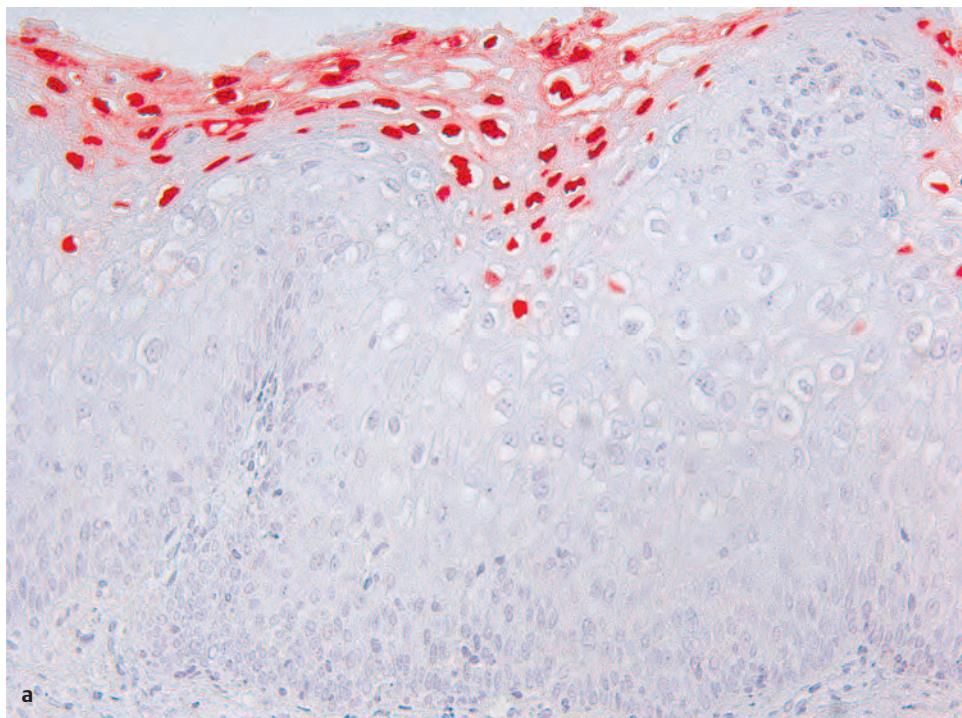


Рис. 3.3 а, б Разрешающая (продуктивная) фаза ВПЧ-инфекции с вирусной репликацией во время полной плоскоклеточной дифференцировки. Продукты поздних генов способствуют упаковке реплицированных вирусных геномов, и вновь образованные вирусы высвобождаются из кератиноцитов на поверхности.^{36,37} (а) После окраски L1 видны белки капсида ВПЧ (красные) в поверхностных слоях пораженного эпителия. (б) Гибридизация *in situ* демонстрирует вновь образованные вирусы (синие). (Изображение любезно предоставлено S. Syrjänen).

Глава 9

Кольпоскопия во время беременности

9.1	Влияние беременности на кольпоскопическую картину	141
9.2	Доброкачественные изменения во время беременности	141
9.3	Подозрительные изменения	143
9.4	Послеродовой период	143
9.5	Биопсия во время беременности	145

9 Кольпоскопия во время беременности

Гинекологическое обследование на ранних сроках беременности показано пациенткам, не осмотренным до её наступления. Оно должно включать мазок по Папаниколау и, как мы считаем, кольпоскопию. Сценарий рака шейки матки, диагностированного во время беременности (обычно у женщин без стандартного гинекологического наблюдения) становится редкостью.

Наиболее заметной кольпоскопической находкой во время беременности является увеличение размера и количества кровеносных сосудов, что приводит к гиперемии шейки матки.¹ Строма размягчена и отечна, и шейка становится увеличенной. Слизистая эндоцервикса гиперпластична. Пролиферация цилиндрических клеток приводит к расширению и ветвлению железистых крипт с образованием многочисленных вторичных расщелин и туннелей.^{2,3} Слизистая эндоцервикса становится бархатистой в результате более глубокого расширения в строму. В результате этого железистое поле приобретает ячеистый вид.

Другим характерным изменением во время беременности является децидуальная реакция стромы. Она может быть ограниченной и очаговой, либо довольно обширной, и иногда образует полипоидные поражения, относящиеся к *децидуальным полипам* (► Рис. 9.1, ► Рис. 9.2, ► Рис. 9.3).

Полностью покрытый плоским эпителием эктоцервикс значимо не изменяется во время беременности. Тем не менее, иногда у беременной женщины может формироваться эктопия, либо существовавшая ранее эктопия может вырасти в результате увеличе-

ния объема шейки матки. (Вне беременности эктопия *de novo* не образуется.) На поздних сроках беременности может также появиться псевдоэктопия вследствие выворачивания цервикальных губ во время осмотра в зеркалах.

Цервикальная слизь во время беременности претерпевает характерные изменения, становясь вязкой и мутной, беловатой или желтоватой, и содержит нити или частицы (► Рис. 9.4, ► Рис. 9.5). Слизь бывает труднее удалить с помощью уксусной кислоты, чем вне беременности.

Помимо таких поражений, как децидуальные полипы (► Рис. 9.1), не существует кольпоскопической картины, характерной для беременности. Изменения, происходящие во время беременности, аналогичны описанным в Главе 3 и Главе 4. То же самое относится к реактивным изменениям, воспалению и инфекциям.

