

Глава 2

Анатомия и гистология шейки матки

2.1. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Строение шейки матки

Кольпоскопия позволяет выявить изменения шейки матки, которые могут быть обусловлены процессами, происходящими как в эпителии, так и в строме. Поэтому следует хорошо представлять себе анатомо-гистологические особенности нижних отделов половых путей.

Как известно, шейка матки — это каудальная часть матки, располагающаяся частично в верхней части влагалища, длиной 2–3 см. Она представляет собой гладкомышечный орган, образованный соединительной тканью (стромой) с сосудами, а также мышечными и эластическими волокнами.

Границу шейки и тела матки, где заканчивается цервикальный канал, принято называть внутренним зевом. Наружное отверстие канала, которое открывается во влагалище, принято называть наружным зевом (рис. 1). Передняя губа шейки матки обычно более крупная, чем задняя. У девочек шейка матки конической формы с точечным округлым зевом, у рожавших — цилиндрической формы с щелевидным зевом [23, 33].

Влагалищная часть шейки матки (экзоцервикс) представляет собой плотную волокнистую соединительную

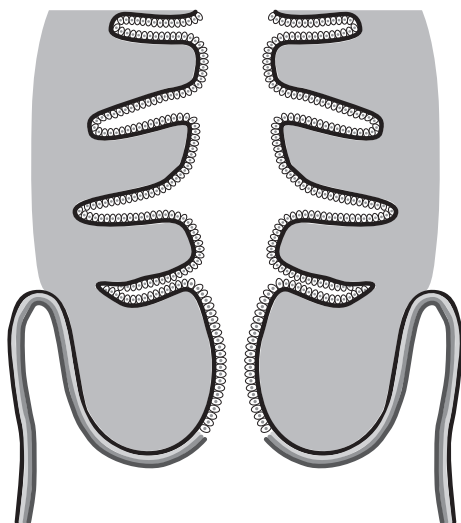


Рис. 1. Структура ШМ в норме

ткань (строму), которая покрыта многослойным плоским эпителием (МПЭ).

Строма под МПЭ состоит из коллагеновых и в меньшей мере эластичных волокон, среди которых располагаются клеточные элементы: фибробласты, гистиоциты, лимфоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, которые переплетаются и образуют сложные сплетения. Содержание мышечной ткани составляет около 15% всей массы тканевого компонента ШМ, она располагается преимущественно в верхней трети ШМ, вблизи цервикального канала (ЦК) и представлена циркулярно расположенными мышечными волокнами, обеспечивающими запирательную функцию [23].

Типы эпителия

Многослойный плоский эпителий (МПЭ)

МПЭ тонкий, практически бесцветный, без сосудов, имеет, как правило, толщину около 150–200 мкм, состоит из 4 слоев клеток (базальных, парабазальных, промежуточных и поверхностных). МПЭ способен к постоянному обновлению за счет непрерывного слущивания поверхностных слоев (цикл его обновления в среднем составляет 4–5 дней).

Главная его функция — защитная. В норме МПЭ стыкуется с цилиндрическим эпителием цервикального канала в области наружного зева (см. рис. 1).

Схематичное изображение структуры МПЭ представлено на рисунке 2.

Базальный слой МПЭ располагается на базальной мембране, отделяющей его от стромы. При гистологическом анализе базальный нижний слой представлен одним рядом округлых или низкоцилиндрических клеток с относительно крупным овальным ядром, богатым хроматином. Данный слой является резервным, благодаря ему происходит постоянное пополнение МПЭ клетками. Среди клеток базального слоя иногда встречаются меланоциты.

Парабазальный слой состоит из 2–3 рядов клеток полигональной формы с крупными ядрами, базофильной цитоплазмой и низким содержанием гликогена, с высокой митотической активностью.

Над ним расположен промежуточный слой, который состоит из крупных клеток полигональной формы с небольшими ядрами, светлой цитоплазмой, высоким содержанием гликогена. Чем ближе слой к поверхности эпителия, тем выше дифференцировка клеток и содержание гликогена в цитоплазме.

Самый верхний слой эпителия называется поверхностным. Он имеет ячеистую структуру, и его ядра немногочисленны и пикнотичны, цитоплазма обильная, эозинофильная в связи с высоким содержанием микрофиламентов кератина [25, 33].

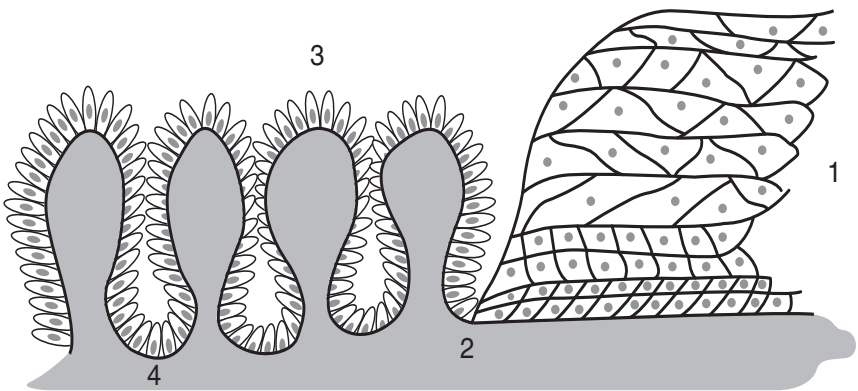


Рис. 2. Схематическое изображение многослойного плоского эпителия (1), цилиндрического эпителия (3), покрывающих строму (4), и участок их стыка (2)

МПЭ тонко реагирует на гормональные воздействия в течение менструального цикла и при различных нарушениях. Эстрогены стимулируют пролиферацию базальных слоев, созревание гликогена в промежуточном и кератина — в поверхностном слоях [81].

Цилиндрический эпителий (ЦЭ)

Цервикальный канал имеет веретенообразную форму, его слизистая оболочка представлена многочисленными складками и гребнями, которые формируют крипты глубиной 4 мм и более. При гистологическом исследовании они называются цервикальными железами. В цервикальном канале и в экзоцервиксе истинных трубчатых желез нет. Элементом эндоцервикса являются псевдожелезы или крипты, клетки которых секретируют слизь, поэтому при осмотре выступающий эндоцервикс эпителий всегда выглядит сочным, влажным.

