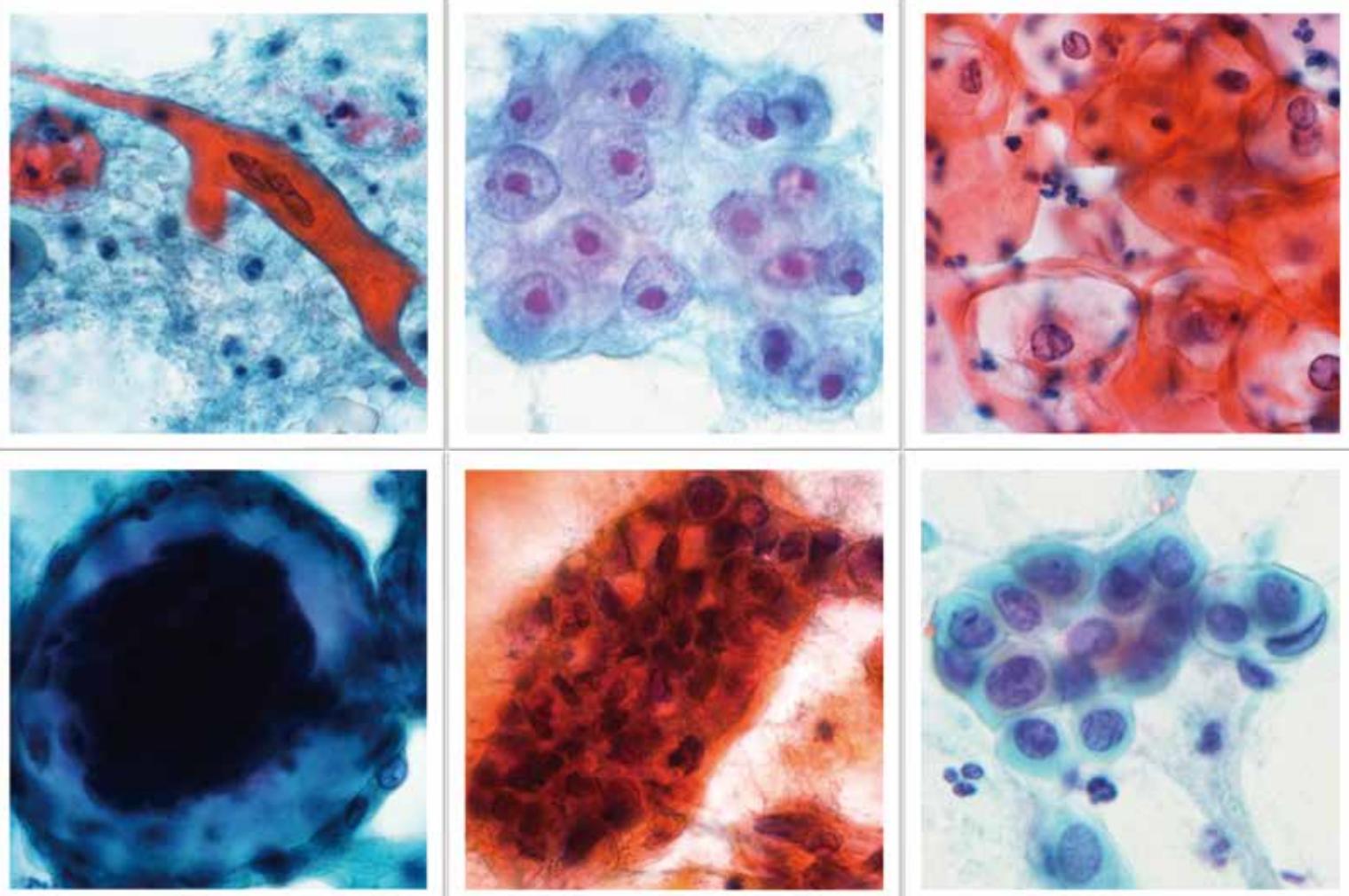


Цитологическая диагностика шейки матки

- Цветной атлас и самоконтроль -

К. Мацуда, Ж. Елеубаева, Ж. Мусажанова, М. Накашима



Nagasaki association for Hibakushas' Medical care (NASHIM) - 2020

Цитологическая диагностика шейки матки

– Цветной атлас и самоконтроль –

К. Мацуда, Ж. Елеубаева, Ж. Мусажанова, М. Накашима



Nagasaki association for Hibakushas' Medical care (NASHIM) - 2020

Предисловие

Публикация данного учебника осуществлена при финансовой поддержке Нагасакской ассоциации медицинской помощи жертвам атомного взрыва (NASHIM), которая была основана в 1992 году с целью продвижения международного сотрудничества в области медицинской помощи пострадавшим от радиационного облучения и онкологических заболеваний. С момента основания, NASHIM реализовал различные проекты по оказанию медицинской помощи на территориях ядерной аварии, таких как, Чернобыльская АЭС, Семипалатинский ядерный полигон и другие радиационные аварии. Вместе с тем, эта организация оказывает разностороннюю поддержку в области научных публикаций связанных с проблемами воздействия радиации на здоровье.

Данная работа является уникальной учебной литературой опубликованной по цитологии шейки матки на русском языке и будет дистрибутирована безвозмездно во всех медицинских учреждениях Республики Казахстан.

Доктор Джордж Папаниколау (George Papanicolaou) опубликовал первую рукопись по ПАП-тесту в 1941 году. С тех пор, технология ПАП-тестов получила поддержку и признание в программах цервикального скрининга рака шейки матки во многих странах. Благодаря скринингу с использованием ПАП-теста заболеваемость раком шейки матки в Соединенных Штатах Америки была снижена почти на 70% с середины 1955-х до середины 1980-х годов. В настоящее время становится общепризнанным, тот факт, что цитологический скрининг с использованием обычного ПАП-теста и цитологии на жидкой основе (LBC) значительно эффективно уменьшают количество случаев заболеваний раком шейки матки, путем раннего выявления предраковых клеток у женщин.

Книга представляет собой *обзор современных методов диагностической цитологии шейки матки*, включая практические методы и систему скрининга рака в Японии, и, что наиболее важно, *предоставляет уникальную возможность самооценки* путем индивидуального изучения учебного материала. Для проведения самооценки были включены фотографии цитологии шейки матки в общем количестве 100 случаев, собранные в ходе многолетней практической деятельности.

Авторы уверены, что этот учебник поможет молодым цитопатологам и гинекологам Казахстана улучшить показатели по диагностике, и в то же время, получить необходимые знания о раннем выявлении поражений шейки матки. Выражаем нашу искреннюю благодарность организации NASHIM за финансовую поддержку для публикации данного учебника.

Коллектив авторов признательны, Лейбовичу Борис Ефимовичу руководителю отдела патоморфологии Клинической больницы Российской Железной Дороги, Воронеж (Россия), за редакцию переводного текста.

Выражают благодарность за качественную работу, выполненную в короткий срок на высоком профессиональном уровне, за проявленные старания, ответственность, трудолюбие, за удачно примененные глубокие знания и огромный практический опыт.

Редакторы:

Кацуя Мацуда, ЦТ, PhD

Жанар Елеубаева, МД, MMSc

Жанна Мусажанова, МД, PhD

Масахиро Накашима, МД, PhD

Редакторы



Кацуя Мацуда, С.Т., I.A.C., Ph.D.

Ассистент профессора,
Department of Tumor and Diagnostic Pathology,
Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan



Жанар Елеубаева, М.Д., F.I.A.C., M.M.Sc.

1. Казахский Научно Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии, Казахстан
2. Высшая Школа Медицины, Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Казахстан



Жанна Мусажанова, М.Д., Ph.D.

1. Ассистент профессора,
Department of Tumor and Diagnostic Pathology,
Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan
2. Доцент,
Высшая Школа Медицины, Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Казахстан



Масахиро Накашима , М.Д., Ph.D

Профессор,
Department of Tumor and Diagnostic Pathology,
Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan

Рекомендация

В развитых странах мира достигнуты значительные успехи в профилактике, ранней диагностике и лечении рака шейки матки (РШМ). Связано это главным образом с тем, что в отличие от других онкологических заболеваний, заболеваемость РШМ хорошо поддается контролю, поскольку заболевание имеет ясную этиологию, четкую и, часто, длительную предраковую стадию, и явную тенденцию к местному распространению.

В Австралии с внедрением скрининговой программы удалось снизить заболеваемость почти в 2 раза – с 13,2 до 6,9 на 100 тыс. женского населения, при этом по данным Института здоровья Австралии смертность от РШМ снизилась с 4,0 до 1,9.

Если развитые страны научились контролировать заболеваемость и смертность от РШМ, то большая часть мира все еще на пути к этому. И данные статистики ВОЗ подтверждают это: к примеру, в 2005 году было зарегистрировано более 500 000 тысяч новых случаев заболевания и 90% из них принадлежали странам с развивающейся экономикой. В том же, 2005 году 260 000 женщин умерло от этого заболевания и около 95% – в развивающихся странах, причем большинство с неподтвержденным диагнозом и отсутствием доступа к адекватному лечению, которое могло бы продлить их жизнь.

Современная концепция программы по улучшению ситуации по РШМ основана на трех основных положениях: 1 – первичная профилактика (здоровый образ жизни с исключением возможных факторов риска, вакцинация определенных групп населения),

2 - вторичная профилактика (качественный и хорошо организованный скрининг женского населения), 3 – внедрение единых для всех современных протоколов диагностики и лечения инвазивного РШМ). Только такой комплексный подход позволит нам повлиять на заболеваемость и смертность от РШМ в нашей стране.

За этот период было опубликовано множество национальных руководств, затрагивающих все аспекты программы, основаны обучающие центры повышения квалификации медперсонала. Скрининг РШМ в РК проходит на жидкостном методе.

Уникальным преимуществом цитологического метода, связанным с особенностями получения материала для исследования (небольшое количество, не инвазивные способы получения) является возможность динамического наблюдения за изменениями клеток из группы повышенного риска с целью выявления предопухолевых изменений и начальных стадий развития опухоли в том числе раннего рака, у больных еще до появления клинико-рентгенологической симптоматики. Это обосновывает эффективность метода при массовых профилактических осмотрах. Много аргументов свидетельствующих о необходимости широкого и раннего применения цитологического исследования на всех этапах развития опухоли. По сути дела, принцип состоит в том, что любое цитологическое исследование при любой локализации поражения – это прежде всего, распознавание или исключение злокачественной опухоли.

Важный принцип работы цитопатолога – обязательная периодическая оценка эффективности цитологической диагностики, основанная на оценке качества соблюдения стандартов забора материала, соблюдения режима хранения при логистике и в преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах.

Для стандартизации диагностической работы большое значение имеют внутрилабораторная и внешний контроль качества.

Считаю, что книга будет полезна для специалистов в области цитологии, студентов, а также для всех специалистов, вовлеченных в процесс скрининга шейки матки, что она улучшить их теоретическую подготовку, а также практическое мастерство в этой важной области.

Председатель правления КазНИИОиР,
академик АН РК,
доктор медицинских наук

Диляра Радиковна Кайдарова

Рекомендация

На всей территории постсоветского пространства Республика Казахстан стала первой страной, которая смогла запустить масштабные программы скрининга и скрининг на цервикальный рак стал первым из этих программ. В 2008 г. понимая необходимость унификации и стандартизации цитологических исследований, а также снижении коммуникативных барьеров между врачами клиницистами и цитологами в понимании цитологических заключений нами была внедрена методика окраски мазков по Дж. Папаниколау и терминологическая система Бетезда.

В течение нескольких последующих лет были организованы целые серии обучающих мастер-классов для врачей цитологов и техников с привлечением зарубежных специалистов, которые позволили внедрить методику окраски по Дж.Папаниколау во всех регионах страны.

Методика окраски по Дж.Папаниколау является единственным методом с доказанной эффективностью в диагностике ранних атипических изменений эпителия шейки матки, принятая во всем мире. Сегодня спустя более 10 лет после внедрения программы цитологического скрининга имеется большая потребность в обучающих материалах, которые необходимы для обучения и совершенствования врачей цитологов, лаборантов.

Дорогие коллеги, перед вами находится клиническое руководство, подготовленное специалистами лаборатории университета г. Нагасаки, которые на протяжении последних трех десятилетий сотрудничают с университетами Казахстана и уже подготовили несколько врачей цитологов, которые успешно участвуют в скринингах и обучаю других специалистов.

Авторы руководства профессор М.Накашима и доктора К.Мацуда и Ж.Мусажанова обладают невероятно огромным опытом в цитологической диагностике и накопили огромный иллюстративный и клинический материал, которым они решили поделится в первую очередь с нами.

Руководство построено последовательно и таким образом, что, открывая страницу за страницей, ты идешь шаг за шагом по всем этапам начиная с пробо-подготовки и окраски до чтения результатов. Очень помогает подробный и информативный иллюстративный материал с описанием каждого клеточного элемента. Руководство заканчивается очень полезным разделом – самопроверки, где есть возможность протестировать себя.

Для меня было большой честью провести первую рецензию данного клинического руководства и поделится впечатлениями от него с авторами и с вами, дорогие коллеги. Данное клиническое руководство будет очень полезным и должно стать настольной книгой прежде всего для врачей, которые задействованы и активно участвуют в Национальной программе цитологического скрининга – цитологов, патологов, техников лаборантов, врачей акушер-гинекологов, гинекологов-онкологов, а также резидентов и интернов медицинских вузов.