В прошлом велись оживлённые дебаты о том, может ли плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (SIL; известное также, как цервикальная интраэпителиальная неоплазия [CIN]) развиваться во время беременности и регрессировать после родов.^{4,5} Конечно, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени выраженности (LSIL) может регрессировать независимо от беременности. В противоположность этому, в ряде исследований было показано, что выраженное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (HSIL; CIN 3), обнаруженное в процессе гестации, не разрешается после родов.^{6,7,8,9,10} Систематическое изучение шеек матки у женщин на ранних сроках беременности показало удивительно высокую частоту персистирующих HSIL (CIN 3).¹⁰ Эти результаты представляют интерес с эпидемиологической точки зрения и подчеркивают важность рутинного гинекологического наблюдения во время беременности.¹¹

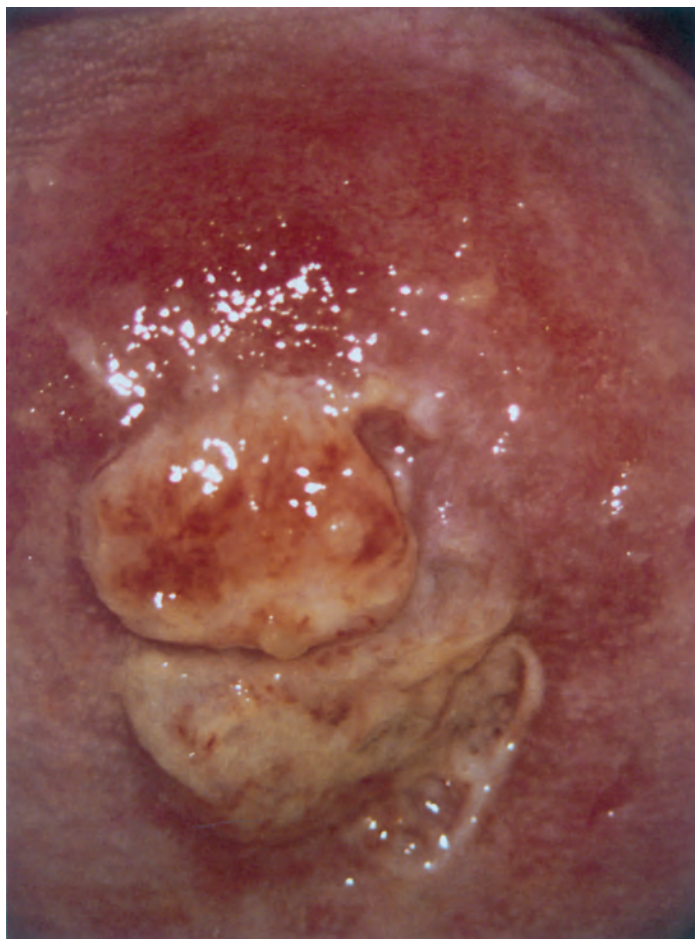


Рис. 9.1 Беременность 3-я, 20 недель гестации. Децидуоз. Сероватое, солидное образование у наружного зева. Образование покрыто фибрином, а не эпителием. Гистология показала децидуальную реакцию стромы.



Рис. 9.2 Беременность 2-я, 8 недель гестации. Два децидуальных полипа в цервикальном канале. Поверхность их покрыта фибрином, затеняющим эпителий. Обратите внимание на сосудистый рисунок, типичный для децидуальных полипов.



Рис. 9.3 Беременность 2-я, 16 недель гестации, децидуальный полип в цервикальном канале. Шейка матки синюшная.

9.1 Влияние беременности на кольпоскопическую картину

Синюшность слизистых шейки матки и влагалища считалась клиническим признаком беременности задолго до того, как были разработаны ультразвуковые и иммунологические тесты. Появление этого признака связано с увеличением васкуляризации тазовых органов, особенно венозных сплетений. Значимая задержка жидкости придает шейке мягковатую консистенцию, которая нарастает с увеличением срока беременности. Повышенная ранимость и склонность к контактным кровотечениям отмечаются при введении зеркал, особенно при заборе мазка, или выполнении биопсии.

Синюшность и мягкая консистенция составляют фоновые изменения в кольпоскопической картине. В отличие от небеременного состояния, они грубые и могут придавать даже доброкачественным изменениям подозрительный и настораживающий аспект (► Рис. 9.5, ► Рис. 9.6, ► Рис. 9.7, ► Рис. 9.8, ► Рис. 9.9). Это особенно относится к реакции на уксусную кислоту.

9.1.1 Проба с уксусной кислотой

Эффект уксусной кислоты более выражен во время беременности, вследствие чего приобретение белой окраски даже доброкачественными поражениями может казаться подозрительным (► Рис. 9.5b, ► Рис. 9.7 и ► Рис. 9.9b). Таким образом, реакция на уксусную кислоту может быть трудно интерпретируема во время беременности. См. также Главу 5.

9.1.2 Проба Шиллера

Проба Шиллера при беременности отличается только тем, плоский эпителий шейки матки и влагалища под воздействием йода становится более интенсивно коричнево-черным (► Рис. 9.6b, ► Рис. 9.10, ► Рис. 9.11b). Проба Шиллера особенно полезна, когда область, становящаяся белой после обработки уксусной кислотой, с йодом приобретает пятнистый (но не однородный) коричневый цвет (► Рис. 9.9c). Такая картина скорее указывает на кондиломатозное поражение, чем на атипию. См. также Главу 5.