В норме канал выстлан однослойным цилиндрическим эпителием (ЦЭ), лежащим на базальной мембране, с высокими цилиндрическими клетками, базально расположенными ядрами и большим числом вакуолей, связанных с продукцией слизи. Секрет этих клеток представляет собой кислый и нейтральный муцины, выделение которого осуществляется с помощью апокринного и мерокринного типов секреции [23].

На базальной мембране под ЦЭ располагаются и так называемые полипотентные резервные клетки, способные обеспечить физиологический процесс регенерации эпителия. Дифференцировка резервных клеток может происходить в сторону как цилиндрического, так и плоского эпителия [35]. При кольпоскопии ЦЭ обычно бывает красноватого цвета ввиду его тонкости и просвечивающихся подлежащих сосудов. Гистологическое строение ЦЭ и МПЭ представлено на фото 1, а (см. цв. вклейку).

У женщин репродуктивного возраста в норме стык этих двух видов эпителия находится в области наружного зева, может располагаться на экзоцервиксе у молодых, внутри цервикального канала — у пожилых женщин. Расположение ЦЭ на экзоцервиксе называется эктопией (рис. 3). Эктопию относят к физиологическому состоянию, которое не является патологией и поэтому не вносится в перечень заболеваний МКБ-10 (см. Приложение).

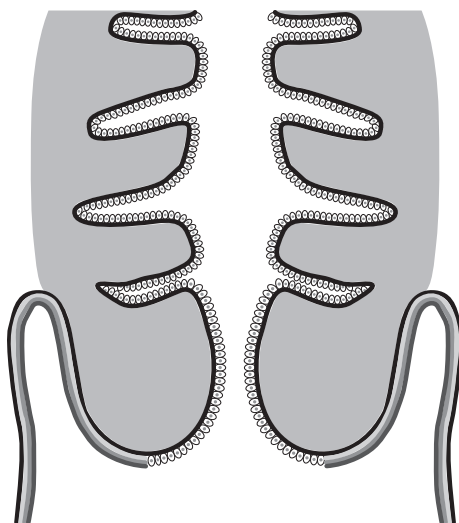


Рис. 3. Структура ШМ при эктопии

Плоскоклеточная метаплазия и зона трансформации (Squamous metaplasia and transformation zone)

Плоскоклеточная метаплазия (сквамозная метаплазия) — нормальный физиологический процесс, при котором цилиндрический эпителий покрывается или замещается многослойным плоским эпителием. Обычно он происходит в зоне эктопии, однако может иметь место и в цервикальном канале, и на поверхности полипов. Течение и характер этого процесса зависят от ряда факторов, таких как гормональная стимуляция, pH влагалищной среды, инфекции и др. (рис. 4).

Плоскоклеточная метаплазия начинается с появления под ЦЭ слоя субцилиндрических резервных клеток, способных к пролиферации и гиперплазии, которые в последние годы называют стволовыми. Происхождение этих клеток до сих пор неясно. Имеется версия о том, что метаплазия может возникнуть и в результате активности мононуклеарных клеток — производных стромы [23].

Формирование МПЭ происходит в результате роста и дифференцировки резервных клеток. Пролиферация последних сопровождается развитием незрелой, а в дальнейшем и зрелой плоскоклеточной метаплазии.

Метапластический эпителий (МЭ) гистологически представляет собой не полностью дифференцированный плоский эпителий разной степени зрелости, иногда располагающийся прямо на цилиндрическом эпителии, клетки которого постепенно дегенерируют (см. рис. 4).

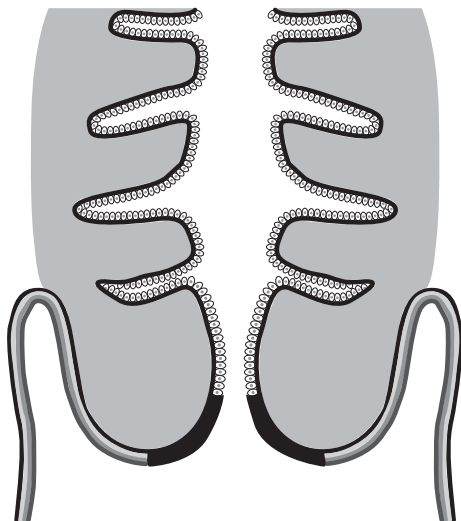


Рис. 4. Структура ШМ при наличии зоны трансформации

Незрелая метаплазия

Клетки при незрелой плоскоклеточной метаплазии более мелкие, не содержат гликогена и в иммуногистохимическом отношении характеризуются особенностями эндоцервикального (наличие муцина) и плоского (кератины промежуточных филаментов) эпителия. На наружной поверхности незрелого метапластического эпителия иногда сохраняются клетки эндоцервикального типа (фото 1, б, см. цв. вклейку).

Зрелая метаплазия

Дифференцировка клеток незрелой плоскоклеточной метаплазии приводит к появлению зрелого метапластического эпителия, мало отличающегося от клеток многослойного плоского эпителия (фото 1, в, см. цв. вклейку). Вместе с тем гистологи отмечают, что выделение слоев, свойственных многослойному плоскому эпителию, в участке плоскоклеточной метаплазии на эктоцервиксе нередко представляет определенные

трудности. В отличие от многослойного плоского эпителия в участках зрелой плоскоклеточной метаплазии отсутствует полярность клеток, они содержат меньшее количество гликогена [23, 81].

Промежуточные этапы метаплазии

Необходимо отметить, что между началом формирования зрелого многослойного плоского эпителия и завершением процесса плоскоклеточной метаплазии можно наблюдать множество различных морфологических картин. Поэтому не удивительно, что для названия различных этапов этого процесса предложено много наименований [81].

Наряду с термином «незрелая» и «зрелая» плоскоклеточная метаплазия используется термин «атипический метапластический эпителий» (плоскоклеточная метаплазия с атипией клеток), клеточные элементы которого характеризуются вариабельностью формы и величины ядер, содержанием в них хроматина, наличием ядрышек.