Доктор медицинских наук,
Врач онколог-гинеколог,
директор и руководитель отдела онкогинекологии и радикальной тазовой хирургии
клиники Almaty SEMA Hospital

Мурат Решатович Кайрбаев

Содержан

Предисловие	2
Рекомендации	4

Обзор современной цитологии шейки матки

1. Эпидемиология рака шейки матки	8
2. Скрининг рака шейки матки	8
3. Система Бетезда (Bethesda) для оценки результатов цитологических исследований шейки матки	10
- Обзор системы Бетезда (Bethesda) 2014 (на английском и русском языках)	11
- Ключевые моменты системы Бетезда (Bethesda) 2014	16
4. Связь поражения шейки матки с ВПЧ	18
5. ВПЧ-инфекция и цервикальный канцерогенез: молекулярный механизм.....	19
6. Вакцина против ВПЧ.....	21
7. Методы выявления ВПЧ	23
8. Жидкостная цитология (ЖЦ).....	26
9. Методы сбора образца для цервикальной цитологии (Японское руководство 2017).....	28
10. Практика и принцип метода окрашивания, применяемого в цитологии.....	30
- Окрашивание по Папаниколау	30
- Принцип окраски по методу Папаниколау	31
- Подготовка реагента для окрашивания по методу Папаниколау	31
- Важные моменты при окрашивании по Папаниколау	32

Практическая цитология шейки матки

1. Нормальные клетки	33
- Клетка многослойного плоского эпителия	33
- Менструальный цикл и цитологические характеристики мазков	33
- Эндоцервикальная призматическая клетка.....	37
- Эндометриальная клетка	38
- Другие клетки	39
2. Бактерии и воспаление	40
- Палочки Додерлейна	40
- Гарднерелла	40
- Альтернария	40
3. Воспалительные заболевания	41
- Эрозия шейки матки.....	41
- Фолликулярный цервицит	41
- Папиллярный цервицит	41
- Атрофический кольпит	42
- Трихомонадный вагинит	42
- Кандидозный вагинит	43
- Хламидия.....	43
- Герпесвирусная инфекция (ВПГ)	44

-	Вирус папилломы человека (ВПЧ)	45
4.	Цитологические особенности, обнаруживаемые при других доброкачественных поражениях шейки матки	46
-	Резервно-клеточная гиперплазия.....	46
-	Плоскоклеточная метаплазия	46
-	Регенеративная клетка (репаративная клетка)	47
-	Эффект облучения	47
-	Беременность. Прерывание беременности	48
5.	Патология плоскоклеточного эпителия шейки матки.....	49
-	Поражение клеток плоского эпителия легкой степени (LSIL)	50
-	Изменения плоского эпителия неопределенного значения (ASC-US).....	52
-	Изменения плоских клеток, не исключается HSIL (ASC-H)	53
-	Внутриэпителиальное поражение высокой степени (HSIL)	55
-	Плоскоклеточный рак (ПР)	58
•	ПР, ороговевающий тип	60
•	ПР, неороговевающий тип	61
6.	Железистые поражения шейки матки	61
-	Аденокарцинома <i>in situ</i> (AIS).....	61
-	Аденокарцинома	62
-	Аденокарцинома с минимальными отклонениями (MDA)	63
-	Дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия (LEGH)	63
7.	Другие карциномы	64
-	Железисто-плоскоклеточная карцинома.....	64
-	Стекловидно-клеточная карцинома.....	65
-	Мелкоклеточная (нейроэндокринная) карцинома (SCNEC)	65
8.	Другие злокачественные опухоли	66
-	Мезенхимальная опухоль	66
-	Смешанные эпителиальная и мезенхимальная опухоль	66
-	Злокачественная меланома	66
-	Злокачественная лимфома.....	67
9.	Вторичные опухоли	67

Самоконтроль в цервикальной цитологии

-	Вопросы.....	70
-	Ответ и объяснение	105

Обзор современной цитологии шейки матки

1. Эпидемиология рака шейки матки

В мире рак шейки матки составляет приблизительно 12% всех онкологических заболеваний у женщин, в 2012 году 266,000 женщин умерли от рака шейки матки. Этот рак является у женщин вторым по частоте и наиболее распространенным в развивающихся странах. Отмечается быстрое увеличение заболеваемости первичным раком шейки матки в репродуктивном возрасте (20-30 лет). Хорошо известно, что развитие рака шейки матки является многостадийным процессом при заражении вирусом папилломы человека (ВПЧ), частота которого увеличивается с ростом половой активности. Абсолютное количество инвазивного рака шейки матки (стадии I-IV) и интраэпителиальной неоплазии шейки матки высокой степени (CIN3) составило 7,710 и 13,621 случаев на 100,000 женщин соответственно. Общий показатель заболеваемости и смертности от вновь развившегося инвазивного рака шейки матки в Японии в 2017 году составил 16.4 и 4.4 на 100,000 человек соответственно. В Казахстане уровень заболеваемости увеличился с 15.3 в 2007 году, до 19.1 на 100,000 человек в 2016 году. Однако, уровень смертности сохраняется в пределах 7%. Для снижения смертности, связанной с этим заболеванием, решающее значение имеют иммунизация против ВПЧ у подростков, скрининг для раннего выявления рака шейки матки/CIN и лечение предраковых поражений.

2. Скрининг рака шейки матки

В мире существуют уникальные системы скрининговых исследований для выявления рака. В Японии создано множество систем скрининга, в том числе для выявления -рака шейки матки, рака желудка, легких, молочной железы и толстого кишечника. Министерство здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии рекомендует использовать эффективные системы скрининга для снижения смертности от рака на основе научных данных. Системы скрининга рака, которые проводятся в рамках муниципальных проектов, приведены в таблице 1.

Таблица 1. Системы скрининга рака в Японии.

	Методы	Обследуемые (возраст)	Частота
Желудок	Опрос, Эндоскопия , X-ray	Старше 50	Каждые 2 года
Шейка матки	Опрос, Внутренний осмотр, Pap test	Старше 20	Каждые 2 года
Легкое	Опрос, X-ray/КТ, Pap test (мокрота)	Старше 40	Каждый год
Молочная железа	Опрос, Маммография	Старше 40	Каждые 2 года
Колоректум	Опрос, Оккультный анализ крови	Старше 40	Каждый год

В Японии при скрининге для выявления рака шейки матки все женщины старше 20 лет обследуются каждые 2 года, а все расходы покрываются муниципальными корпорациями. В США скрининг рекомендуется начинать в течение 3 лет после первого полового акта. Американская Рабочая группа по профилактике (США) рекомендует проводить скрининг у женщин в возрасте от 21 до 65 лет с помощью Пап-теста (Pap-test) каждые 3 года, а для женщин в возрасте от 30 до 65 лет, которые хотят удлинить интервал скрининга, исследование проводят с помощью комбинации Пап-теста и теста на ВПЧ 1 раз в 5 лет. Если женщине старше 65 лет скрининг проводился в течение последних 5 лет, и получали отрицательный результат три раза подряд в течение последних 10 лет, дальнейший скрининг не требуется. В то время, как в Казахстане скрининг с цитологическим исследованием рекомендуется женщинам в возрасте от 30 до 70 лет каждые 4 года.

Уровень охвата скринингом рака шейки матки высок в США и Европе (рис. 1). Наибольшее число составило 84.5% в США в 2012 году, 76.9% в Великобритании в 2015 году. Этот показатель в 2016 году в Казахстане составил 45.9%, в Японии 42.4%. Для дальнейшего снижения уровня смертности от рака шейки матки важно проводить просветительскую работу среди женского населения о том, как скрининг может способствовать раннему выявлению предраковых поражений.

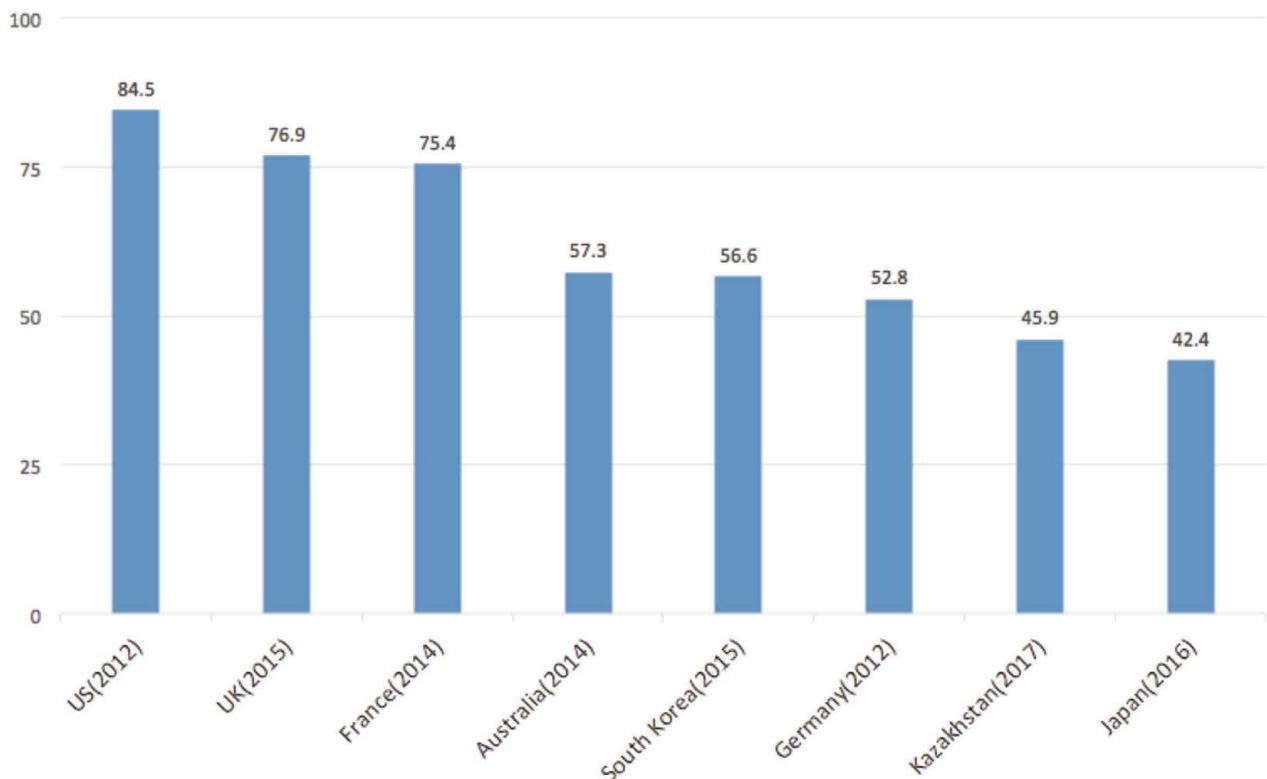


Рисунок 1. Показатель охвата скринингом для выявления рака шейки матки в разных странах.

3. Система Бетезда (Bethesda) для оценки результатов цитологических исследований шейки матки

Система Бетезда (Bethesda) была впервые предложена в 1988 году в качестве новой системы оценки при цитологических исследованиях состояния шейки матки. Совещание для принятия решения о новой системе оценки было проведено в Национальном институте здравоохранения в городе Бетезда, штат Мэриленд, США, поэтому «Bethesda» принята в качестве названия новой системы оценки для цитологических исследований. В конце 1980-х годов несоответствие терминологии, используемой в системе отчетности, было указано в качестве основной проблемы при скрининге рака шейки матки в США. «The Wall Street Journal» опубликовал статью об этой проблеме, ставшей социальной проблемой в США. Правительство США создало экспертную комиссию, впоследствии предложившую единый формат системы оценки.

Основными пунктами этой системы были следующие:

- 1) квалифицирование пригодности цитологического материала
- 2) введение новой диагностической системы вместо классификации по Папаниколау
- 3) рассмотрение системы оценки цитологического исследования как медицинское заключение

Использование системы Bethesda в основном распространялось на страны Латинской Америки, и вторая, пересмотренная, версия была опубликована в 2001 году. Схема этой системы «Bethesda 2001» в основном соответствовала первой версии. Основными пересмотренными пунктами были следующие:

- 1) введение новых категорий для неопределенного значения или неопределенного значения, не исключающего выраженную атипию (ASC-US, ASC-H)
- 2) ссылка на ВПЧ-тест

Американское общество кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP) провели рабочую конференцию по стратегии лечения поражений шейки матки в соответствии с системой Бетезда 2001. Алгоритм клинического ведения женщин с поражением шейки матки был введен в 2001 году и обновлен в 2006 и 2012 годах соответственно. Кроме того, в 2014 году были обновлены терминология и морфологические критерии в системы Бетезда 2001. Система Бетезда 2014 представлена в таблицах 2 и 3 на английском и русском языках соответственно.

Таблица 2. Система Bethesda 2014 года на английском языке.

SPECIMEN TYPE:

Indicate conventional smear (Pap smear) vs. liquid-based preparation vs. other

SPECIMEN ADEQUACY

- Satisfactory for evaluation (describe presence or absence of endocervical/transformation zone component and any other quality indicators, e.g., partially obscuring blood, inflammation, etc.)
- Unsatisfactory for evaluation . . . (specify reason)
 - Specimen rejected/not processed (specify reason)
 - Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (specify reason)

GENERAL CATEGORIZATION (optional)

- Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy
- Other: See Interpretation/Result (e.g., endometrial cells in a woman ≥ 45 years of age)
- Epithelial Cell Abnormality: See Interpretation/Result (specify ‘squamous’ or ‘glandular’ as appropriate)

INTERPRETATION/RESULT

NEGATIVE FOR INTRAEPITHELIAL LESION OR MALIGNANCY

(When there is no cellular evidence of neoplasia, state this in the General Categorization above and/or in the Interpretation/Result section of the report--whether or not there are organisms or other non-neoplastic findings)

Non-Neoplastic Findings (optional to report)

- Non-neoplastic cellular variations
 - Squamous metaplasia
 - Keratotic changes
 - Tubal metaplasia
 - Atrophy
 - Pregnancy-associated changes
- Reactive cellular changes associated with:
 - Inflammation (includes typical repair)
 - Lymphocytic (follicular) cervicitis
 - Radiation
 - Intrauterine contraceptive device (IUD)
- Glandular cells status post hysterectomy

Organisms

- Trichomonas vaginalis*
- Fungal organisms morphologically consistent with *Candida* spp.
- Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis
- Bacteria morphologically consistent with *Actinomyces* spp.
- Cellular changes consistent with herpes simplex virus
- Cellular changes consistent with cytomegalovirus

OTHER

- Endometrial cells (in a woman ≥ 45 years of age)
(Specify if “negative for squamous intraepithelial lesion”)

Таблица 2. (Продолжение).

EPITHELIAL CELL ABNORMALITIES

SQUAMOUS CELL

- Atypical squamous cells
 - of undetermined significance (ASC-US)
 - cannot exclude HSIL (ASC-H)
- Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)
(encompassing: *HPV/mild dysplasia/CIN 1*)
- High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)
(encompassing: *moderate and severe dysplasia, CIS; CIN 2 and CIN 3*)
 - with features suspicious for invasion (*if invasion is suspected*)
- Squamous cell carcinoma

GLANDULAR CELL

- Atypical
 - endocervical cells (*NOS or specify in comments*)
 - endometrial cells (*NOS or specify in comments*)
 - glandular cells (*NOS or specify in comments*)
- Atypical
 - endocervical cells, favor neoplastic
 - glandular cells, favor neoplastic
- Endocervical adenocarcinoma *in situ*
- Adenocarcinoma
 - endocervical
 - endometrial
 - extrauterine
 - not otherwise specified (*NOS*)

OTHER MALIGNANT NEOPLASMS: (*specify*)

ADJUNCTIVE TESTING

Provide a brief description of the test method(s) and report the result so that it is easily understood by the clinician.

COMPUTER-ASSISTED INTERPRETATION OF CERVICAL CYTOLOGY

If case examined by an automated device, specify device and result.

EDUCATIONAL NOTES AND COMMENTS APPENDED TO CYTOLOGY REPORTS (*optional*)

Suggestions should be concise and consistent with clinical follow-up guidelines published by professional organizations (references to relevant publications may be included).

Таблица 3. Bethesda 2014 в Казахстане.