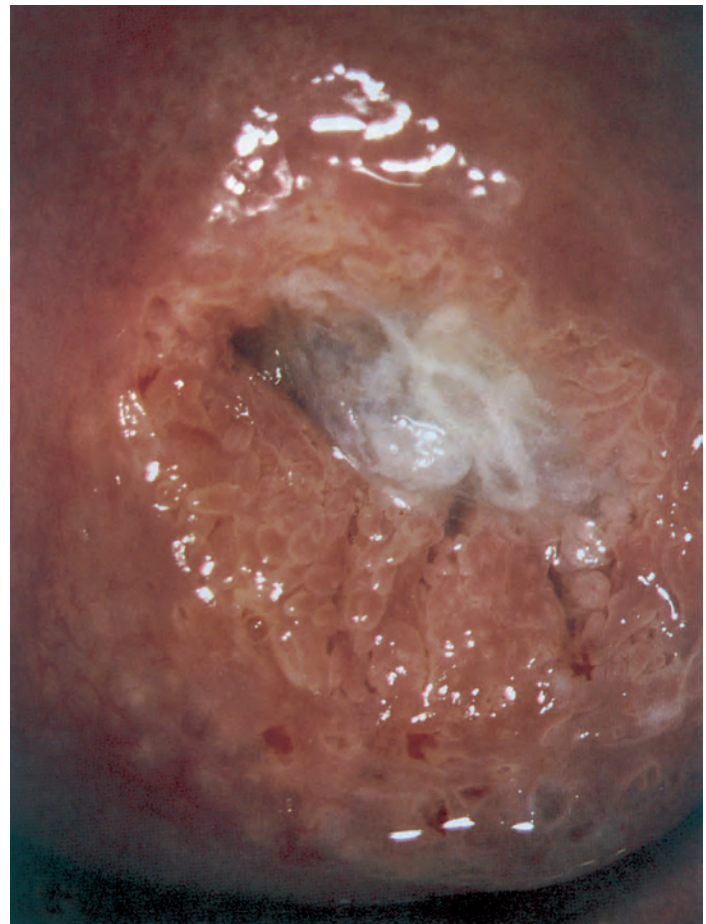


Рис. 9.4 Беременность 3-я, 17 недель гестации. Эктопия с огрубевшей текстурой и глубокими продольными складками. На задней губе завершена трансформация, с устьями желез и просвечивающимися насквозь небольшими наботовыми кистами. Синева-багровое окрашивание всей слизистой шейки матки. В цервикальном зеве находится вязкая слизь с беловатыми нитями и гранулами, характерными для беременности.

В послеродовом периоде, особенно у кормящих матерей, кольпоскопия может демонстрировать неокрашиваемые йодом участки на шейке матки и влагалище. Этот эпителий не содержит гликоген, как результат послеродовой атрофии (► Рис. 9.12b). После прекращения грудного вскармливания, состояние возвращается к нормальному, с обычным равномерным окрашиванием влагалища и шейки матки.

9.2 Доброкачественные изменения во время беременности

В начале беременности шейка матки по большей части не меняется (► Рис. 9.13) и демонстрирует грубый гроздьевидный рисунок эктопии. Особенно заметны продольные складки цервикальной слизистой оболочки (► Рис. 9.4). Подобные проявления могут быть выявлены простым обнажением цервикального канала в зеркалах. Укрупнение контура поверхности зоны трансформации может произойти уже на ранних сроках беременности (► Рис. 9.6a). Проба Шиллера может обнаружить другие диагностические признаки, включая островки зрелого, богатого гликогеном эпителия. Не четкая граница между ЗТ и окружающей йод-позитивной шейкой также указывает на доброкачественное поражение (► Рис. 9.6b). После применения уксусной кислоты нормальная ЗТ часто становится более интенсивно, чем обычно, ацетобелой, с более выступающими устьями желез (► Рис. 9.7, ► Рис. 9.14). После завершения трансформации можно увидеть ретенционные кисты и устья желез, просвечивающие через прозрачный эпителий (► Рис. 9.4).