Интенсивная пролиферация резервных клеток, локализация последних в криптах эндоцервикального типа иногда может вызвать подозрение в отношении ранней стадии плоскоклеточной карциномы. Однако отсутствие полиморфизма, гиперхромных ядер клеток и единичные митозы позволяют исключить диагностику злокачественного поражения [74].

Процесс метаплазии может привести к возникновению эпителиев разных типов, в том числе атипического. Трактовка эпителия на различных этапах его формирования сложна и неоднозначна даже для гистологов. Тем более сложным представляется процесс идентификации такого эпителия кольпоскопически [23].

Метапластический эпителий — основной субстрат для кольпоскопического понятия «зона трансформации».

Кольпоскопическим проявлением нормальной метаплазии является нормальная зона трансформации (ЗТ). Метапластический эпителий разной степени зрелости перекрывает псевдожелезы, которые некоторое время остаются открытыми. Когда отверстие псевдожелезы оказывается закрытым, внутри нее начинает скапливаться секрет (закрытые железы). Со временем этот секрет растягивает железу, вызывая расширение сосудов и перифокальное воспаление, возникают наботовы, или, другими словами, ретенционные кисты. Весь процесс стимулирует сосудистую пролиферацию. Метапластический эпителий представляет основной морфологический субстрат для зоны трансформации на ШМ.

ЗТ в сочетании с эктопией встречается у многих молодых женщин репродуктивного возраста [25].

Как правило, ЗТ — физиологический доброкачественный процесс. Однако, по мнению ряда исследователей, МПЭ, сформированный после трансформации, по биологическим свойствам отличается от первичного МПЭ и в определенных условиях может служить почвой для развития злокачественного процесса. В любом случае ЗТ — это участок, уязвимый для любого внешнего влияния, особенно для ВПЧ, поэтому в 90% случаев именно в зоне трансформации, особенно при наличии незрелого эпителия, развивается цервикальная неоплазия. Незрелую метаплазию врач-кольпоскопист легко может принять за CIN. Полностью зрелый метапластический эпителий внешне практически неотличим от оригинального (естественного) многослойного плоского эпителия (подробнее о ЗТ см. в главе 7).

Врожденная зона трансформации (Congenital transformation zone)

Этот термин широко используется во всей иностранной литературе и мало применяется в РФ. Гистологически врожденная зона трансформации (ВЗТ) представляет собой зону, где эндоцервикальный эпителий подвергся метаплазии еще во внутриутробном периоде жизни и раннем периоде новорожденности, когда под влиянием материнских эстрогенов поддерживались процессы метаплазии. Возможно, определенную роль в формировании ВЗТ играет прием матерью гормональных средств, в частности диэтилstilбэстрола. Гистологические признаки ВЗТ следующие: тонкий плоский эпителий с нежными эпителиальными прорастаниями в строму, небольшое количество или полное отсутствие гликогена в эпителии, тонкий слой поверхностной кератинизации.

Гистологически во ВЗТ могут определяться утолщения стромальных папилл, подразделяющихся и ветвящихся внутри, поэтому кольпоскопически эти участки-поля могут проявляться в виде мозаики [93, 127].

В слое кератинизированных клеток при гиперкератозе и паракератозе могут сохраняться ядра, хотя они становятся пикнотичными, могут давать картину лейкоплакии, с утолщенными участками [63]. Подобные состояния обнаруживают у девственниц и даже новорожденных.

Граница, или стык, ВЗТ с нормальным МПЭ четкая, часто распространяется с экзоцервикса на своды влагалища. Отсутствие гликогена делает этот участок йоднегативным. В практике его принимают за лей-

коплакию или CIN и нередко подвергают неоднократным абляциям, которые, надо отметить, бывают малоэффективными.

2.2. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

К предраковым состояниям эпителия ШМ относят дисплазию МПЭ, дисплазию эндоцервикального эпителия и аденокарциному *in situ*. Термин «дисплазия» является морфологическим и одновременно клиническим понятием и включает в себя процесс пролиферации клеток с появлением в них атипии, особенно ядерной, с последующим изменением всей структуры эпителия, утратой нормального слоистого строения [20, 41].

Считают, что дисплазия, клинически проявляющаяся в появлении атипической ЗТ, возникает, когда в процесс нормальной метаплазии вмешиваются ВПЧ и другие кофакторы.

В зависимости от интенсивности пролиферации клеток и выраженности структурной и клеточной атипии в эпителиальном пласте различают легкую (фото 1, г, см. цв. вклейку), умеренную (фото 1, д, е, см. цв. вклейку) и тяжелую (фото 1, ж, см. цв. вклейку) дисплазию, характеризующиеся появлением атипических клеток сначала в нижней трети, затем в нижних двух третях и, наконец, во всей толщине МПЭ, включая более поверхностные отделы соответственно.

Современная парадигма развития РШМ базируется на этапности прогрессии дисплазии от легкой степени до тяжелой. Другими словами, все типы эпителиальных изменений, предшествующие развитию плоскоклеточной карциномы, представляют собой единый патологический процесс [20]. Состояние, когда экспансия атипических клеток продолжается за пределы базальной мембраны, называют инвазивным раком (*cancer*).

РШМ есть результат многоэтапного процесса опухолевой конверсии на фоне персистирующей папилломавирусной инфекции, в течение которого цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN I, II, III), преинвазивный и микроинвазивный рак последовательно сменяют друг друга на протяжении нескольких лет и даже десятилетий [33].

До сих пор продолжают дискуссии по поводу морфологических критериев, позволяющих определить потенциал к малигнизации каждого из этих состояний. Считается, что характер атипии клеток (дискариоз) меняется и возрастает при прогрессии степени CIN.

Классификации дисплазии

Вопросы терминологии и классификаций предраковых состояний ШМ, влагалища и вульвы остаются предметом дискуссий. Как сказал William Farr в 1856 г., «классификация — это метод общения. Можно с успехом использовать несколько классификаций: клиницист, патолого-анатом и юрист, каждый со своей точки зрения, могут с полным основанием классифицировать болезни и причины смерти таким образом, который будет наиболее всего способствовать решению изучаемого вопроса и поможет прийти к общим выводам» [12].