ТИП ИССЛЕДУЕМОГО ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

КАЧЕСТВО МАТЕРИАЛА

- **Удовлетворительно для оценки** (*укажите наличие или отсутствие клеток из эндоцервикальной/переходной (трансформаций) зоны и любых других показателей качества, например, частичное затемнение из-за крови, воспаление и т.д.)*)
- **Неудовлетворительно для оценки...** (*указать причину*)
 - Возврат поступившего материала (образца биоматериала)/не запущен для приготовления (*указать причину*)
 - Материал принят, обработан, приготовлен и исследован, но неудовлетворительный для оценки из-за (*указать причину*)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА (необязательно)

- Внутриэпителиальные поражения и злокачественные новообразования не обнаружены
- Другое: см. раздел Интерпретацию/результат (*например, клетки эндометрия у женщины старше 45 лет*).
- Изменения эпителиальных клеток: см. Интерпретацию/результат (*укажите «плоский эпителий» или «железистый»*)

РЕЗУЛЬТАТ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ ОТСУТСТВУЮТ

(когда нет клеточных признаков новообразования, укажите это в общей категоризации выше и/или в разделе отчета «интерпретация/результат» -присутствуют или нет микроорганизмы, или другие данные)

Изменения эпителиальных клеток неопухолевого характера (необязательно)

- Клеточные изменения неопухолевого характера
 - Плоскоклеточная метаплазия
 - Железистая метаплазия
 - Кератоз
 - Атрофия
 - Изменения, связанные с беременностью
- Реактивные изменения клеток, связанные с:
 - Воспалением (также включает в себя типичные регенеративные изменения):
 - Лимфоцитарный (фолликулярный) цервицит
 - Радиационная терапия (лечебный постлучевой патоморфоз)
 - Внутриматочные противозачаточные средства (ВМС)
- Железистые клетки после гистерэктомии

Микроорганизмы:

- *Trichomonas vaginalis*

- Грибковые микроорганизмы, подобные *Candida* spp.
- Изменения состава вагинальной микрофлоры, вызывающее бактериальный вагиноз.
- Микробная флора, морфологически подобная *Actinomyces* spp.
- Изменения клеток, соответствующие поражению вирусом простого герпеса
- Изменения клеток, соответствующие поражению цитомегаловирусом

ДРУГОЕ

- Клетки эндометрия (у женщин 45 лет и старше)

(указать, если «отрицательно для плоскоклеточного интраэпителиального поражения»)

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ АТИПИЧНЫЕ КЛЕТКИ

ПЛОСКИЙ ЭПИТЕЛИЙ

- Атипичные клетки плоского эпителия
 - Изменения эпителиальных клеток неопределенного значения (ASC-US)
 - Изменения эпителиальных клеток не могут исключить HSIL (ASC-H)
- Слабо выраженные внутриэпителиальные изменения (LSIL) (включая: ВПЧ, легкую дисплазию, CIN1)
- Выраженные внутриэпителиальные изменения (HSIL) (включая: умеренную и тяжелую дисплазию, CIN2 и CIN3)
 - с подозрением на инвазию (если подозревается инвазия опухоли)

- Плоскоклеточная карцинома

КЛЕТКИ ЖЕЛЕЗИСТОГО ЭПИТЕЛИЯ

- Атипичные
 - Эндоцервикальные клетки (БДУ или указать в комментариях)
 - Клетки эндометрия (БДУ или указать в комментариях)
 - Клетки железистого эпителия (БДУ или указать в комментариях)
- Атипичные
 - Эндоцервикальные клетки, подозрительные на принадлежность к новообразованию.
 - Железистые клетки, подозрительные на принадлежность к новообразованию.
- Эндоцервикальная аденокарцинома *in situ*
- Аденокарцинома
 - Эндоцервикальная
 - Эндометриальная
 - Рак из других (внематочной) локализаций
 - без дополнительного уточнения (БДУ).

ДРУГИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ: (указать)

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предоставьте краткое описание исследуемого метода с разъяснением результата, чтобы клиницисту было легче вникать в суть процесса.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Если цитологические исследования (скрининг) проведены автоматизированным считывающим устройством, укажите названия используемого аппарата и результат цитологического исследования.

ДОПОЛНЕНИЯ, ЗАМЕЧАНИЯ И КОММЕНТАРИИ К ПОЛУЧЕННОМУ ЦИТОЛОГИЧЕСКОМУ ЗАКЛЮЧЕНИЮ (необязательны)

Дополнительные предложения и комментарии должны быть краткими и соответствовать опубликованным профессиональными организациями клиническим рекомендациям (могут быть включены ссылки на соответствующие публикации).

Ключевые моменты системы Бетезда 2014

(1) Адекватность, пригодность цервикального мазка

В Bethesda System 2014 четко указано, что неадекватные/неудовлетворительные образцы должны быть исключены до оценки. Кроме того, чтобы уменьшить вероятность ошибочного диагноза при скрининге, гинеколог должен иметь навыки получения адекватных информативных образцов. Примеры «неадекватного/неудовлетворительного исследуемого материала» приведены в таблице 4.

Таблица 4. Неудовлетворительный исследуемый материал в системе Bethesda 2014.

Два типа «Неудовлетворительно для оценки»
Исследуемый материал забракован/не обработан: Исследуемый материал с неправильной или поврежденной этикеткой, разбитое/поврежденное предметное стекло. Жидкостные цитологические образцы с вытеканием. Оценка должна быть отклонена, и образцы не могут быть зарегистрированы и обработаны.
Исследуемый материал обработан и исследован: Исследуемый материал изготовлен и зарегистрирован, однако не подходит для цитологической оценки из-за небольшого количества клеток многослойного плоского эпителия, из-за высыхания, слишком большого количества эритроцитов/лейкоцитов/бактерий, неправильно изготовленного мазка и т. д.

(2) Цитологическая оценка поражений шейки матки

В системе Бетезда (Bethesda) классификация Папаниколау больше не используется, а вводится оценочная диагностика поражений шейки матки. Эта классификация более точно может информировать гинеколога о цитологическом диагнозе и соответствовать гистологическому диагнозу.

(3) Диагностическая категория с информацией о ВПЧ-инфекции

Системой Бетезда (Bethesda System) 2014 введен термин «Плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение: SIL» с информацией об инфекции ВПЧ, установленной с помощью молекулярного анализа. Хорошо известно, что папилломавирусная инфекция играет главную роль в прогрессировании атипичных поражений шейки матки. Алгоритм клинического ведения поражений шейки матки показан на рисунке 2. SIL классифицируется на SIL высокой степени (HSIL) и SIL низкой степени (LSIL) в зависимости от уровня цитологической атипии, которые соответствуют гистологическим диагнозам, таким как умеренная дисплазия/тяжелая дисплазия/CIS и легкая дисплазия, соответственно. Кроме того, в случаях, показывающих атипичные клетки плоского эпителия, которые не определены как SIL, используется термин

«ASC: атипичные плоские клетки». Также в случаях, показывающих атипичные поражения желез, но не определяющих его значение, используется термин «AGC: атипичные железистые клетки». Не только в таких случаях, но и в случаях «NILM: отрицательно для интраэпителиального поражения или злокачественного новообразования», информация о ВПЧ-инфекции с помощью молекулярного анализа имеет решающее значение для ведения пациентки. Алгоритм клинического лечения поражений шейки матки с помощью теста на ВПЧ Японской ассоциацией акушеров-гинекологов (JAOG) показан на рис. 2.

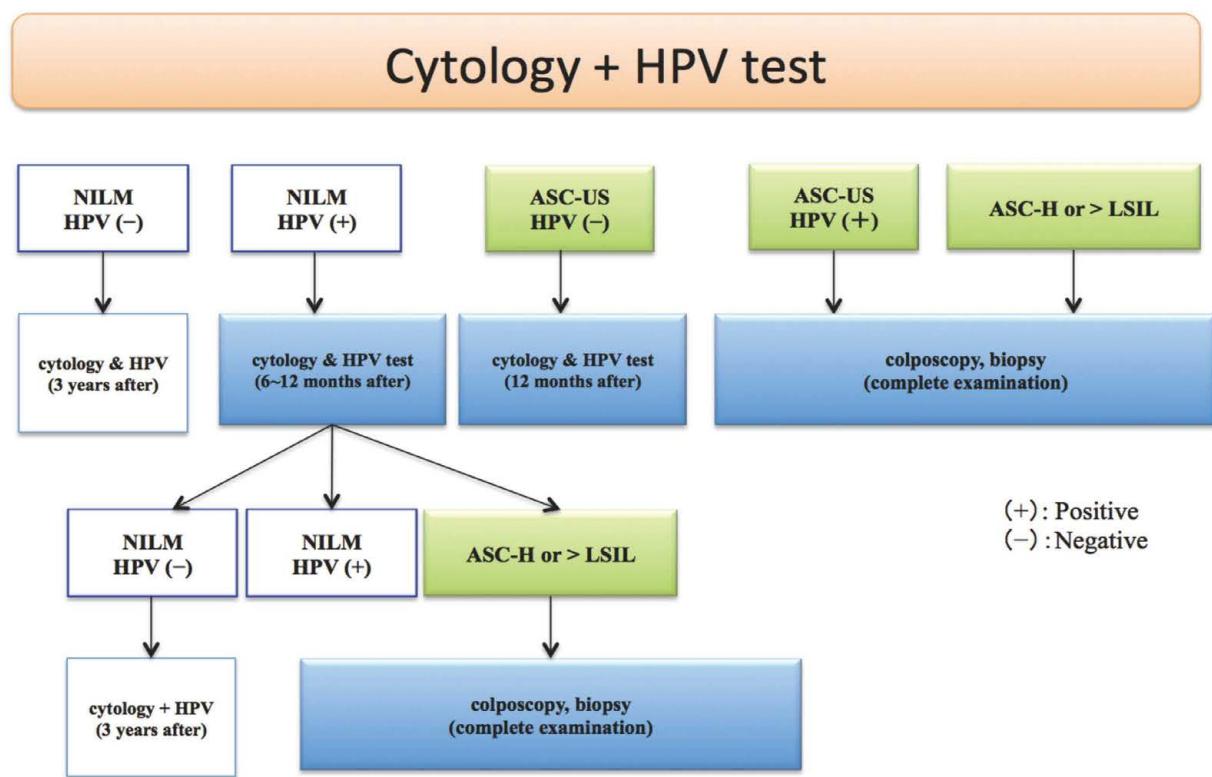


Рисунок 2. Алгоритм клинического ведения поражений шейки матки.

4. Связь поражения шейки матки с ВПЧ

ВПЧ быстро привлек внимание как основной патологический фактор развития рака шейки матки после сообщения Гаральд Цур Хаузена и его коллег в 1983 году о присутствии генома вируса папилломы человека (ВПЧ) 16 типа в высокой доле случаев рака шейки матки. ВПЧ имеет высокую тропность к плоскоклеточному эпителию. Интеграция вирусного генетического материала в геном клетки хозяина начинается с инфицирования базальной клетки, которая является пролиферирующей клеткой в многослойном плоском эпителии.

Анатомически критичным участком для внедрения инфекции ВПЧ в базальную клетку является зона соединения плоского и железистого эпителиев (SCJ), которая представляет собой переходную часть от многослойного плоского эпителия к простому цилиндрическому эпителию в шейке матки. Данная зона стыка (SCJ) является уязвимой для экзогенного раздражения (рис. 3).

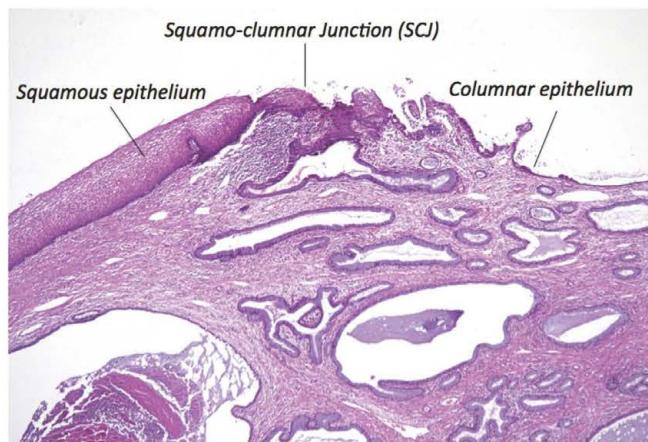
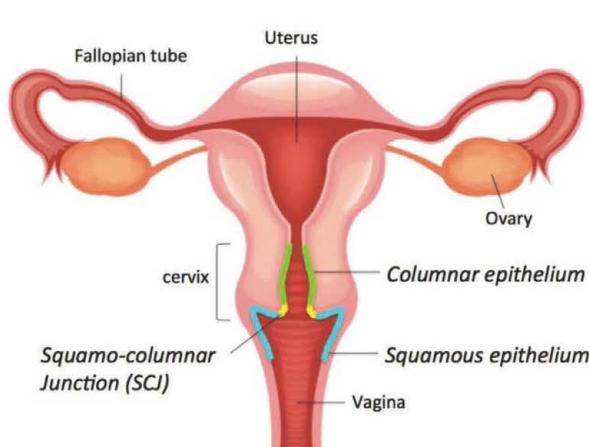


Рисунок 3. Строение матки и микроскопическая картина плоскоклеточно-железистого стыка (SCJ).

Известно более 150 различных генотипов ВПЧ, из них около 40 поражают женские половые органы. Исходя из онкогенного потенциала, выделено 15 типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) высокого риска (HR-HPV). Распространенность типов HR-HPV существенно различается в зависимости от страны и этнической принадлежности. Поэтому особенно важно изучение распространенности типов HR-HPV в конкретной стране.

Относительно Японии, ВПЧ 16/18 типов встречается в 70% случаев рака шейки матки, при этом 18 тип ответственен за 10%, в частности, при аденокарциноме. Однако, ВПЧ 16 типа менее распространен в Японии (52.7%), чем в Европе (84.3%), а ВПЧ 52 типа (7.0%) и 58 типа (6.7%) более выявляемые. Проведенные мировые исследования выявили инфицированность ВПЧ 52/58 типов около 5%, в том числе 42.5% (17/40) у женщин в Китае. Из других источников известно, что ВПЧ 16/18 типов ассоциирован с инвазивным раком шейки матки в 73.5% в Юго-Восточной Азии, в 76.9% в Северной Африке и в 71.5% в Европе/Северной Америке. Тогда как ВПЧ 52/58 типов был обнаружен в 6.1% в Юго-Восточной Азии, в 1.5% в Северной Африке и в 1.1% в Европе/Северной Америке.

Инфицирование ВПЧ у молодых женщин в основном происходит половым путем. Риск заражения составляет около 80% в течение их жизни, а пик заражения приходится на возраст 25 лет. При этом, 90% заражений будет устранено естественным путем иммунной

системой хозяина. Предраковые поражения, вызванные ВПЧ, естественным образом регрессируют в течение 3 лет, тогда как у 10% женщин наблюдается продолжительная (более 3 лет) инфицированность, которая приводит к дальнейшему прогрессированию поражений. Предполагается, что рак шейки матки развивается в течение нескольких десятилетий после первоначальной инфекции. Наиболее значимыми факторами риска рака шейки матки являются раннее начало половой жизни, большое количество и частая смена половых партнеров, курение, прием противозачаточных таблеток и т. д.

5. ВПЧ-инфекция и цервикальный канцерогенез: молекулярный механизм

Молекулярный механизм канцерогенеза шейки матки при инфекции ВПЧ схематически представлен на рис. 4.

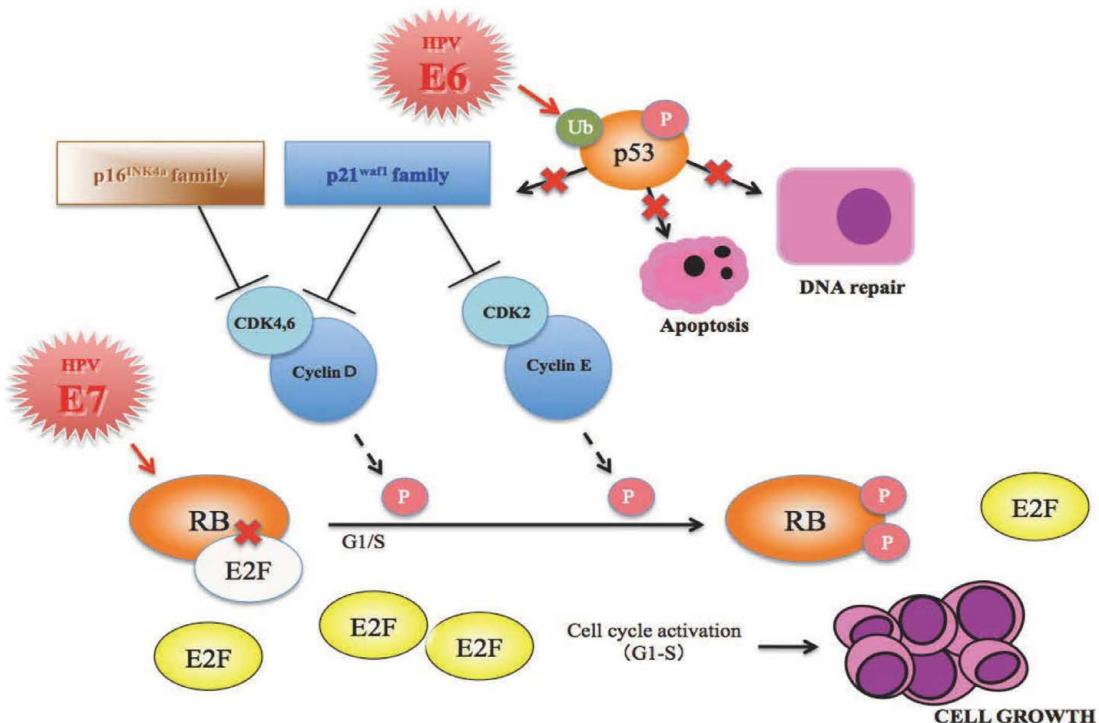


Рисунок 4. Молекулярный механизм пролиферации клеток при инфекции ВПЧ.