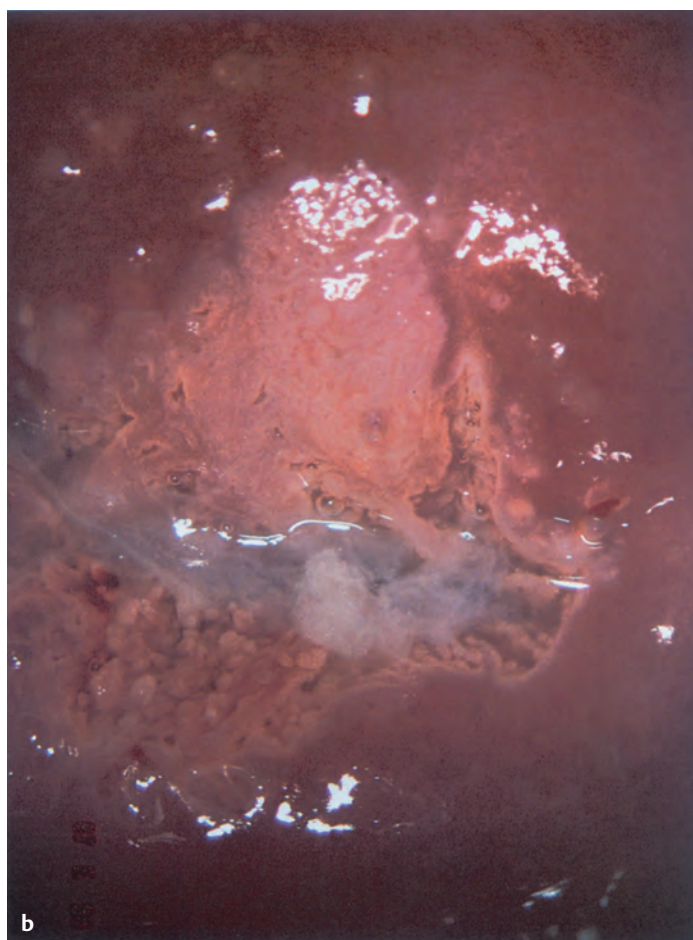
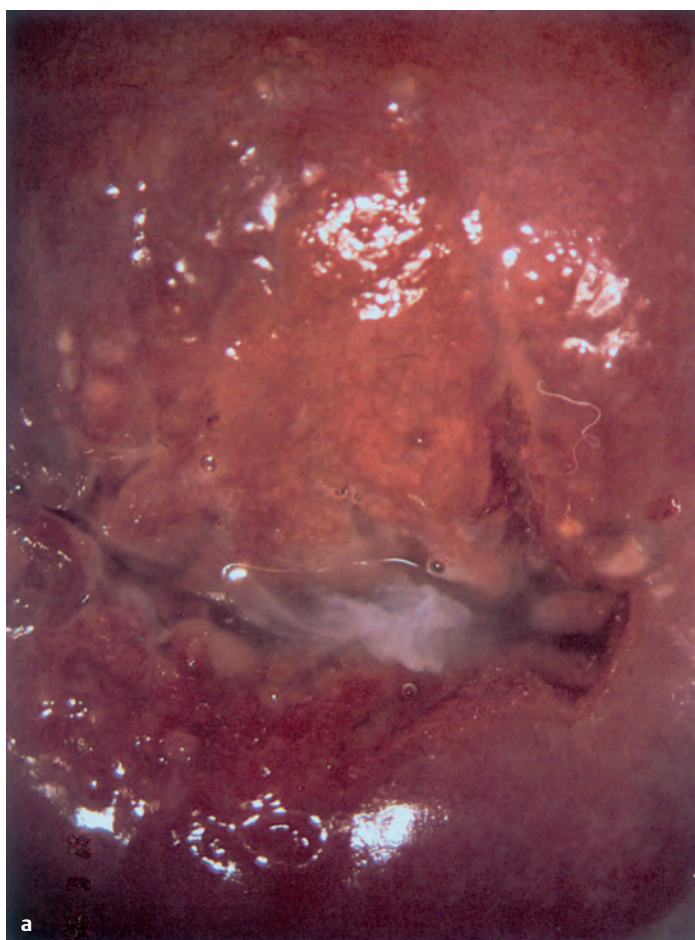


Рис. 9.5 (а) Беременность 2-я, 18 недель гестации. Существует четко ограниченная, почти бесструктурная область внутри более ничем неприметной зоны трансформации на передней губе. **(б)** После применения уксусной кислоты в описанной области появляются несколько устьев желез и нежная мозаика. Гистология показала метапластический эпителий.

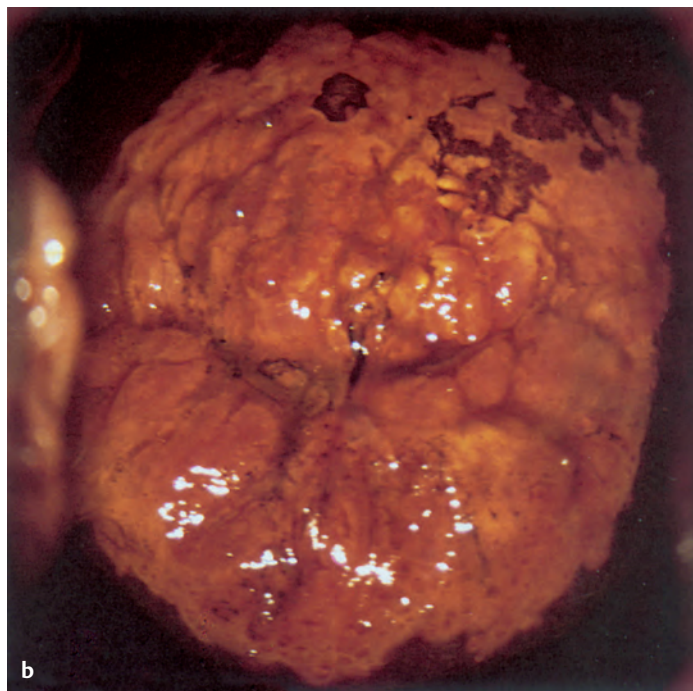


Рис. 9.6 (а) Беременность 2-я, 11 недель гестации. Существовавшая прежде зона трансформации со слегка грубой поверхностью и усиленным сосудистым рисунком. Слегка синюшное окрашивание оригинального цервикального эпителия. **(б)** После применения йода (проба Шиллера) плоский эпителий окрашивается в темно-коричневый цвет. В пределах зоны трансформации имеются островки зрелого гликогенсодержащего метапластического эпителия.