На XI Международном конгрессе по патологии шейки матки и кольпоскопии (1975) вместо наименования «дисплазия и карцинома *in situ*» был предложен термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (CIN) с выделением трех степеней тяжести: CIN I и CIN II степени соответствуют легкой и умеренной дисплазии, CIN III включает одновременно тяжелую дисплазию и преинвазивную карциному (рис. 5). Объединение в CIN III тяжелой дисплазии и карциномы *in situ* было связано со сходством их ультраструктурных и цитогенетических особенностей, а также биологической потенции [23].

В конце XX в. было установлено, что изменения эпителия, характерные для дисплазии, наблюдаются при инфицировании ВПЧ. В отношении подобных структурных изменений использовали наименования «койлоцитотическая атипия», «койлоцитоз», «плоская кондилома», которые стали объединять с терминами «легкая дисплазия», CIN I ввиду сходства их морфологических особенностей и трудностей дифференцировки (см. фото 1, г, см. цв. вклейку).

С целью лучшего понимания сущности предраковых процессов шейки матки Национальным институтом по изучению рака (США) разработанная их новая цитологическая классификация (Bethesda system, 1988 г., с последующим пересмотром в 1991 г.). На рисунке 5 представлено соотношение трех классификаций.

В данной классификации легкая дисплазия объединена с ПВИ (койлоцитотической атипией, плоской кондиломой) в группу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (LSIL), а CIN II—III объединены в группу плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени (HSIL).

Эти понятия постепенно экстраполируются на гистологические критерии предрака и клинко-кольпоскопическую практику. В данном издании Терминологическая система Бетесда (ТБС) применяется для обозначения клинко-кольпоскопических ситуаций, как это принято в последние годы в развитых странах [193].

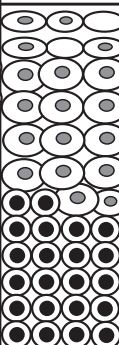
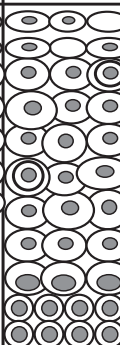
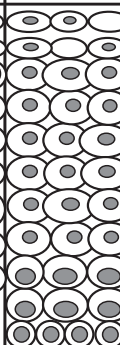
Степени поражения многослойного плоского эпителия: соотношение классификаций						
Инвазивный рак	HSIL (ВПИП) — плоскоклеточное интра-эпителиальное поражение высокой степени		LSIL (НПИП) — плоскокл. интра-эпит. поражение низкой степени		Система Бетесда	
Инвазивный рак	CIN III		CIN II	CIN I	ПВИ	Система CIN
Инвазивный рак	Cancer <i>in situ</i>	Дисплазия III	Дисплазия II	Дисплазия I	ПВИ	Норм. эпителий
						
Подэпителиальная ткань						
						
						

Рис. 5. Соотношение классификаций при поражениях ШМ

2.3. МИКРОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА

Нормальная (индигенная) микрофлора влагалища состоит из резидентной и транзитной.

Резидентная (постоянная или автохтонная) флора доминирует по численности и составляет около 95% общего пула микроорганизмов. Она ограничена по составу видов и обеспечивает колонизационную резистентность [1].

Транзитная (временная, аллохтонная) флора — это малочисленная популяция, которая составляет около 3—5% пула микроорганизмов. Видовой состав ее разнообразный, содержит потенциальные возбудители генитальных воспалительных заболеваний.

Особенностями вагинальной микроэкосистемы являются:

- строгая эстрогеновая зависимость;
- многокомпонентность по видовому составу (включает более 30 видов);

- динамическая изменчивость: в разные периоды жизни и на протяжении менструального цикла может быть разной.

Микроценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста

Общее количество микроорганизмов — 10^6 – 10^8 КОЕ/мл, доминируют лактобациллы — до 95% (>10 видов, высокий процент H_2O_2 — продуцирующих лактобацилл).

Наблюдается низкая концентрация других микроорганизмов (коринебактерии, колиформные виды, стафилококки, стрептококки *D*- и *B*-групп, генитальные микоплазмы, грибы, гарднерелла, бактероиды, фузобактерии, пептококки, пептострептококки, вейлонеллы, клостридии, пропионибактерии, эубактерии, бифидобактерии и др.).

Среди основных бактерий, составляющих нормальный микроценоз влагалища, обычно присутствуют *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp.*

Часто определяются *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, однако в более низких концентрациях.

Более редко обнаруживают *Clostridium spp.*, *Candida spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Bifidobacterium spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Actinomyces spp.*, а также вирусы папилломы и герпеса.

И наконец редкими представителями являются *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*, *Mycoplasma fermentans*.

Колонизационная резистентность, т.е. совокупность механизмов, придающих стабильность микрофлоре, обеспечивает предотвращение заселения хозяина посторонней микрофлорой и является фактором, защищающим ШМ от трансформации [1]. Нарушения микрофлоры считаются кофактором развития цервикальной неоплазии [3, 12, 25]. Восстановление нормальной микрофлоры должно быть обязательным этапом лечения заболеваний шейки матки. Инновационный препарат Гинофлор Э содержит в своем составе 100 млн жизнеспособных лактобактерий и микродозу эстриола. Благодаря эстриолу восстанавливается целостность эпителия влагалища, что создает условия для роста лактобактерий, которые сдерживают рост условно-патогенной флоры.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ ДЛЯ ЗАПОМИНАНИЯ

1. Шейка матки представляет собой гладкомышечный орган, образованный соединительной тканью (стромой) с сосудами, а также мышечными и эластическими волокнами.

2. Экзоцервикс выстилается в норме МПЭ, эндоцервикс — ЦЭ.
3. Расположение ЦЭ на экзоцервиксе называется эктопией, что не является патологией.
4. Процесс метаплазии физиологический и может в результате созревания привести к возникновению многослойного плоского эпителия.
5. Метапластический эпителий — основной субстрат для кольпоскопического понятия ЗТ.
6. ВЗТ представляет собой зону, где эндоцервикальный эпителий подвергся метаплазии еще во внутриутробном периоде жизни и раннем периоде новорожденности, когда под влиянием материнских эстрогенов поддерживаются процессы метаплазии.
7. РШМ есть результат многоэтапного процесса опухолевой конверсии на фоне персистирующей папилломавирусной инфекции, в течение которого цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN I, II, III), преинвазивный и микроинвазивный рак последовательно сменяют друг друга на протяжении нескольких лет и даже десятилетий.
8. Нарушения колонизационной резистентности микрофлоры влагалища считаются кофактором развития цервикальной неоплазии, поэтому рекомендуется применение препаратов для восстановления нормальной микрофлоры влагалища.