При поражении зоны стыка плоского и железистого эпителиев (SCJ) шейки матки вирусом папилломы человека, гены-супрессоры опухолей, такие как TP53 и RB, инактивируются вирусными белками E6 и E7, вызывая нарушение регуляции системы контроля роста клеток. Геном всех типов ВПЧ имеет сходное строение, включающее в себя кодированную вирусным белком открытую рамку считывания (ORF) и область LCR (long control region, длинная контрольная область). Рамки считывания в геноме ВПЧ подразделяются на ранние (early - E1, E2, E4, E5, E6, E7) и поздние гены (late - L1, L2). Наиболее активно работают вирусные гены E6 и E7, способствующие процессам канцерогенеза. Белок E7 связывается с белком семейства RB и ингибирует его функцию. Основной функцией RB является регуляция клеточного

цикла, главным образом контролем перехода фазы G1 к S.

В начале фазы G1, RB связывается с регулятором транскрипции E2F, подавляя функцию последней. В конце же фазы G1, RB фосфорилируется с помощью комплексов Cyclin D/CDK4 и Cyclin E/CDK2, впоследствии высвобождается E2F, который может усиливать переход от фазы G1 к S.

При связывании белка E7 с RB, E2F высвобождается, активируя передачу сигнала в клетке. Кроме того, фосфорилирование RB может ингибировать через молекулу p16^{INK4a}, которая играет роль в подавлении функции комплекса Cyclin D/CDK4, направленного на подавление клеточного цикла в интактных клетках.

В ВПЧ-инфицированных клетках, белок RB ингибируется с помощью E7, что приводит к активации клеточного цикла, и происходит сверхэкспрессия p16^{INK4a}. Экспрессии белка p16^{INK4a} на поверхности эпителиальных клеток шейки матки может быть определена с помощью иммуногистохимического исследования. Более того, сверхэкспрессия p16^{INK4a} может расцениваться в качестве суррогатного маркёра для ВПЧ-инфицированных клеток и хорошим индикатором цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки (CIN- Cervical Intraepithelial neoplasia). Репрезентативные изображения экспрессии p16^{INK4a} при поражениях шейки матки показаны на рис. 5.

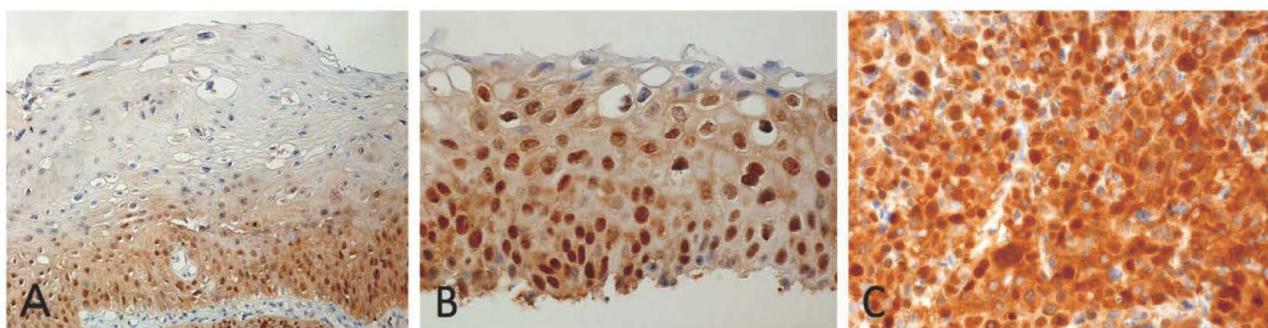


Рисунок 5. Иммуногистохимическая экспрессия p16^{INK4a} при поражении шейки матки. (A) LSIL, (B) HSIL, (C) SCC. Экспрессия p16^{INK4a} соответственно в пролиферирующем слое опухолевых клеток.

Вирусный белок E6 также может участвовать в канцерогенезе шейки матки путем ингибирования белка супрессора опухоли p53. Данный белок способен извлекать молекулы p53, которые быстро деградируют и инактивируются, усиливая процессы канцерогенеза рака шейки матки, как показано на рис. 4.

В норме p53 активирует транскрипцию гена p21Waf1, который в свою очередь ингибирует комплекс Cyclin E/CDK2, подавляя последующий путь фосфорилирования RB. Таким образом, инактивация пути подавления опухоли p53 способна усиливать канцерогенез шейки матки в ВПЧ-инфицированных клетках.

6. Вакцина против ВПЧ

До августа 2017 года 74 страны в мире (38.1%) ввели периодическую вакцинацию против ВПЧ. США в 2006 году одобрили Gardasil (Merck, Darmstadt, Германия), 4-валентную вакцину против ВПЧ высокого риска - 16, 18 типов и против ВПЧ с низким риском - типы 6 и 11. В 2007 году ЕС и Австралия одобрили Cervarax (Glaxo Smith Kline, Лондон, Великобритания), двухвалентную вакцину против ВПЧ высокого риска 16 и 18 типа. Япония одобрила два из них и начала вакцинацию в апреле 2013 года. В декабре 2014 года США одобрили Gardasil 9 (Merck), которая является 9-валентной вакциной против ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 52 и 58. Клинические испытания показали, что вакцинация против ВПЧ является эффективным методом который может предотвратить более 90% инфекции. В настоящее время в Японии лицензированы 2 типа вакцины против ВПЧ (Таблица 5).

Правила вакцинации, которые рекомендованы Консультативным комитетом по практике иммунизации (ACIP) и Американским центром по профилактике заболеваний (CDC) и ACIP, являются следующими:

- Девятивалентная, четырехвалентная или двухвалентная вакцина против ВПЧ должна использоваться в качестве плановой вакцинации девочек в возрасте от 11 до 12 лет.
- Можно сделать прививку женщине, которая ранее не получала прививок или не получила три дозы до 26 лет.
- Вакцинация может быть начата с 9 лет.
- Четырехвалентные и девятивалентные вакцины против ВПЧ используются в качестве плановой вакцинации для мальчиков от 11 до 12 лет.
- Можно сделать прививку мужчине, который ранее не получал прививок или не получил три дозы до 21 лет.
- Мужчин с МСМ (мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами) или с иммунодефицитом (включая ВИЧ-инфицированных) рекомендуется вакцинировать до 26 лет, если они ранее не были вакцинированы.

Таблица 5. Вакцины против ВПЧ, разрешенные в Японии.

	Bivalent 2vHPV (Cervarix)	Quadrivalent 4vHPV (Gardasil)	9-Valent 9vHPV (Gardasil 9)*
Производитель	GSK	Merck	Merck
Год лицензии и для кого	Октябрь 2009, женщины	Июнь 2006, женщины; Октябрь 2009, мужчины	Декабрь 2014, женщины и мужчины
Включенные в вакцину типы ВПЧ	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Противопоказания	Повышенная чувстви- тельность к латексу	Повышенная чувстви- тельность к дрожжам	Повышенная чувствитель- ность к дрожжам
Схема дозирования	3-серии: 0, 1, 6 месяц	3-серии: 0, 2, 6 месяц	3-серии: 0, 2, 6 месяц

*Одобрено в США, но не в Японии (август 2019 г.).

7. Методы выявления ВПЧ

Скрининг значительно способствовал снижению заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Японии. Основным методом скрининга в Японии является цитологическое исследование мазков из шейки матки. При выявлении рака шейки матки и предраковых поражений с помощью скрининга специфичность составляет от 93 до 98%, а чувствительность - от 45 до 86%, что требует дальнейшего улучшения качества скрининга, включая способ получения и отбора образцов. Поэтому, в настоящее время для корректного выполнения скрининга "генетический тест на ВПЧ" вместе с цитологической диагностикой приобретает все большее значение .

В США ASCCP (Американским обществом кольпоскопии и патологии шейки матки) в 2003 году было рекомендовано совместное использование цитологической диагностики и теста на генотип HR-HPV как скрининг рака шейки матки для женщин старше 30 лет. По сравнению с цитологической диагностикой, тест на генотип HR-HPV обладает более высокой чувствительностью для выявления поражений. Wright T.C. Jr, et al. проанализировали исследования из семи зарубежных стран и обнаружили, что средняя чувствительность для выявления поражений шейки матки выше CIN2 составила 90,8% (от 82 до 96%) в генотипе HR-HPV, и у 69,7% (от 33 до 94%) в цитологической диагностике (Obstet Gynecol. 2004). Если скрининг с комбинированной диагностикой отрицателен у женщин старше 30 лет, это можно рассматривать как отсутствие возможности развития предраковых поражений или рака. Коммерческие доступные наборы для обнаружения генотипов ВПЧ высокого риска перечислены в таблице 6.

Таблица 6. Наборы для выявления генотипов ВПЧ высокого риска.

Набор	Принцип	Тип ВПЧ	Достоинство	Недостаток	Чувствительность
Hybrid capture (Qiagen) Approval:2001	Hybrid capture assay	16,18,31, 33,35,39, 45,51,52, 56,58,59, 68	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая достоверность • Доказано многочисленными исследованиями • Одобрено FDA 	<ul style="list-style-type: none"> • Массовое типирование HR-HPV • Перекрестная реакция с другими ВПЧ, указывающая на возможность ложноположительного результата к HR-HPV 	10^5 copy/ml 5×10^3 copy/test
AMPLIVOR HPV (Roche) Approval:2008	PCR method	16,18,31, 33,35,39, 45,51,52, 56,58,59, 68	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая достоверность • Меньше перекрестной реакции • Доступно использование внутреннего контроля для ложноотрицательных результатов 	<ul style="list-style-type: none"> • Массовое типирование HR-HPV • Отсутствие многочисленных исследований 	480 copy/ml
Cervista HPV HR (Hologic) Approval:2012	Invader chemistry	16,18,31, 33,35,39, 45,51,52, 56,58,58, 66,68	<ul style="list-style-type: none"> • L1 и онкогены (E6, E7) являются целевыми зондами • Доступно использование внутреннего контроля для ложноотрицательных результатов • Одобрено FDA 	<ul style="list-style-type: none"> • Массовое типирование HR-HPV • Только для образцов ЖЦ • Отсутствие многочисленных исследований 	5000 copy/test
Cobas 4800 system HPV (Roche) Approval:2012	Real time PCR method	16,18,31, 33,35,39, 45,51,52, 56,58,59, 66,68	<ul style="list-style-type: none"> • Обнаруживает типы 16 и 18 • Доступно использование внутреннего контроля для ложноотрицательных результатов • Доказано многочисленными исследованиями • Одобрено FDA 	<ul style="list-style-type: none"> • Массовое типирование HR-HPV других чем типы 16 и 18 	80-2,400 copy/ml
AccuGene m-HV (Abbott) Approval:2012	Real time PCR method	16,18,31, 33,35,39, 45,51,52, 56,58,59, 66,68	<ul style="list-style-type: none"> • Обнаруживает типы 16 и 18 • Доступно использование внутреннего контроля для ложноотрицательных результатов • Одобрено FDA 	<ul style="list-style-type: none"> • Массовое типирование HR-HPV других чем типы 16 и 18 • Отсутствие многочисленных исследований 	5000 copy/test

Гибридизация *in situ* для генома ВПЧ

Гибридизация *in situ* (ISH) - это метод обнаружения путем визуализации локализации ДНК и РНК на клеточном или тканевом уровне (рис. 6).

Анализ ISH на ДНК ВПЧ может продемонстрировать характер субклеточной локализации вирусной ДНК в клетке, такие как интегрированный и эпизомальный типы. (рис. 7).

Интегрированный тип сигналов ВПЧ, который обнаруживается в ядрах в виде точек, представляет собой вирусные геномы, включенные в геном хозяина, что указывает на клональное неопластическое изменение, такое, как рак шейки матки и HSIL. Эпизомальный тип сигналов ВПЧ наблюдается как диффузное окрашивание ядер, что указывает на эпизомально распределенные вирусные геномы в ядрах хозяина. Эпизомальный тип сигналов ВПЧ наблюдается в клетках шейки матки преимущественно с LSIL и остроконечной кондиломой.

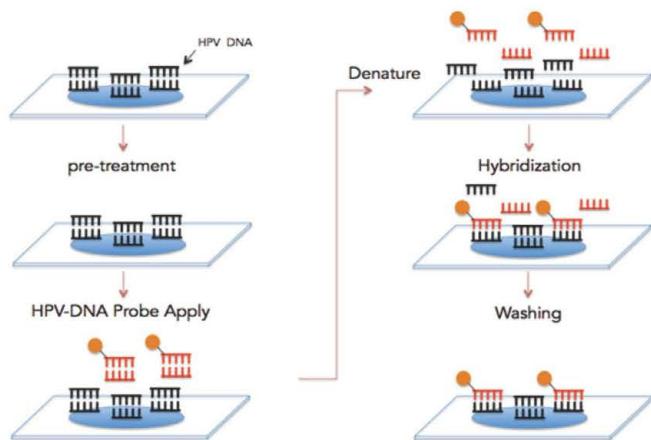


Рисунок 6. Принцип техники ISH.