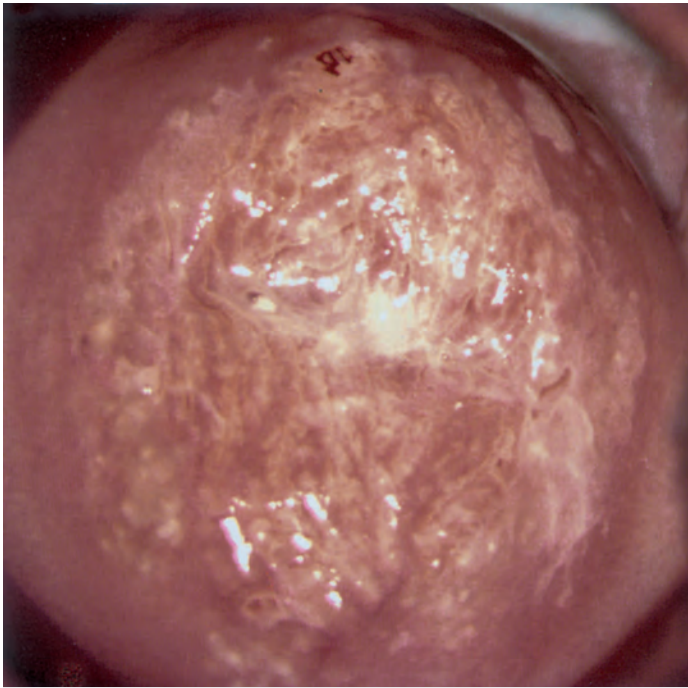


Рис. 9.7 Беременность 1-я, 8 недель гестации. Зона трансформации с беловатой реакцией на уксусную кислоту. Устья желез, окружённые манжетой. Плоские кондиломы между 12 и 2 часами.

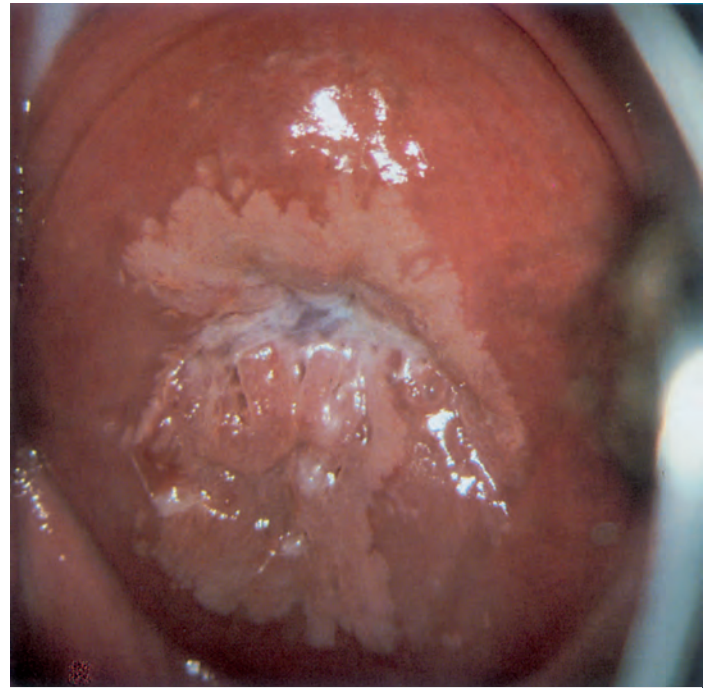


Рис. 9.8 Беременность 1-я, 11 недель гестации. После применения уксусной кислоты на передней и задней губе внутри зоны трансформации появляется белая область с нежной мозаикой и пунктацией. Граница со слегка синюшным оригинальным эпителием резкая. Гистология показала метапластический эпителий.

Четко ограниченные области в пределах нормальной ЗТ могут казаться подозрительными, особенно когда демонстрируют интенсивную и быструю реакцию на уксусную кислоту (► Рис. 9.5a,b). Во время беременности это особенно относится к метапластическому эпителию, который также может быть четко разграничен с оригинальным плоским эпителием и демонстрировать мозаику, пунктацию, либо и то, и другое одновременно (► Рис. 9.8). В таких случаях небольшие размеры и однородный внешний вид мозаики, или нежная и однородная пунктация дают полезные диагностические подсказки. В случае некоторых более грубых поражений и определенных комбинаций изменений бывает трудно, или невозможно выставить точный кольпоскопический диагноз (► Рис. 9.9a-c).

Децидуальная реакция едва заметна кольпоскопически, т. е. проявляется в более глубокой цервикальной строме. Однако децидуальные полипы легко отличить от обычных полипов эндометрикса. Последние часто покрыты гладким розовым метапластическим плоским эпителием (► Рис. 8.108) или имеют типичный гроздьевидный рисунок цилиндрического эпителия, в то время как децидуальные полипы желтоватые и не покрыты эпителием (► Рис. 9.1, ► Рис. 9.2, ► Рис. 9.3).

Кондиломатозные поражения относительно часто встречаются во время беременности. За исключением некоторой мягкости они сходны с таковыми у небеременных женщин (► Рис. 9.15). Воспалительные поражения выглядят так же, как и вне беременности. Поскольку нормальный плоский эпителий имеет более глубокий коричневый цвет, они сильно выделяются после обработки йодом (► Рис. 9.10; см. также ► Рис. 8.103b).