Глава 3

Основные методы диагностики

Внедрение в науку и практику новых методов диагностики позволило глубже понять механизмы трансформации плоского и цилиндрического эпителия шейки матки, научиться их диагностировать в ранние сроки и вести пациенток без агрессивного воздействия на ткани. С помощью достижений молекулярной биологии стало возможным определять тончайшие механизмы развития того или иного процесса и предсказывать в ряде случаев пути его развития, а также находить в тканях молекулы ДНК и РНК различных возбудителей, которые могут явиться пусковым механизмом неконтролируемой пролиферации тканей. Кроме того, активно изучается возможность использования молекулярных маркеров пролиферации в тканях, где развивается предраковое состояние. Такие маркеры уже сегодня применяются в практике.

3.1. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ

Цитологические исследования эксфолиативных мазков, легко получаемых с поверхности измененных тканей, в частности с шейки матки, позволяют оценить клеточный состав ткани и выявить наличие атипичных клеток [34, 35].

Цитологические мазки с ШМ берутся либо при организованном тотальном цитологическом скрининге в рамках профилактических программ с определенными интервала-

ми времени, либо их берут клиницисты в практической работе в соответствии с теми или иными показаниями.

Результаты мазка позволяют определить дальнейшую тактику в отношении каждой пациентки. Диагностическая эффективность цитологического мазка колеблется от 46 до 98%, поэтому врачу следует хорошо понимать ограничения метода (табл. 1). Мазок для цитологического исследования следует брать с поверхности экзоцервикса, влагалища и вульвы с помощью шпателя (фото 2, а, см. цв. вклейку), из эндоцервикса с помощью щетки-эндобраша (фото 2, б, см. цв. вклейку). Материал тонким слоем наносят на специально обработанное обезжиренное стекло. Допустимо два образца (с экзоцервикса и эндоцервикса) наносить на одно стекло.

Таблица 1. Диагностическая эффективность цитологического метода при выявлении HSIL [57]

Автор	Численность группы	Чувствительность, %	Специфичность, %
Reid R. (1991)	1012	52,0	92,0
Soost H.J. (1991)	277 842	78,1	94,4
Tabarra S. (1992)	75	66,0	82,0
Echini (1993)	2105	62,5	99,3
Mayeaux J. (1995)	453	45,0	80,0
Schneider A. (1996)	967	28,9	97,5
Matsuura Y. (1996)	151	51,0	95,0
Bishop J.W. (1997)	2320	63,6	99,7
Шабалова И.П. (2001)	210	64–74	77–89
Petry K.U. (2003)	8466	46,0	98,0

Обработка (фиксация) мазка

Важно помнить, что для получения адекватного результата мазок медленно должен быть обработан специальным составом во избежание высыхания клеток (зафиксированно), поскольку их структура может необратимо деформироваться и трактовка такого материала будет неправильной. Например, мазки после нанесения на стекло могут фиксироваться в смеси Никифорова (спирт и эфир в соотношении 1:1) в течение 20 минут путем погружения в него стекла с нанесенным материа-

лом. Препараты окрашиваются по способу Папаниколау: окрашивание гематоксилином, фосфорно-вольфрамовой кислотой и оранжевым G, а затем световым зеленым, бисмарком коричневым и эозином Y.

В практике можно использовать и другие методы окраски материала (например, по Папенгейму), но окраска по Папаниколау считается классической и во всем мире носит название Пап-тест (Pap-smear test). При изучении препаратов, окрашенных этим методом, определен специфический комплекс признаков, характеризующих ядро и цитоплазму клеток.

В нашей стране традиционно широко используется окраска азур-эозином, которая допускает фиксацию мазка на стекле методом высушивания его на воздухе.

Широко используется модификация этого метода — так называемая жидкостная цитология. При данной технологии материал помещается не на стекло, а в специальную пробирку с жидкостной средой, после чего состав отмывается от загрязняющих элементов, обрабатывается специальным образом (получают тонкослойный мазок) и подвергается микроскопии [34]. Преимущества его в том, что чувствительность его выше, чем у традиционного мазка по Папаниколау, возможна компьютерная интерпретация большого числа мазков. Внедрение жидкостной цитологии имеет смысл при организованном цитологическом скрининге, так как это более дорогой метод, чем традиционная цитология [112, 120].

В проведенном в Нидерландах исследовании для оценки 10-летней эффективности национальной скрининговой программы, сравнивалось 3 метода цитологического исследования (традиционный метод и 2 метода жидкостной цитологии). Показано, что применение системы BD TriPath (SurePath) имеет более высокую чувствительность в отношении диагностики LSIL и приводит к снижению заболеваемости и смертности от рака шейки матки, таким образом увеличивая количество преимуществ для сохранения здоровья в рамках программы скрининга [Сравнение эффективности применения систем BD TriPath (SurePath), Hologic ThinPrep и традиционных методов цитологических исследований в качестве первичного метода исследования в рамках национальной скрининговой программы в Нидерландах; Kirsten Rozemeijer, Corine Penning, Albert G. Siebers, Steffie K. Naber, Suzette M. Matthijsse, Marjolein van Ballegooijen, Folkert J. van Kemenade, Inge M. C. M. de Kok, 2015].

При оценке результатов цитологического исследования традиционно пользуются классификацией Папаниколау [6].

Классификация Папаниколау

1-й класс — нормальные клетки (фото 2, в, см. цв. вклейку);

2-й класс — эпителиальные клетки с незначительными морфологическими изменениями: небольшое увеличение ядра и появление клеток метаплазированного эпителия (фото 2, г, см. цв. вклейку);

3-й класс — клетки с более выраженными морфологическими изменениями ядер, обозначенными как дискариоз;

4-й класс — атипические клетки, подозрительные в отношении злокачественности (фото 2, е, см. цв. вклейку);

5-й класс — клетки, которые расцениваются как положительные в отношении рака.