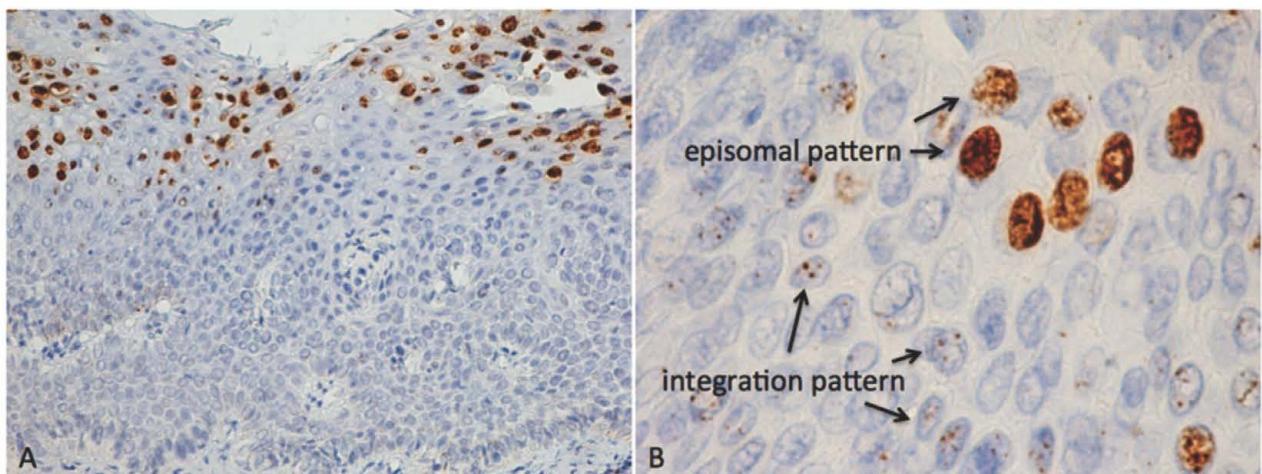


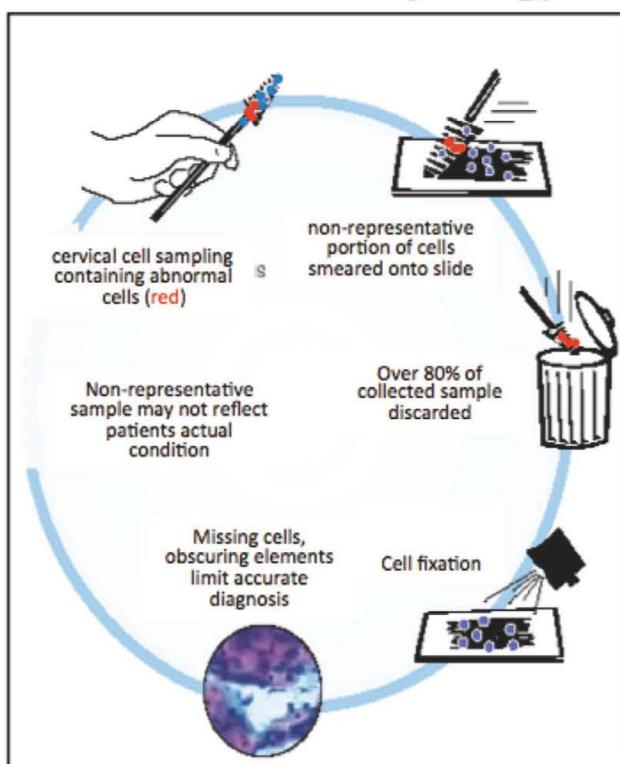
Рисунок 7. Гибридизация *in situ* ВПЧ при поражении HSIL/CIN2 шейки матки. ВПЧ диффузного типа выявляется в ядре верхнего слоя, показана так называемая эпизомальная картина. Точечный узор интегрированного типа отмечен в базальном слое.

8. Жидкостная цитология (ЖЦ)

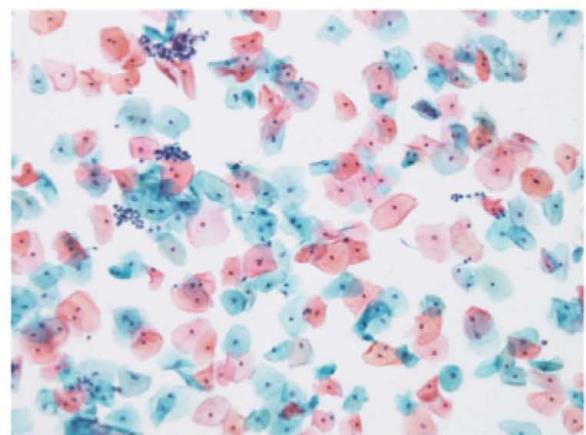
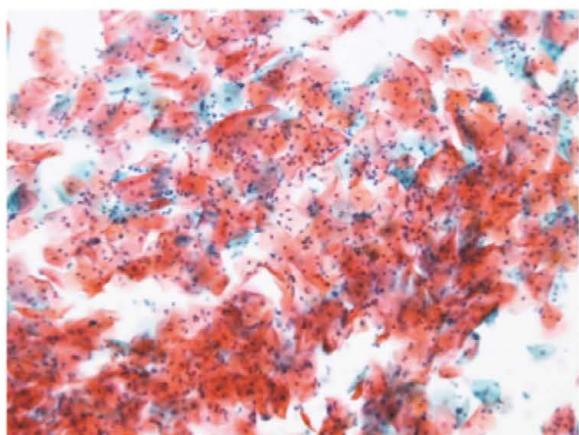
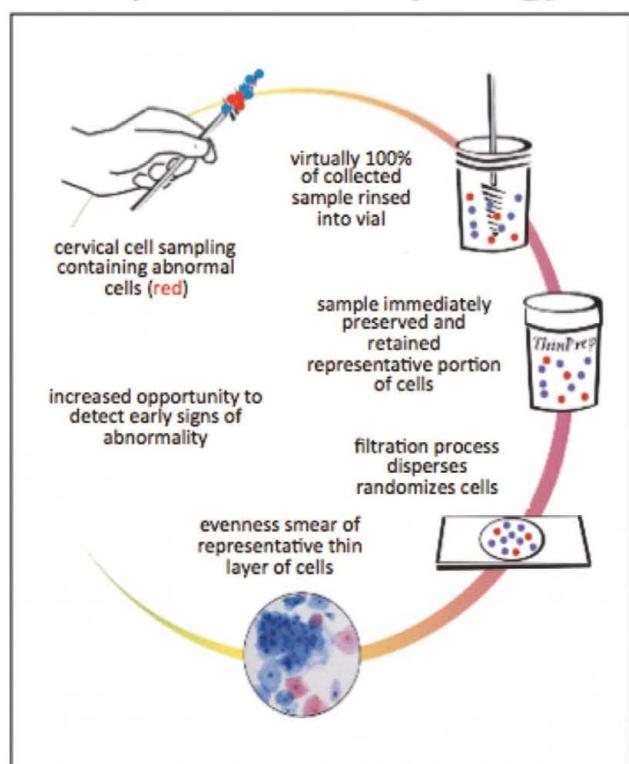
ЖЦ - это новый цитологический метод, в котором используется клеточная суспензия. Полученный клеточный материал из шейки матки помещают в специальный флакон, содержащий стабилизирующую консервирующую жидкость, нанесение мазка на предметное стекло обычным способом не производится. После предварительной обработки с помощью специального оборудования для удаления других элементов, таких как слизь, эритроциты и избыточные воспалительные клетки, клеточный материал на жидкостной основе помещается на предметное стекло. Используются специальные стекла с соответствующим покрытием для получения монослойного мазка. Сегодня на ЖЦ приходится более 90% Пап-тестов, проводимых в США. Этот переход от обычной традиционной цитологии к ЖЦ произошел благодаря улучшению качества образца, воспроизводимости, чувствительности и специфичности, а также возможности выполнять, при необходимости, и молекулярное тестирование.

В конце 1980-х годов точность цитологического скрининга с помощью обычного Пап-теста стала социальной проблемой (Пап-скандал) в США. Одной из причин, вызвавших его, было низкое качество пробоподготовки из-за чрезвычайно толстого, многослойного и обширного мазка, нанесенного на поверхность всего предметного стекла. Выяснили, что при таком способе, а также из-за высыхания и неправильной фиксации, полученные клетки разрушаются во время приготовления мазков и при неравномерном распределении происходит частичная потеря клеток. Для устранения этих недостатков были внедрены новые технологии. В 1996 году ThinPrep® Pap (Hologic, Inc, Marlborough, MA) стал первым оборудованием для ЖЦ, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). Реализация этого теста, в котором используется ЖЦ для улучшенного выявления измененных клеток шейки матки, может быть частично ответственна за дальнейшее снижение рака шейки матки после плато, наблюдаемого при использовании обычного Пап-теста. В 1999 году FDA был разработан и утвержден второй тест LBC, SurePathTM Pap test (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ). На рис. 8 показано сравнение обычной традиционной цитологии с образцом ЖЦ, изготовленным с помощью теста ThinPrep® Pap (Hologic, Inc).

Conventional Cytology



Liquid Based Cytology



Information provision:

HOLOGIC
The Science of Sure

Рисунок 8. Сравнение методов традиционной и жидкостной цитологии (ЖЦ).

9. Методы сбора образца для цервикальной цитологии (Японское руководство 2017)

Крайне важно получить адекватный клеточный материал из зоны стыка железистого и плоскоклеточного эпителиев (SCJ) шейки матки, который макроскопически соответствует периферической части псевдоэрозии шейки матки. Количество железистых клеток шейки матки в собранных образцах может быть показателем пригодности (адекватности) образца для скрининга рака шейки матки (РШМ). Образец, состоящий только из клеток многослойного плоского эпителия, не подходит для скрининга шейки матки. У женщин в постменопаузе и нерепродуктивного возраста, поскольку стык железистого и многослойного плоского эпителиев (SCJ) не виден, образцы должны быть получены из внутренней части цервикального канала с использованием соответствующего инструмента для взятия проб. Существуют разные приспособления для забора клеточного материала, такие как шпатель, щетка (в том числе типа Блума), ватные палочки и т. д., шпатель Эйра (пластиковые, деревянные, цитопикс и т. д.), щетки (ёршик, щетка для обследования и т. д.). Для получения достаточного объёма исследуемого клеточного материала из шейки матки используют шпатели или щетки специальной формы, которые могут быть вставлены в цервикальный канал. Инструменты для забора клеточного материала, используемые в Японии, показаны на рис. 9, а их сравнительная характеристика приведена в таблице 7.

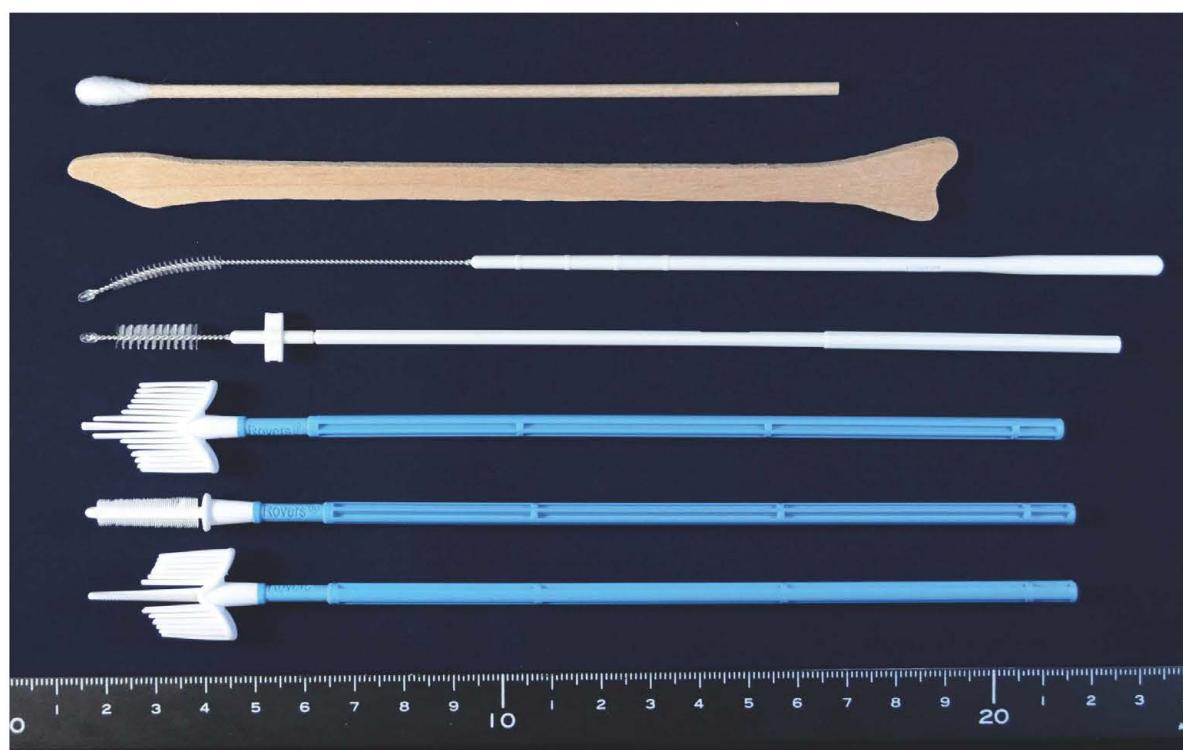


Рисунок 9. Инструменты для взятия клеточного материала на цитологическое исследование шейки матки - ватные тампоны, деревянный шпатель, мягкая щетка N, кисточка для эндоцервикса в стиле Хатта, кисточка для шейки матки, кисточка для эндоцервикса, комбинированная кисточка для шейки матки.

Таблица 7. Сравнение инструментов для получения клеточного материала для цервикальной цитологии.

Инструменты для сбора проб	Преимущество	Недостаток
Ватные тампоны	<ul style="list-style-type: none"> • Недорогой 	<ul style="list-style-type: none"> • Меньшее количество клеток • Высыхает легко
Деревянный шпатель	<ul style="list-style-type: none"> • Недорогой 	<ul style="list-style-type: none"> • Поскольку форма не соответствует поверхности шейки матки, требуется искусственный метод сбора проб • Излишнее количество клеток, включая скопления железистых клеток
Мягкая щетка N	<ul style="list-style-type: none"> • Тонкий, возможно использование для сбора проб клеток из узкого эндоцервикального канала у пожилых женщин • Возможно использование для сбора проб клеток эндометрия 	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимо собирать клетки из влагалища отдельно
Кисточка для эндоцервикса в стиле Хатта	<ul style="list-style-type: none"> • Подходит для сбора проб из эндоцервикального канала • Щетка может быть отсоединенна от ручки и зарезервирована внутри пробоотборной трубы после использования 	
Кисточка для шейки матки	<ul style="list-style-type: none"> • Подходит для сбора клеток из шейки матки и эндоцервикального канала одновременно • Щетка может быть отсоединенна от ручки и зарезервирована внутри пробоотборной трубы после использования для LBC 	
Кисточка для эндоцервикса	<ul style="list-style-type: none"> • Гибкая и тонкая щетка, позволяет уменьшить повреждение и собрать достаточное количество клеток • Защитное кольцо между щеткой и ручкой может предотвратить неожиданное введение в эндометрий • Подходит для отбора проб у женщин в постменопаузе • Доступный продукт S-размера, который подходит для женщин с малыми размерами. 	
Комбинированная кисточка для шейки матки	<ul style="list-style-type: none"> • Подходит для сбора клеток из шейки матки и эндоцервикального канала одновременно • Щетка может быть отсоединенна от ручки и зарезервирована внутри пробоотборной трубы после использования для LBC 	

10. Практика и принцип метода окрашивания, применяемого в цитологии

• Окрашивание по Папаниколау

Методы окрашивания, используемые в цитологической диагностике, следующие: 1) окраска по Папаниколау (экспресс-окраска по Папаниколау (Quick Papanicolaou), 2) Окраска по Гимза (экспресс-окраска Гимза (Quick Giemsa), 3) окраска периодической кислотой Шиффа (PAS), 4) окрашивание Альциановым синим, 5) окраска по Гримелиусу 6) иммуноцитохимия. Среди них окрашивание по Папаниколау является самым популярным. Благодаря этому методу плоские клетки можно окрашивать в три цвета - желтый, красный и зеленый, при этом используется влажная (спиртовая) фиксация. Эта окраска подходит для изучения многослойных клеточных скоплений и, в деталях, структуры ядерного хроматина. Нормальные клетки многослойного плоского эпителия имеют широкую светло-зеленую (LG –фильную) или желтоватую не прозрачную цитоплазму. Протокол окрашивания по Папаниколау показан в таблице 8 и на рис. 10. Быстрое окрашивание по Папаниколау является подходящим методом для интраоперационной срочной цитодиагностики, поскольку все процедуры для этого окрашивания будут завершены примерно в течение 5 минут (Таблица 8). По сравнению с обычным способом, окрашивание светлым зеленым (LG) слабое, а окрашивание эозином (Eosin) в ядерных скоплениях с нагромождением может быть слишком интенсивным. Тогда, как окраска хроматина будет соответствовать окрашиванию традиционным методом.