9.3 Подозрительные изменения

Кольпоскопические находки, соответствующие SIL (CIN), довольно однородны во время беременности. Разделить LSIL и метапластический эпителий непросто (► Рис. 9.5, ► Рис. 9.8, ► Рис. 9.9 и ► Рис. 9.16). Например, нерегулярная, более грубая мозаика говорит о HSIL (как это происходит вне беременности). Поражения

могут происходить непосредственно за пределами ЗТ (► Рис. 9.11, ► Рис. 9.17). Синюшность способна придавать аномальной кольпоскопической картине особенный оттенок (► Рис. 9.18), который может быть проигнорирован, или расценен как безвредный. В других случаях можно обнаружить аномальный вид с выраженной белой окраской резко очерченной ЗТ (► Рис. 9.19). Особенно разительные ярко-красные поражения всегда подозрительны, а в случаях HSIL также характерно реагируют на уксусную кислоту (► Рис. 9.20a,b).

Кондиломы во время беременности могут потерять свой типичный жемчужно-белый вид (► Рис. 8.98). Они способны приобретать темно-красный оттенок, что затрудняет их корректное распознавание (► Рис. 9.21a). Важным диагностическим пособием в таких случаях является применение йода (проба Шиллера), которое выявляет характерное коричневое окрашивание с сохранением небольших прозрачных пятен, образующих пятнистый внешний вид (► Рис. 9.21b). Эта картина соответствует йод-положительной мозаике на ► Рис. 8.98b. Во время беременности она может стать более грубой, синевато-багровой и сочной (► Рис. 9.21c, d). В послеродовом периоде часто можно наблюдать регрессию кондилом (► Рис. 9.21e), которые видны лишь как островки коричневого эпителия на периферии (► Рис. 9.21f).

9.4 Послеродовой период

Поражения, развившиеся во время беременности, по существу, остаются без изменений в послеродовом периоде, но теряют характерные гестационные особенности (► Рис. 9.12a, ► Рис. 9.21a-f). Проба Шиллера способна выявить неожиданные результаты: части шейки матки и различные отрезки складчатой поверхности влагалища остаются неокрашенными (т. е. не содержат гликоген) (► Рис. 9.12a,b), особенно у лактирующих женщин. Данная картина, вероятно, обусловлена гипоестрогенным состоянием, вызванным лактацией, и возвращается к норме после прекращения грудного вскармливания.

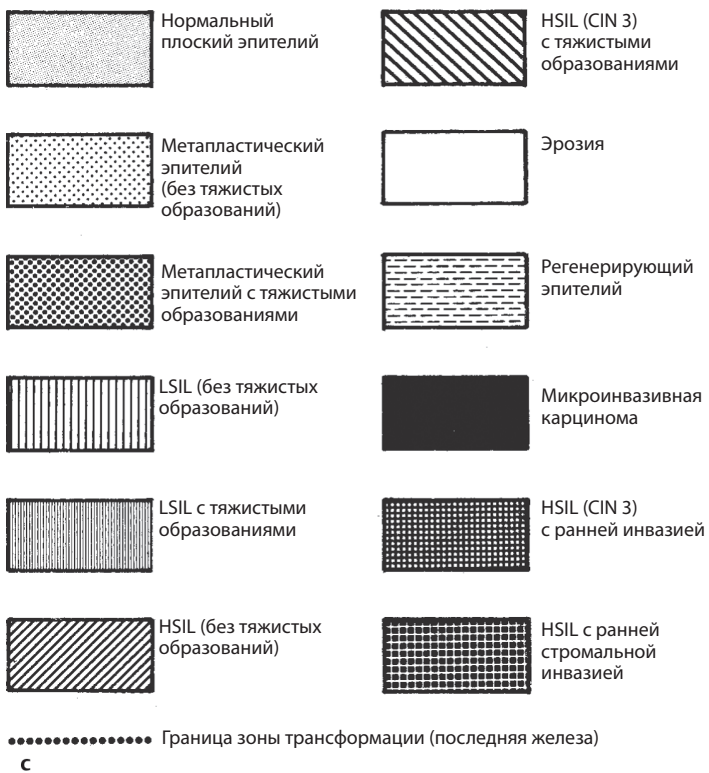
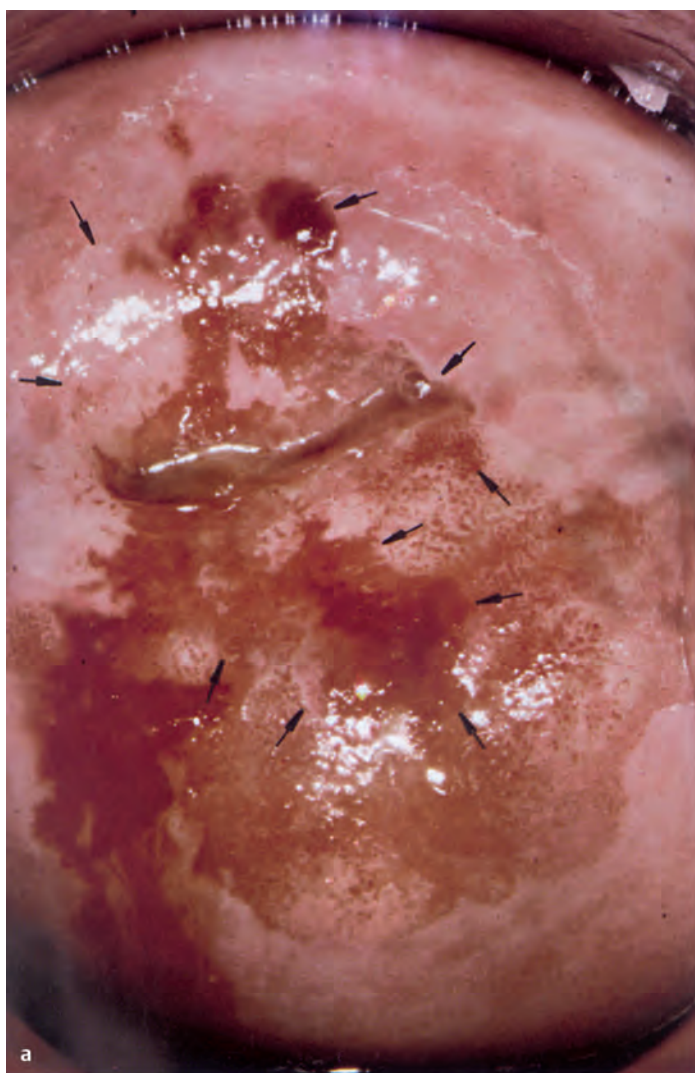