Недостатком данной классификации является то, что в ней не учитываются цитологические изменения, обусловленные вирусом папилломы, которые еще не были известны, когда Папаниколау ее предлагал [21].

Цитологически атипия проявляется как дискариоз (изменение ядерно-цитоплазматического отношения, увеличение структуры и формы ядра); могут иметь место другие признаки анаплазии клеточных элементов; появление незрелых эпителиоцитов и т.д. Койлоциты и в меньшей мере дискератоциты являются признаками ПВИ.

Трактовка цитологических мазков в настоящее время затруднена для практического врача; имеется большая путаница в терминологии, поскольку в мировой практике одновременно используется несколько классификаций. Следует отметить, что в течение последних 60 лет со времени внедрения цитологического метода исследования цервикальных мазков доктором Папаниколау терминология, применяемая в описании мазков и гистологических образцов, менялась несколько раз, отражая прогресс в понимании механизмов развития неоплазии.

Классификация Бетесда

Терминологическая система Бетесда (ТБС) была предложена в результате лучшего понимания роли ВПЧ в генезе РШМ и включает 3 категории мазков: норма, мазки неопределенного значения (непонятные) ASCUS (см. фото 2, г, см. цв. вклейку) и внутриэпителиальные поражения (предраковые) низкой (LSIL) (фото 2, д, см. цв. вклейку) и высокой (HSIL) (см. фото 2, е, см. цв. вклейку) степени.

Трактовка основных терминов, соответствующих ТБС, представлена в таблице 2.

Таблица 2. Терминологическая система Бетесда, 2001 (Terminology Bethesda System (TBS)) [44]

NILM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	Отсутствие изменений типа интраэпителиального поражения или злокачественности
AGC	Atypical glandular cells	Атипичные железистые клетки
AGC, favor neoplastic	Atypical glandular cells, favor neoplastic	Атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные
ASC	Atypical squamous cells	Атипичные клетки плоского эпителия
ASCUS	Atypical squamous cells undetermined significance	Атипичные клетки плоского эпителия неясного значения
ASCH	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL	Атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL
CIN I, II, III	Cervical intraepithelial neoplasia grade 1, 2 or 3	Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1, 2 или 3-й степени
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>	Карцинома <i>in situ</i>
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion	Высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion	Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения
NOS	Not otherwise specified	Не определенные иначе
SIL	Squamous intraepithelial lesion	Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение

Согласно Терминологической системе Бетесда (ТБС) начальным компонентом интерпретации цервикальных мазков является оценка адекватности образца, так как его качество влияет на чувствительность цитологического метода. ТБС 2001 предполагает две категории образцов: «удовлетворительный» и «неудовлетворительный» [33].

Удовлетворительность качества мазка

Для классификации как «удовлетворительный» образец должен содержать как минимум 8000–12 000 хорошо визуализируемых плоских клеток в традиционном мазке и 5000 плоских клеток в жидкостном образце. К обозначению «удовлетворительный» обязательны комментарии цитолога о наличии или отсутствии элементов эндоцервикса или зоны трансформации. Последние должны быть представлены не менее чем 10 хорошо сохранными эндоцервикальными или метаплазированными клетками. Отсутствие эндоцервикальных клеток отмечается

цитологом, но не является критерием для классификации мазка как «неудовлетворительного». Кроме того, может иметься отметка о частичном перекрытии мазка кровью или элементами воспаления (когда от 50 до 70% эпителиальных клеток не могут быть визуализированы).

К категории «неудовлетворительный» относятся образцы, которые не могут быть обработаны в лаборатории, поскольку не подписаны, или разбиты, или неудовлетворительны для микроскопической оценки ввиду малого количества клеточного материала на стекле, или более чем на 75% перекрыты элементами воспаления или эритроцитами.

Трактовка результатов мазка

Адекватная интерпретация цервикального мазка возможна только в случае его классификации как «удовлетворительный». В результате каждый удовлетворительный мазок должен быть отнесен к одной из следующих групп:

Образцы, в которых нет клеточных признаков неоплазии, идентифицируются как *«негативные в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности»*. Это утверждение не зависит от присутствия различных микроорганизмов или неспецифических реактивных и репаративных изменений. Под реактивными и репаративными изменениями понимают эпителиальные клеточные изменения доброкачественного происхождения, которые отражают изменения в цервиковагинальной среде в результате гормональных изменений, сдвига pH, воспаления, изменения состава вагинальной флоры, экспозиции внешних факторов, таких как, например, радиация и инородные материалы.

Образцы с клеточными изменениями, которые более значимы, чем реактивные, но количественно или качественно недостаточны для постановки диагноза «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение» (SIL), относятся к категории *«атипичных клеток плоского эпителия неясного значения»* (ASCUS).

Категория *«атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить высокую степень поражения»* (ASCH) занимает среднее положение между ASCUS и плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени тяжести (HSIL). Выделение данной категории помогает в более быстрой диагностике некоторых случаев CIN II и CIN III [44, 110].

ТБС сегодня принята в большинстве стран, однако анализ данных по результатам ее применения за последние несколько лет позволил обозначить и негативные моменты данной классификации. Так, вместо

ожидаемого снижения стоимости скрининга при ее использовании возникла необходимость пересмотра большого количества мазков второй категории (ASCUS), что делает классификацию Бетесда не вполне приемлемой. Многие страны при скрининге используют классификации, модифицированные под свою специфику (табл. 3) [93, 120].

Таблица 3. Соотношение классификаций

Система Папаниколая (Papanicolaou system)	Система Бетесда (Bethesda system)
Неадекватный мазок	Неудовлетворительный мазок
I Норма	Норма
II Воспаление, доброкачественные и реактивные изменения	Воспаление, доброкачественные и реактивные изменения
III а Атипичные клетки неопределенного значения • плоскоклеточные • железистые	ASCUS (предполагаются реактивные изменения) ASCH (предполагаются диспластические изменения) AGUS
IIIб Дискариоз легкой степени Дискариоз средней степени	LSIL (CIN1) HSIL (CIN 2) AGC
IV Дискариоз тяжелой степени	HSIL (CIN 3) AIS
V Злокачественная патология	Инвазивная карцинома

В рутинной практике акушера-гинеколога выбор классификации не является принципиальным. Главным моментом представляется взаимопонимание клинициста и цитолога [57].