Таблица 8. Протокол окраски по Папаниколау.

Раствор	Время	Быстрое окрашивание
1 95% этиловый спирт (фиксация)	Более 1 часа	Более 3 мин
2 80% этиловый спирт	10 сек	-
3 70% этиловый спирт	10 сек	Встряхивать 5 раз
4 Проточная вода	1 мин	Встряхивать 5-6 раз
5 Гематоксилин Гилла	2 мин	1 мин
6 Проточная вода	1 мин	
7 0.5% Соляная кислота и 70% этанол	20 сек	Встряхивать 5 раз
8 Проточная вода	5 мин	Встряхивать 5 раз
9 95% Этиловый спирт	30 сек	Встряхивать 5 раз
10 OG6	2 мин	20 сек
11 95% этанол	1 мин x2	Встряхивать 5 раз x 2 раза
12 EA 50	3 мин	2 мин
13 95% этанол	30 сек x2	Встряхнуть пять раз x 1 однократно
14 100% этанол	1 мин x2	Встряхнуть пять раз x дважды
15 100% этанол 1	2 мин	-
16 Ксиол	3 мин x3	Встряхнуть пять раз x трижды
17 Заключить под покровное стекло		

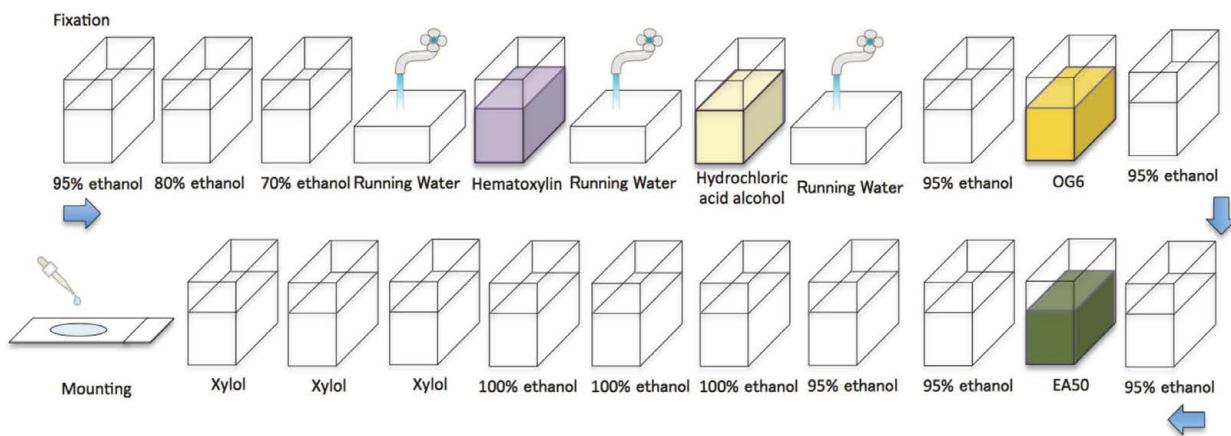


Рисунок 10. Процедура окрашивания по Папаниколау (Используется в отделии онкологии и диагностической патологии, Университета Нагасаки, Япония).

• Принцип окраски по методу Папаниколау

Окрашивание по Папаниколау основывается на использовании 95% -ных спиртовых растворов трех красителей, это оранжевый G (OG), эозин и светлый зеленый (LG), которые могут проникать через клеточную мембрану и, в зависимости от характеристики проницаемости, окрашивать соответствующие клетки в разный цвет. Молекулярная масса этих красителей больше каждого в следующем порядке LG>эозин>OG. Поскольку проницаемость зависит от молекулярной массы красителя, низкомолекулярный OG легче всего проникает в цитоплазму с плотными каналами, что характерно для поверхностных клеток. В цитоплазму парабазальных клеток, имеющих крупные поры, может проникать не только низкомолекулярный оранжевый G (OG), но и высокомолекулярный светлый зеленый (LG). Поскольку высокомолекулярный краситель является более гидрофобным и демонстрирует большую адгезивную способность, низкомолекулярный краситель вымывается, проявляя зеленый цвет от светлого зеленого (LG). Для окрашивания ядер наиболее подходящим является гематоксилин Гилла, поскольку содержит меньшее количество окислителя по сравнению с гематоксилином Майера.

• Подготовка реагентов для окрашивания по методу Папаниколау (рис. 11)

- 1) **Раствор гематоксилина Гилла V:** растворить 5 грамм гематоксилина в 100 мл дистиллированной воды (слегка подогреть, если растворяется с трудом), добавить к раствору 44 г сульфата алюминия $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ в 630 мл дистиллированной воды, хорошо перемешать встряхнуть и добавить 250 мл этиленгликоля и 0.52 г йодата натрия NaIO_3 , и хорошо перемешать.
- 2) **Раствор оранжевый G (OG-6):** растворить 5 г OG в 1000 мл 95% этилового спирта и добавить 0.15 г фосфорно-вольфрамовой кислоты (PTA).
- 3) **Раствор EA-50 (многократное полихромное окрашивание):** i) 0.1% раствор LG (2 мл 10% желтоватого раствора светлого зеленого (Lightgreen SF) смешать с 198 мл 95% этанола), ii)

0,5% раствор эозина (10 мл 10% раствор эозина Y смешать с 190 мл 95% этилового спирта), iii) 0.5% раствор Бисмарк Брауна (2.5 мл 10% раствора Бисмарк Браун смешать с 47.5 мл 95% этилового спирта)

- **Важные моменты при окрашивании по Папаниколау.**

- 1) Перед началом процесса окрашивания раствор гематоксилина Гилла V должен быть отфильтрован каждый раз, чтобы удалить загрязняющие вещества.
- 2) После окрашивания ядер раствором гематоксилина V Гилла удалите избыток гематоксилина путем краткого промывания в растворе 0.25-0.5% HCl в 70% этаноле. Избегайте использования спиртового раствора с высокой концентрацией HCl, (такой как 0,5% или более), который может легко смыть краску. Необходимо оптимизировать этот процесс в каждой лаборатории путем проверки под микроскопом окрашивания ядер лейкоцитов или ядер промежуточных клеток шейки матки.
- 3) Удалите излишки раствора, прежде чем перемещать держатель со стеклами в следующий контейнер с раствором. Обязательным является достаточный объём каждого раствора для обеспечения полного погружения держателя со стеклопрепаратами, кроме того, держатель нужно встряхивать по несколько раз.
- 4) Удалите появившиеся пузырьки воздуха из монтажной среды между стеклами.
- 5) Используйте должное количество покрывающей среды, не должно быть слишком скучного, либо излишнего её количества. Для толстых мазков может потребоваться большее количество заключающей среды.
- 6) Если покрытие под покровное стекло было неполным, погрузите предметные стекла в контейнер с ксилолом, чтобы снять покровное стекло, и попробуйте покрыть снова. Во избежание поломок покровное стекло снимайте осторожно, не прикладывая силу.
- 7) Предварительное разбавление монтажной среды ксилолом следует завершить задолго до использования. Оставьте разбавленную среду на несколько часов, чтобы исчезли образовавшиеся пузырьки.
- 8) Растворы этилового спирта для гидратации и дегидратации требуется часто фильтровать или заменять на новый спирт, чтобы удалить фрагменты мусора.
- 9) Избегайте высыхания мазков на всех этапах, так как это может серьезно повлиять на качество окрашивания. Кроме того, с мазками надо обращаться бережно во избежание утраты клеточного материала с предметного стекла.



Рисунок 11. Растворы для окрашивания по Папаниколау, производство корпорации MUTO PURE CHEMICAL CO., LTD, используемые в Университете Нагасаки.
(<https://www.mutokagaku.com/en.html>)

Практическая цитология шейки матки

1. НОРМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Клетки многослойного плоского эпителия

Нормальный многослойный плоский эпителий гистологически состоит из четырех типов клеток, расположенных параллельно к базальной мембране, это базальные, парабазальные, промежуточные и поверхностные клетки. Их цитоплазма становится больше от базальных клеток к поверхностным, достигая полного развития плоскоэпителиальной клетки (рис. 12). Соответственно гистологическим свойствам, цитологически, созреванием цитоплазмы, её размеры увеличиваются, а размеры ядер созреванием наоборот уменьшаются от базальных к поверхностным. Поверхностные клетки обладают бледной оранжевофильтральной широкой полигональной цитоплазмой и небольшим круглым ядром. В то время как базальные клетки имеют меньшие размеры светлоизолированной цитоплазмы (LG-philic) округлой или полуovalной формы (рис. 13).

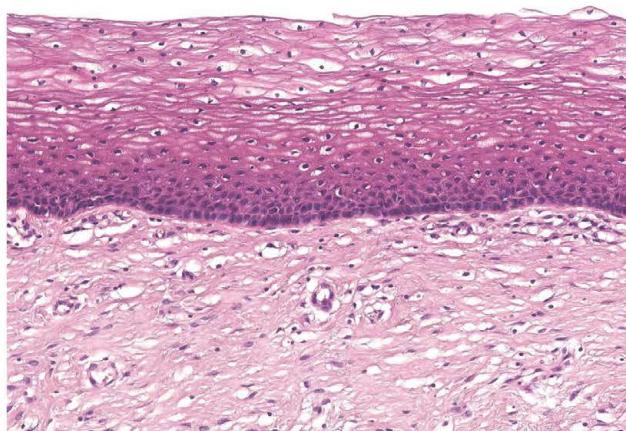


Рисунок 12. Нормальный многослойный плоский.

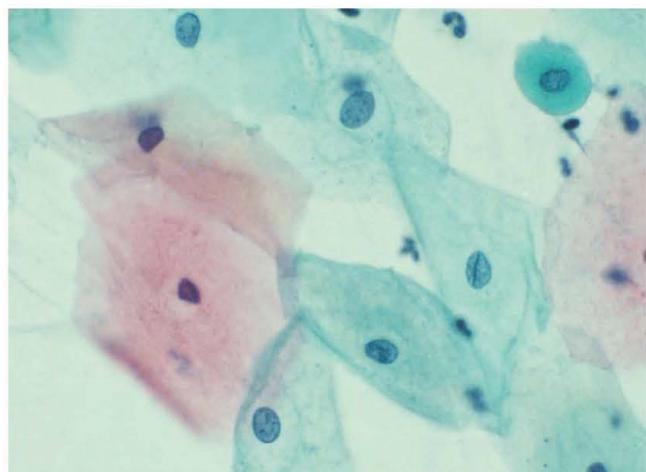


Рисунок 13. Нормальные плоские клетки шейки матки.

Менструальный цикл и цитологические характеристики мазков (рис. 14)

Препубертатный период

присутствуют преимущественно незрелые парабазальные клетки, так как яичники функционально еще не активные.

Период полового созревания

по мере созревания яичников промежуточные и поверхностные клетки постепенно увеличиваются, а после менархе появляются их периодические изменения.

Репродуктивный период

периодические изменения под воздействием уровня гормонов во время менструального цикла.

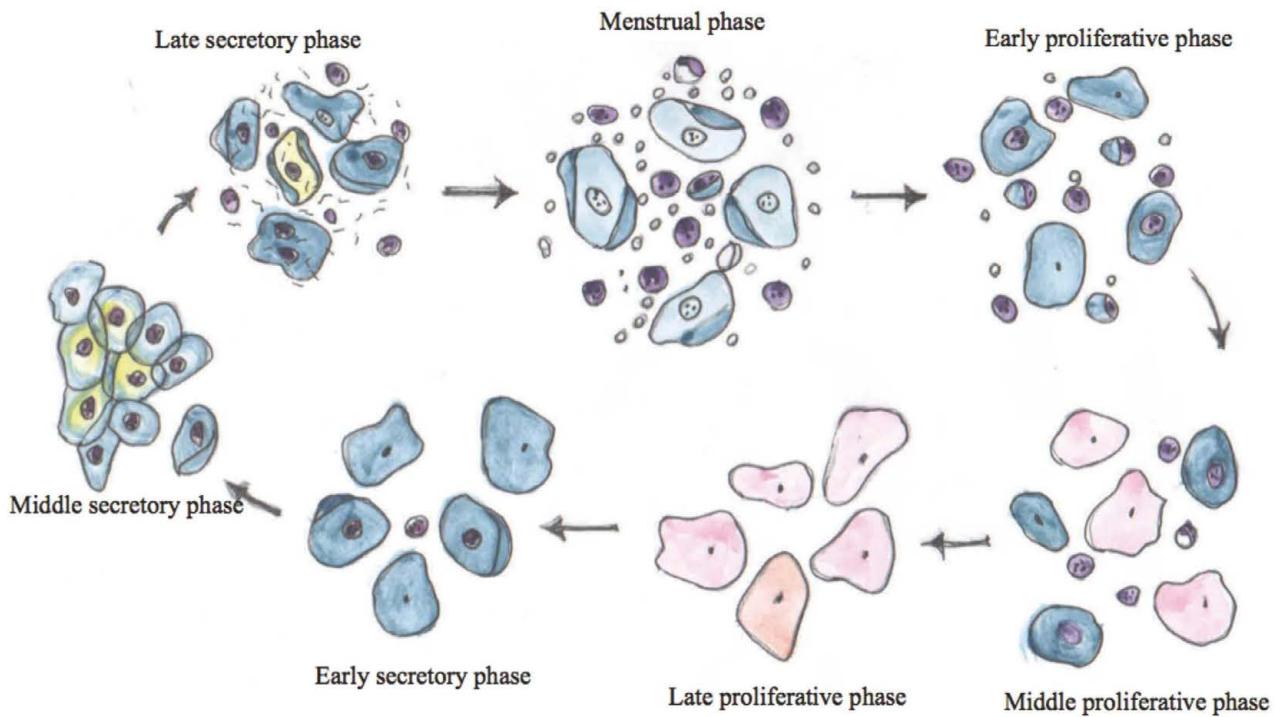


Рисунок 14. Периодические изменения в цервикальном мазке в соответствии с менструальным циклом.

Менструальная фаза

Видны преимущественно промежуточные клетки, на фоне обилия эритроцитов, нейтрофилов и гистиоцитов. Также присутствуют железистые и стромальные клетки эндометрия.

Пролиферативная (фолликулярная) фаза

В ранней стадии наблюдаются в основном промежуточные клетки с небольшим количеством поверхностных клеток на фоне гистиоцитов и нейтрофилов. В средней стадии одновременно видны промежуточные и поверхностные клетки на чистом фоне. В поздней стадии, демонстрирующей самый высокий уровень эстрогенной активности, поверхностные клетки экспрессируют в цитоплазме кератогиалиновые гранулы. Фон мазка чистый.

Секреторная (лютеиновая) фаза

В ранней стадии, после овуляции, индуцированной воздействием эстрогена, уровень прогестерона в сыворотке крови повышается, вследствие чего поверхностные клетки становятся светло-зелеными (LG-philic) с закрученными краями цитоплазмы или частично перекрывающимися. В фоне увеличивается количество нейтрофилов и лактобацилл Додерлейна. В поздней стадии бациллы Додерлейна вызывают денуклеацию промежуточных клеток, повреждая их цитоплазму, что увеличивает количество «голых» ядер.