Рис. 10.2 Корреляция кольпоскопической картины с гистологическими результатами в ступенчатых серийных срезах соответствующего материала конизации. Стрелки указывают на границы между кольпоскопическими поражениями.

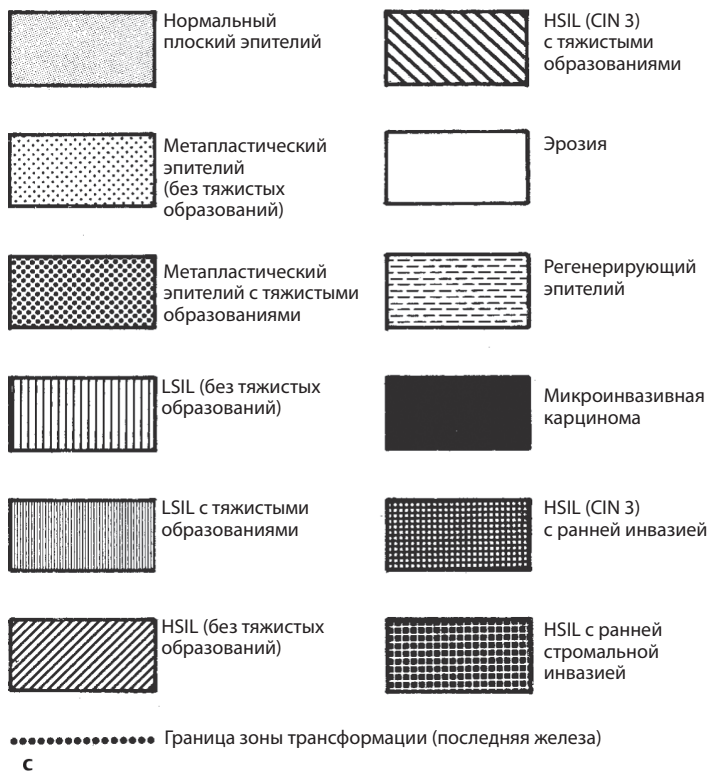
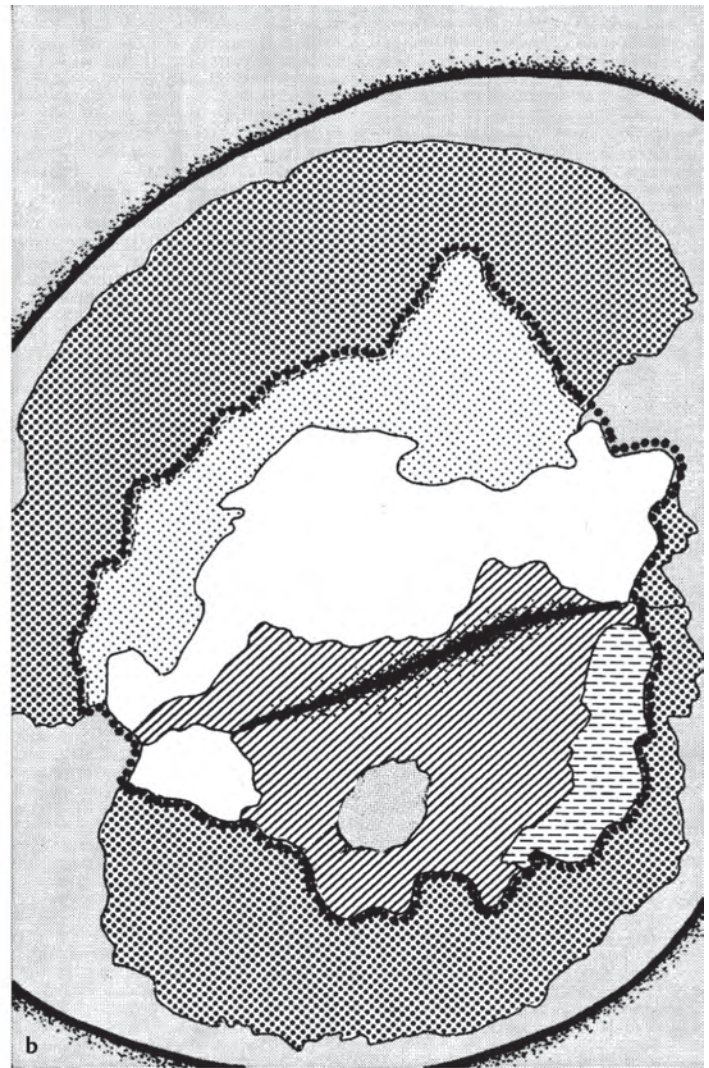
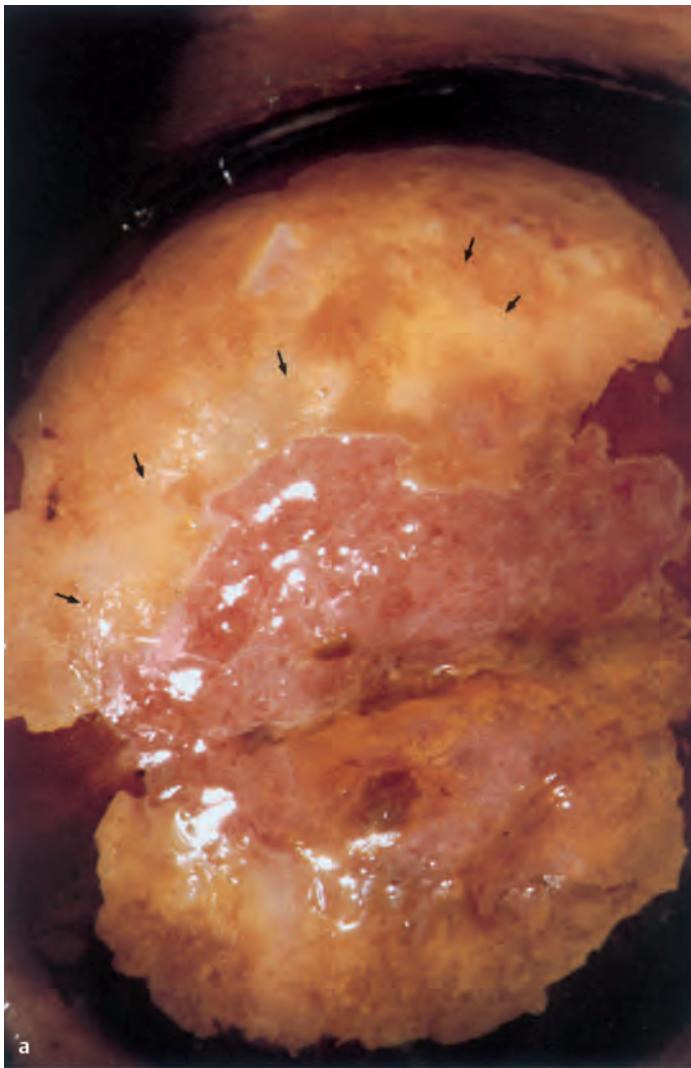