Этим специалистам следует обязательно встречаться и обсуждать вопросы описания цитологических и кольпоскопических картин, выбирать удобные и взаимопонятные варианты заключений для правильного определения тактики ведения больных.

Следует подчеркнуть, что информативность цитологического метода определяется несколькими факторами: уровнем подготовки цитолога, полноценным взятием мазка с использованием специальных инструментов, своевременной обработкой материала, соответствующей методу последу-

ющей окраски мазка на стекле, и правильно выбранной локализацией забора материала.

3.2. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ

Этот метод мог бы служить «золотым стандартом» диагностики патологии ШМ, однако высокая стоимость, невозможность частого проведения, трудности в интерпретации некоторых состояний, не всегда точный прицельный забор материала ограничивают и его использование. Морфологическая интерпретация гистофизиологических состояний и патологических изменений ШМ в течение последних десятилетий изменилась. Накопленный фактический материал позволил пересмотреть парадигму предраковых состояний и канцерогенеза, а также морфологические критерии ряда образований ШМ [23].

Основные гистологические термины, касающиеся патологии ШМ, представлены в главе 6.

Материал для гистологического исследования получают путем прицельной биопсии (под контролем кольпоскопа), кюретажа, эксцизии, ампутации ШМ или в результате более объемных операций [110, 189]. К проведению каждой из указанных процедур имеются определенные показания, однако практика свидетельствует о том, что лучше лишний раз произвести биопсию с последующим гистологическим исследованием, чем недооценить серьезность процесса и своевременно не диагностировать РШМ.

Методики биопсии

Биопсия представляет собой прижизненное взятие небольшого объема ткани шейки матки (а также влагалища и вульвы) для микроскопического исследования с диагностической целью. Проводится из участков экзоцервикса с наиболее измененным эпителием с целью уточнения морфологических критериев поражения [41, 93, 112].

Биопсия бывает двух видов:

- точечная (прицельная; punch-biopsy);
- эксцизионная (расширенная; excisional biopsy) (см. главу 11).

Прицельная цервикальная биопсия (Cervical punch-biopsy)

Показания:

- выраженные аномальные кольпоскопические картины;

- аномальные картины при положительном ВПЧ-тесте на высокоонкогенные типы ВПЧ;
- аномальная цитограмма;
- любой кератоз даже при нормальной цитологической картине;
- необычные картины, которые трудно интерпретировать.

Только опытный кольпоскопист может позволить себе в определенных ситуациях избежать биопсии и базироваться на других неинвазивных методах исследования. Тактика начинающих кольпоскопистов — проводить биопсию во всех неясных случаях и обязательно сопоставлять потом результаты КС и гистологического исследования.

Противопоказания

Воспалительные процессы нижних отделов гениталий.

Выбор инструментов и зеркал

После комплексного обследования по общепринятой схеме и исключения (или лечения) противопоказаний биопсия проводится амбулаторно. Перед биопсией очень важно осторожное проведение сосудистых тестов. Следует аккуратно промакивать ватным тампоном, ни в коем случае не растирая ткани, поскольку травматизация хрупких измененных тканей может вызвать артефакты и затруднить работу гистолога. Некоторые авторы даже не рекомендуют использовать перед биопсией раствор Люголя, так как он может повлечь за собой трудно интерпретируемые изменения поверхностных слоев эпителия [84].

В асептических условиях при анестезии или без нее шейка матки обнажается в зеркалах, проводится КС и после оценки состояния тканей осуществляется взятие материала. Чаще при биопсии ШМ используются створчатые зеркала Куско, в других ситуациях, когда локус для биопсии располагается во влагалище или на периферии ШМ, предпочтительнее ложкообразные зеркала.

Биопсию лучше всего проводить не с помощью конхотома, а с помощью специальных хороших биопсийных щипцов (фото 3, а, см. цв. вклейку) или электро- или радиоволновой петли (фото 3, б, см. цв. вклейку). В отдельных ситуациях шейка матки может быть фиксирована пулевыми щипцами [11, 57].

Биопсийные щипцы бывают различных размеров и формы. Оптимальными являются те щипцы, которые дают возможность взять кусочек ткани глубиной около 3 мм и в течение долгого времени остаются острыми. Слишком маленькие щипцы заберут только поверхностный эпителий, слишком большие вызовут кровотечение, тупые щипцы травмируют ткань [72]. Автоклавирование приводит к быстрому затуплению щипцов. Считают, что хорошие щипцы выдерживают без дополнитель-

ной заточки 25 процедур биопсии. Очень удобными являются щипцы, имеющие на бранше маленький фиксирующий зубчик, у некоторых имеется поворачивающаяся головка, позволяющая оперировать в труднодоступных местах [191].

Методы *радиоволновой хирургии* являются новыми высокоэффективными методами, отвечающими требованиям щадящего воздействия на ткани ШМ, они рекомендованы для диагностики и лечения патологии шейки матки, вульвы и влагалища, позволяют проводить прицельную биопсию или эксцизию ШМ под контролем кольпоскопии, оказывая минимальное воздействие на поврежденный участок [45]. Во время проведения манипуляции глубина иссекаемого участка контролируется врачом, а в послеоперационном периоде репаративные процессы протекают быстро, не приводя к образованию грубой рубцовой ткани. Мы применяем для биопсии аппарат «Фотек», который позволяет осуществить широкополосную радиоволновую хирургию и одновременно аргонплазменную аблацию.

Ножевая биопсия обычно проводится в условиях стационара под общим внутривенным обезболиванием и не должна применяться в широкой практике, так как может резко деформировать ШМ, что впоследствии негативно отразится на беременности и родах. Нет доказательств более высокой эффективности ножевой биопсии по сравнению с петлевой, однако последняя, очевидно, более щадящая для тканей шейки матки, влагалища и вульвы [57, 93, 110].