Постменопауза

С утратой функции яичников количество зрелых клеток плоского эпителия уменьшается, вместо них начинают преобладать парабазальные клетки, проявляющие соответствующие цитологические признаки. В раннем периоде менопаузы цитологические особенности шейки матки сопоставимы с поздней секреторной фазой, когда активность эстрогенов снижается, что приводит к увеличению промежуточных клеток. Бациллы Додерлейна индуцируют цитолиз промежуточных клеток. В средней менопаузе, с уменьшением эстрогена, будут преобладать парабазальные и промежуточные клетки. Промежуточные клетки обладают плотной цитоплазмой, содержащей гликоген. В поздней менопаузе, характеризующейся отсутствием эстрогена и других гормонов, парабазальные клетки становятся преобладающими, и из-за снижения местного иммунного ответа, воспаление, такое как атрофический вагинит, становится более вероятным.

Базальная клетка

Базальные клетки редко появляются в цервикальном мазке из-за расположения в самом глубоком слое цервикального эпителия - на базальной мембране. Форма клеток округлая или овальная, цитоплазма LG-фильтрация, светло-зеленая.

Парабазальная клетка

Парабазальные клетки крупнее, чем базальные, округлой или овальной формы со светло-зеленой цитоплазмой (LG-philic), такой же как у базальных клеток. Размер парабазальных клеток, располагающихся выше, увеличивается. Ядро круглой формы располагается в центре цитоплазмы и содержит мелкозернистый хроматин (рис. 15).

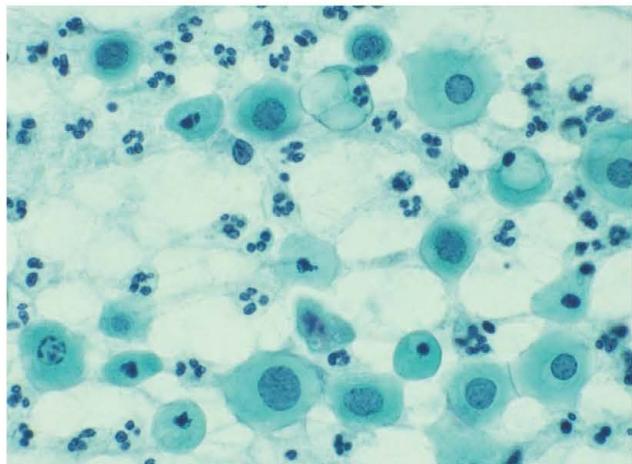


Рисунок 15. Парабазальные клетки. Мазок от женщины в постменопаузальном периоде.

Промежуточная клетка

Промежуточные клетки крупнее парабазальных клеток и имеют многоугольную и плоскую светло-зеленую (LG-фильтрация) цитоплазму. Ядро круглое или близкое к круглой форме, содержит мелкозернистый хроматин (рис. 16).

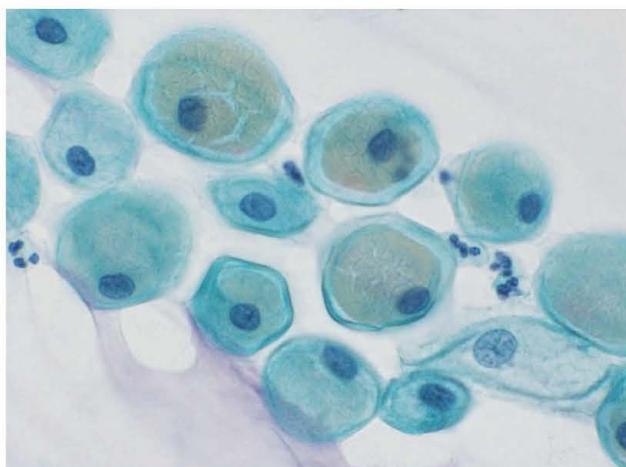


Рисунок 16. Промежуточные клетки. Мазок от беременной женщины.

Поверхностная клетка

Поверхностные клетки локализуются в нескольких верхних слоях многослойного плоского эпителия. Цитоплазма клеток большая, плоская, полигональная, светло-зеленая или розово-оранжевая (LG- или OG-филия), цвет указывает на разницу в созревании. Ядро пикнотичное, в котором характер хроматина неясен. Иногда в цитоплазме обнаруживаются коричневатые гранулы кератогиалина (рис. 17).

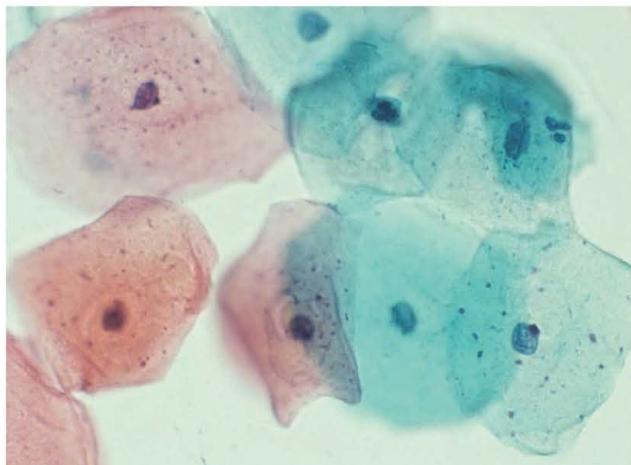


Рисунок 17. Поверхностные клетки с широкой розового и светлозеленого цвета цитоплазмой с гранулами кератогиалина.

Эндоцервикальная призматическая клетка

Железистый эпителий шейки матки включает в себя ресничатые и секреторные призматические клетки.

Ресничатая призматическая клетка

Ресничатые призматические клетки имеют высокую кубическую цитоплазму с ресничками на апикальном крае. Реснички хорошо сохраняются в клетках, клетки имеют слабо эозинофильную цитоплазму. Ядро округлой формы с мелкозернистым хроматином, располагается базально. Редко можно увидеть двухъядерные клетки. Цитоплазма светло-зеленая с тенденцией к более интенсивной окраске по сравнению с секреторными призматическими. Следовательно, можно отличить ресничатые столбчатые клетки не сохранившие реснички, от секреторных клеток. Они выглядят как палисад, если смотреть с боковой стороны (рис. 18), и вид пчелиных сот, если смотреть сверху. Перекрывающихся скоплений не наблюдается.

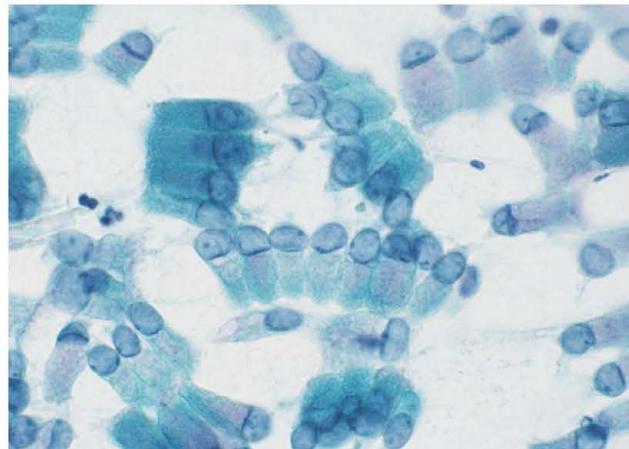


Рисунок 18. Нормальные цервикальные призматические клетки.

Секреторная призматическая клетка

Секреторные призматические клетки овальной или бокаловидной формы и имеют сотовую структуру (рис. 19). Их цитоплазма - везикулярная, содержащая муцин, а ядро округлой или овальной формы с мелкозернистым хроматином. Периодические изменения эндоцервикальных клеток в соответствии с менструальным циклом не так заметны по сравнению с клетками эндометрия. В поздней фолликулярной фазе со значительно увеличивающейся секрецией вязкого цервикального муцина, появляются «голые» ядра (рис. 20), и иногда - сосочки-подобные структуры, с заметным гиперхроматическим фокусом на ядерном контуре

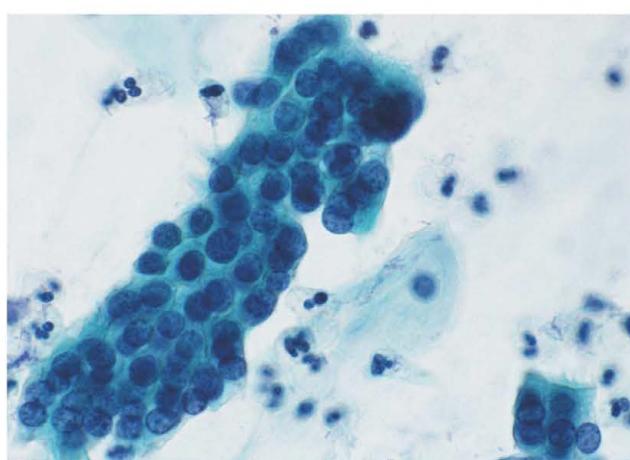


Рисунок 19. Нормальные цервикальные призматические клетки.

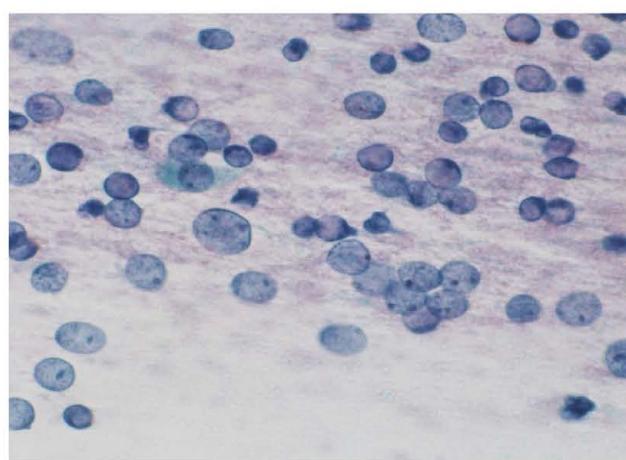


Рисунок 20. Цервикальные «голоядерные» клетки.

Резервная клетка

Резервная клетка представляет собой незрелую маленькую круглую клетку, которая расположена ниже призматического слоя клеток.

Эндометриальная клетка

Эндометриальные клетки появляются в мазках из шейки матки во время менструации (рис. 21)

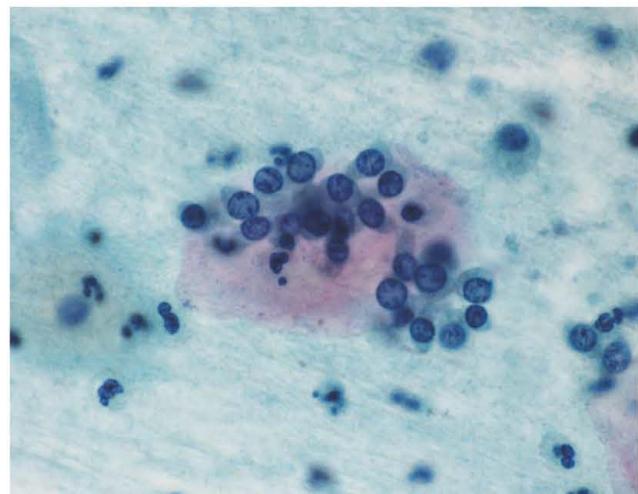


Рисунок 21. Клетки эндометрия в мазке шейки матки во время менструации.

Экзодус

Общий термин для железистых эндометриальных клеток и клеток стромы в мазке из эндоцервикальной области, полученный с 1-го дня менструации и до 7-го дня после менструации, в виде кольцеобразной формы скопления клеток, состоящие из железистых (на периферии) и стромальных клеток (в центре) (рис. 22 и 23).

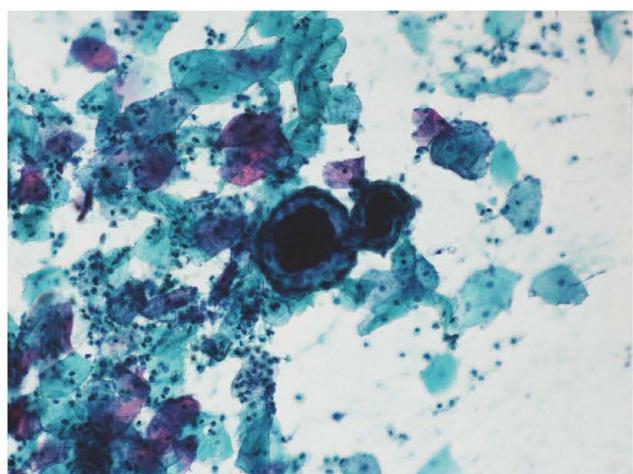


Рисунок 22. Экзодус. Кольцеобразная структура состоящая из стромальных клеток в центре в окружении железистых клеток.

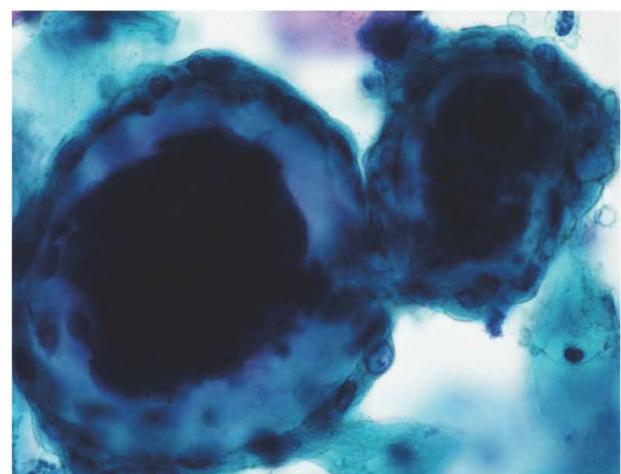


Рисунок 23. Экзодус на большом увеличении.

Другие клетки

Эритроциты

Эритроциты часто обнаруживаются в мазках из шейки матки, если у женщины имеется менструальное кровотечение, при наличии сильного воспаления, при истинной эрозии, а также при повреждении слизистой оболочки шейки матки во время забора цитологического материала. Появление эритроцитов в исследуемом материале, в случае злокачественного новообразования, позволяет предположить инвазию опухоли.

Лейкоциты

Лейкоциты часто наблюдаются в цервико-вагинальных мазках. Хотя количество лейкоцитов не обязательно отражает уровень воспаления, оно может иногда указывать на инфекционные заболевания, такие как бактериальные, грибковые, трихомонады и вирусные.

Гистиоцит

Гистиоциты - это неэпителиальные клетки, получаемые из стромы эндометрия и шейки матки. Они имеют круглую или овальную форму и различаются по размеру. Цитоплазма кружевная и слабо зеленого оттенка (LGophilic) (рис. 24). Ядро обычно почковидное, но также может иметь округлую или яйцевидную форму. Многоядерные гигантские клетки происходят из гистиоцитов (рис. 25).

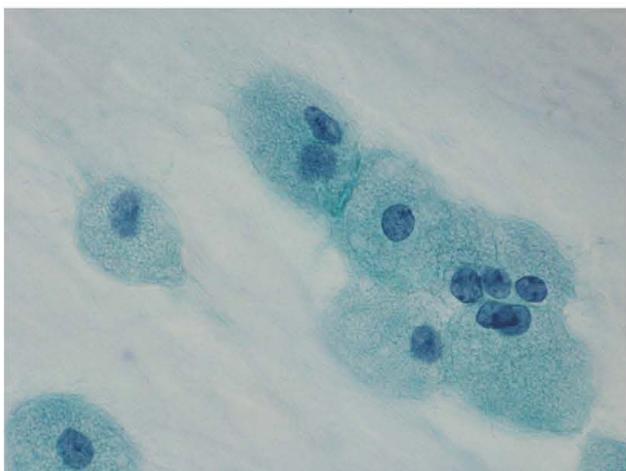


Рисунок 24. Гистиоциты с кружевной цитоплазмой.