Рис. 10.3 Корреляция кольпоскопической картины после применения йода (проба Шиллера) с гистологическими результатами в ступенчатых серийных срезах соответствующего материала после конизации. Стрелки указывают на чёткие границы между кольпоскопическими поражениями.

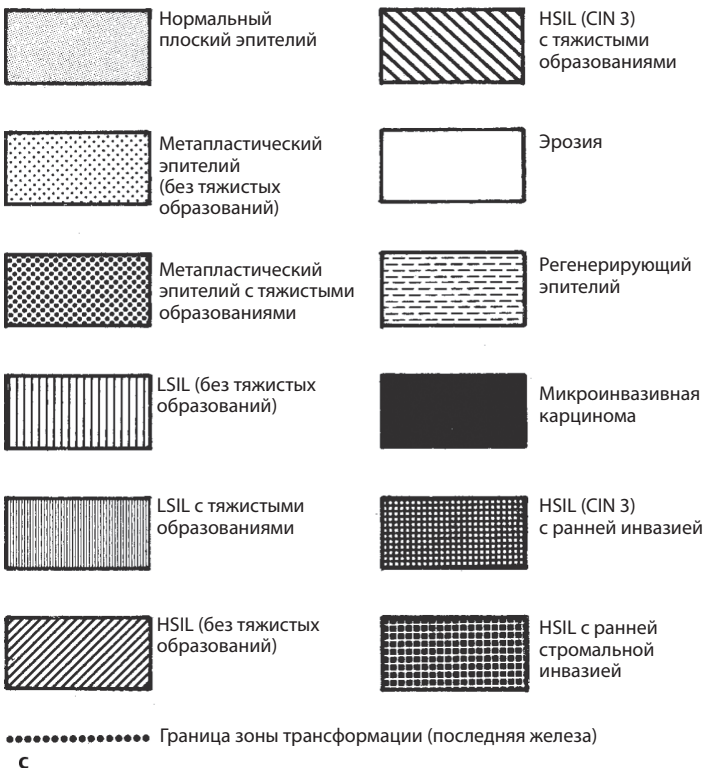


Рис. 10.4 Корреляция кольпоскопической картины с гистологическими результатами в ступенчатых серийных срезах соответствующего материала после конизации. Стрелки указывают на чёткие границы между кольпоскопическими поражениями. Имеет место дисплазия по обе стороны от последней железы.