Требования к прицельной биопсии:

- кусочек ткани должен включать поверхностный эпителий и подлежащую строму, желателно захватить и визуальнo нормальную ткань;
- материал после биопсии должен быть достаточного размера (не менее 3 мм), удовлетворительного качества, без следов ожога (если применяется физиохирургический метод). Вагинальная биопсия обычно проводится на глубину не более 2 мм;
- материал необходимо фиксировать в максимально короткие сроки после процедуры до его высыхания. Наиболее часто фиксируют путем погружения кусочка ткани в формалин. Иногда для каждого образца используются отдельные сосуды;
- кусочек ткани забирается очень прицельно и щадяще без глубокого повреждения подлежащих мышечных волокон шейки матки;
- отсутствие стромы в образце не позволяет гистологу дать заключение о наличии или отсутствии инвазии;

- после процедуры биопсии следует обязательно использовать кольпоскоп для оценки адекватности процедуры;
- важно постараться произвести биопсию таким образом, чтобы достичь максимально возможного терапевтического эффекта. Если поражение небольших размеров, то его следует сразу радикально удалить и весь полученный материал послать на гистологическое исследование [88, 170].

Выбор участка для биопсии (сайта)

Биопсию следует осуществлять под контролем кольпоскопа из наиболее измененного участка.

Наиболее часто этот участок представляет собой место стыка эпителиев при гетерогенном поражении (это самые подозрительные и неясные зоны). Обязательно также забирается ткань из зоны атипичных сосудов.

Редко производят биопсию эндоцервикса при условии полной визуализации при использовании специального расширителя.

Петлевая эксцизионная биопсия

При большой зоне поражения берут несколько образцов или проводят ПЭЭ [116].

Детальное описание ПЭЭ приводится в главе 11.

Недостатки прицельной биопсии (ПБ)

Прицельная биопсия в виде одного кусочка ткани из наиболее измененного участка аномального эпителия больше всего распространена в практике с целью получения материала для гистологического исследования. Однако необходимо хорошо помнить об ограничениях этого метода исследования.

Так, крупное исследование по вакцине Гардасил (Доклад Mark Stoler «The Accuracy Of Colposcopic Biopsy: A Report From The Gardasil Clinical Trials Pathology Panel», Пекин, 2007), включающее 17 599 женщин в возрасте 16—26 лет, которым была проведена ПБ с последующей ПЭЭ, показало следующие результаты. Из 100% женщин с диагнозом CIN II по данным ПБ у 48% при ПЭЭ было найдено CIN III. Таким образом, результаты ПБ почти в каждом втором случае были неадекватными и недооценивали степень тяжести поражения ШМ. Прицельная (точечная) биопсия считается эффективной только при наличии ЗТ 1-го и 2-го типа. Ниже приводятся и другие данные, подтверждающие недостаточную эффективность ПБ [173].

Осложнения биопсии

Возможно кровотечение, которое легко можно остановить с помощью кровоостанавливающих средств (капрофер, паста или раствор Монсела и др.) [88].

Пропись раствора Монсела:

Ferrum sulphate — 2100 г

Nitric acid — 150 мл

Sulphuric acid — 110 мл

Aqua distil. — 21 л

Nitric acid — q.s.

При возможности радиоволновой хирургии проводится коагуляция шариковым электродом; можно использовать аргонплазменную коагуляцию, если для биопсии используется аппарат «Фотек». В редких случаях приходится накладывать швы.

Острый цервицит редко может возникнуть через несколько дней после биопсии, может сопровождаться типичной симптоматикой и кровотечением. В таких случаях назначается противовоспалительное лечение.

Особенности биопсии влагалища и вульвы изложены в главах 9, 10.

Эндоцервикальный кюретаж [Endocervical Curettage (ECC)]

При отсутствии четкой границы аномальной зоны трансформации или при аномальных результатах цитологического мазка, взятого из цервикального канала, дополнительно проводится выскабливание слизистой оболочки цервикального канала (кюретаж) для оценки ее состояния. Процедура проводится обычно при локальной парацервикальной анестезии с помощью специальной небольшой кюретки. Существует несколько разновидностей кюреток. Все они небольших размеров, используются только для цервикального канала.

Инструмент вводится до внутреннего зева, плотно прижимается заостренной поверхностью к стенке, после чего осуществляются движения сверху вниз по направлению от внутреннего зева к наружному постепенно вдоль всех стенок канала.

Материал собирается в сосуд и направляется на гистологию. Процедура может проводиться амбулаторно или при наличии других показаний в стационаре.

Кюретаж весьма распространен в США, где он рассматривается как часть кольпоскопического исследования, в то время как, например, в Англии эта процедура используется не так широко [113, 193].

Недостатки кюретажа

Более широкое применение ПЭЭ в Англии и других странах можно считать обоснованным, так как материал, полученный в результате кюретажа, нередко скудный, состоит из слизи, крови, фрагментов ЦЭ канала и фрагментов плоского эпителия, редко — участки стромы. Гистологу интерпретировать такой соскоб сложно, и заключение нередко бывает типа «атипический эпителий». Оценить степень атипии или CIN бывает трудно. Поэтому во многих странах от этой процедуры отказываются и предпочитают выполнять ПЭЭ [193].

В последние годы идут споры об одинаковой эффективности кюретажа и эндобрашинга (Endocervical Brushing; ECB). При последнем материал забирается из цервикального канала с помощью щетки особой формы и жесткости путем погружения в канал и поворота внутри не менее 5 раз. Полученный материал подается как гистологический образец и фиксируется в формалине. Другой путь хранения материала после эндобрашинга — помещение щетки с материалом внутрь специальной трубочки [88].

Обезболивание

Некоторые авторы предлагают за 30—60 минут до проведения процедуры принимать нестероидные противовоспалительные средства типа ибупрофена. Однако опубликованные работы свидетельствуют о низкой эффективности такого обезболивания. Чаще проводится местная парацервикальная анестезия путем введения в наружную часть экзоцервикса 4—6 мл 1% лидокаина в 4 основных точках 2—4—8—10 или 0—3—6—9 часов на глубину 3—5 мм. Можно также применить новокаин или другие препараты, которые используются в стоматологической практике.

Для того чтобы снизить риск кровотечения во время проведения биопсии, в раствор анестетика добавляют вазопрессоры типа адреналина. Известно, что такие комбинированные препараты широко используются в стоматологической практике, и наши коллеги за рубежом их применяют для анестезии ШМ.

В отдельных ситуациях применима кратковременная внутривенная анестезия.