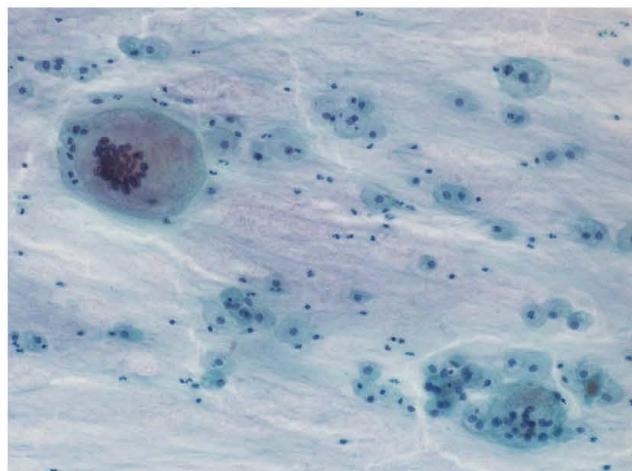


Рисунок 25. Многоядерный гистиоцит.

2. Бактерии и воспаление

Палочки Додерлейна

Это грамположительные бациллы в виде длинных палочек, содержащиеся в нормальной бактериальной флоре во влагалище и окрашивающиеся в сине-фиолетовый цвет в Пап-тесте (рис. 26). Эти бактерии, используя гликоген из цитоплазмы плоских клеток, могут продуцировать молочную кислоту, которая играет важную роль в поддержании кислой среды во влагалище, что предотвращает рост других бактерий.

Гарднерелла

Грамположительная бацилла в виде коротких палочек, содержащаяся в нормальной бактериальной флоре во влагалище, считается основным возбудителем неспецифического вагинита. Эти бактерии могут размножаться, скапливаться на поверхности плоской клетки, которая называется «ключевой клеткой» (рис. 27).

Альтернария

Это споры, принадлежащие черному грибку (*Aureobasidium pullulans* и т. д.), который обычно растет на влажных участках, таких как наружные и внутренние стены, пластиковые и металлические контейнеры и так далее. Они имеют желтовато-коричневый цвет и характеризуются сегментно-подобным строением (рис. 28). Их редко можно увидеть в цервиковагинальных мазках, фиксированных спреем и чаще всего в образцах, которые предположительно загрязнены спорами, плавающими в окружающем воздухе.

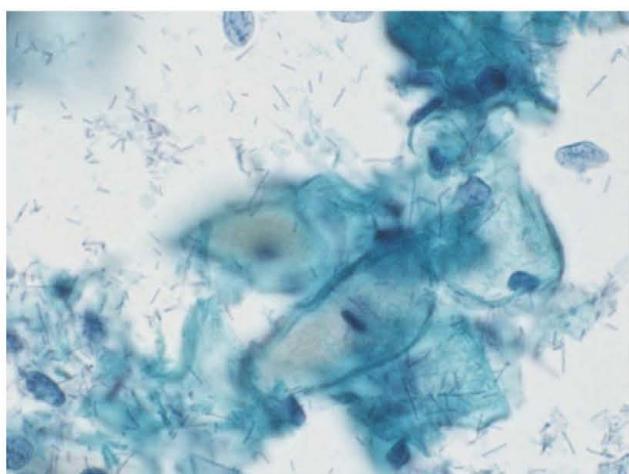


Рисунок 26. Лактобациллы Додердейна располагаются вокруг промежуточных клеток в секреторной фазе.

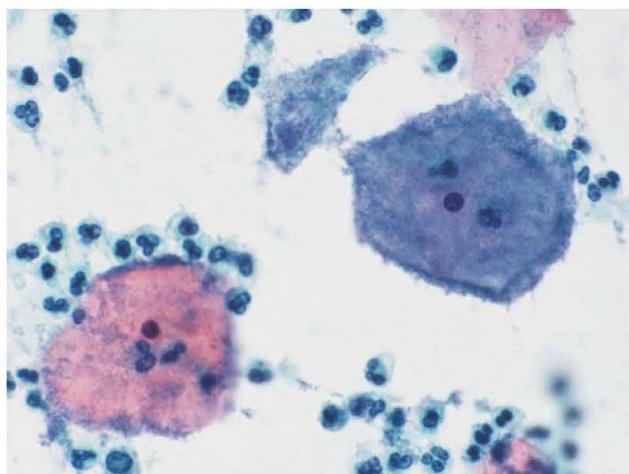


Рисунок 27. Ключевые клетки.



Рисунок 28. Альтернария.

3. Воспалительные заболевания

Клетками воспаления являются нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, плазматические клетки и гистиоциты (макрофаги). Клетки многослойного плоского эпителия проявляют различные цитологические изменения, обусловленные воспалением, такие как 1) перинуклеарное просветление (гало), 2) эозинофильную окраску цитоплазмы, 3) вакуолизацию цитоплазмы, 4) конденсацию ядер (пикноз), 5) фрагментацию ядер (кариорексис), 6) появление двуядерных клеток, 7) увеличение размеров ядер, 8) гиперхромию ядер. Важно отметить, что эти изменения необходимо отличать от изменений при неопластических заболеваниях, таких как дисплазия и злокачественные новообразования.

Эрозия шейки матки

Если стык клеток плоского и цилиндрического эпителиев (SCJ) расположен в экзоцервиксе, то церковагинальная часть шейки матки выстлана призматическим эпителием. Поскольку призматический эпителий является более слабым по сравнению с плоским эпителием, эрозивные изменения (erosion vera) часто образуются из-за воспаления. Цервикальный мазок включает в себя не только регенеративные эпителиальные и стромальные клетки, но и многочисленные нейтрофилы и эритроциты, которые видны на их фоне.

Фолликулярный цервицит

Хронический цервицит может иногда вызывать образование лимфоидных фолликулов в строме шейки матки (под эпителием). При взятии на исследование материала из такого очага в мазке шейки матки видны малые и незрелые лимфоциты, что свидетельствует о фолликулярном цервиците (рис.29). Наличие макрофагов, фагоцитирующих фрагментированные ядра (tingiblebody macrophages), является характерным признаком хронического воспаления, что может быть признаком для исключения злокачественной лимфомы.

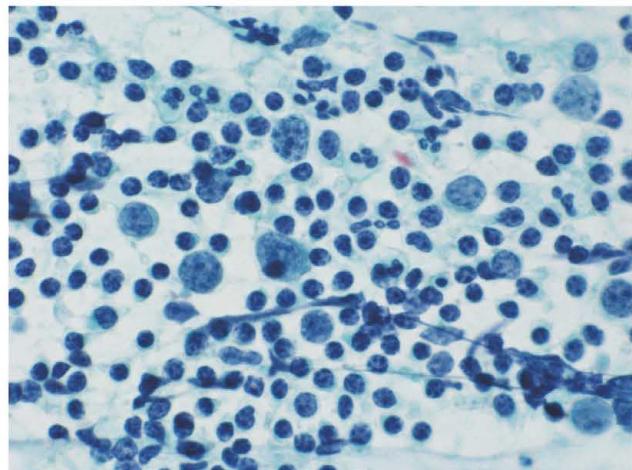


Рисунок 29. Фолликулярный цервицит. Множество мелких зрелых лимфоцитов и незрелые лимфоциты крупного размера.

Папиллярный цервицит

Призматический эпителий шейки матки за счет воспаления может пролиферировать, образуя папиллярные структуры. В цервикальном мазке в таком случае имеется много мелких папиллярных скоплений из эндоцервикальных клеток, что свидетельствует о папиллярном цервиците. В препаратах, полученных с помощью ватных тампонов, папиллярные структуры можно видеть редко, потому что вата слишком мягкая, чтобы собрать эти измененные клеточные комплексы.

Атрофический кольпит

У пожилых женщин, по мере снижения уровня эстрогена, эпителий шейки матки становится атрофичным, лишенным поверхностных и промежуточных клеток. Поскольку в атрофичной шейке матки обнажаются парабазальные клетки, которые являются более нежными, чем поверхностные, шейка матки пожилых женщин становится гиперчувствительной к инфекционным заболеваниям, впоследствии подвергаясь неспецифическому воспалению. В цервикальном мазке наблюдаются рассеянные эозинофильные или оранжефильные парабазальные клетки с ядерными аномалиями, такими как пикноз, кариорексис, кариолизис и увеличение ядер, на фоне которых видны многочисленные нейтрофилы и гистиоциты (Рис.30, 31).

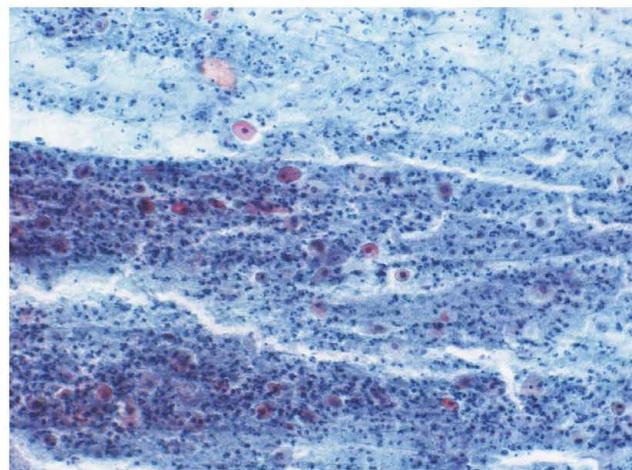


Рисунок 30. Атрофический кольпит. Парабазальные клетки на фоне выраженного воспаления.

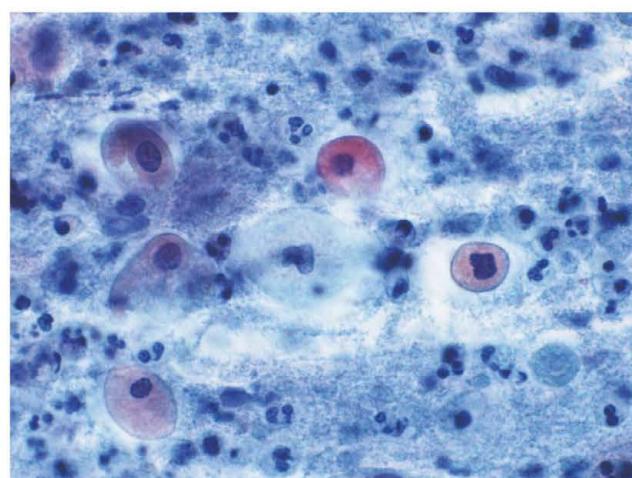


Рисунок 31. Атрофический кольпит (большое увеличение). Парабазальные клетки с ороговением (паракератоз).

Трихомонадный вагинит

Trichomonas protozoa имеет форму эллипса, окраска цитоплазмы от серого до бледно-зеленого цвета, ядро овальной формы бледно-фиолетового цвета при окраске по Папаниколау. В случае хорошей фиксации в цитоплазме трихомонады могут наблюдаться оранжево-красные гранулы (рис. 32). При трихомонадном вагините на фоне нейтрофильной инфильтрации плоские клетки могут поглощаться трихомонадами, образуя шароподобные комплексы - так называемые «пушечные ядра» (рис. 33). Ядро в трихомонаде располагается базально со стороны жгутика. Иногда необходимо дифференцировать простейших трихомонад от нейтрофильных лейкоцитов с разрушенным ядром, от безъядерных парабазальных клеток и фрагментированных цитоплазм промежуточных клеток с кариолизисом. Leptothrix, который демонстрирует пилоцитарные (волосовидные) гифы, редко встречается при трихомонадном вагините.

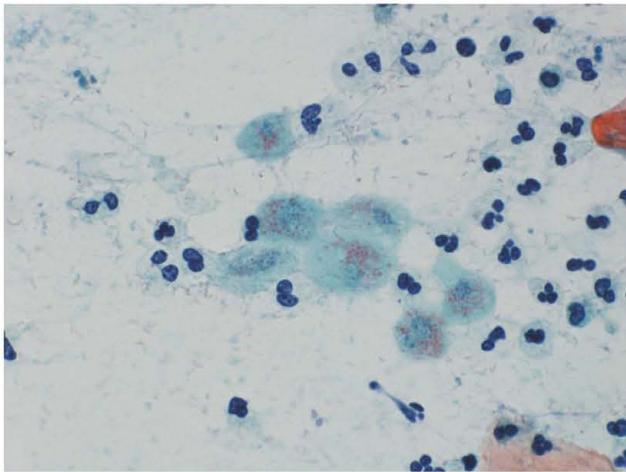


Рисунок 32. Трихомонадный вагинит. Оранжево-красные гранулы в цитоплазме трихомонад при хорошей фиксации.

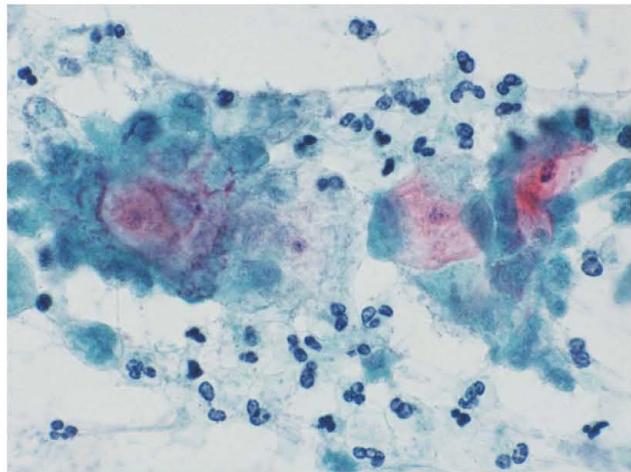


Рисунок 33. Трихомонадный вагинит. Клетки плоского эпителия поглощаются трихомонадами. Так называемый феномен “пушечного ядра”.

Кандидозный вагинит

Кандида часто встречается во влагалищных мазках беременных или больных диабетом женщин. Мицелий (гифы) в Пап-тесте окрашивается в красноватый цвет и в мазках выглядит в виде разветвленных нитевидных образований, иногда со спорами (рис. 34). Кандида может быть обнаружена по краю беспорядочно нагроможденных скоплений промежуточных клеток.

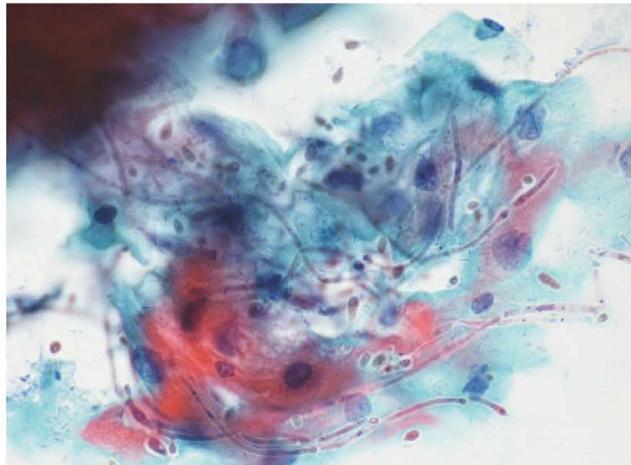


Рисунок 34. Кандидозный вагинит.

Хламидия

Хламидийная инфекция - это инфекция, передаваемая половым путем, вызываемая *Chlamydia trachomatis*, которая чаще всего поражает шейку матки. Хламидия вызывает вагинит, цервицит и сальпингит и приводит к бесплодию, если инфекция распространяется на полость малого таза. Поражая беременных женщин, может вызывать неонатальную пневмонию. Клеткой-хозяином может быть как призматическая эпителиальная клетка, так и клетка плоского эпителия. Инфицированная клетка характеризуется наличием ту-маноподобных внутрицитоплазматических инклюзионных телец (рис. 35). Внутрицитоплазматические инклюзионные тельца могут быть визуализированы иммуноцитохимией с

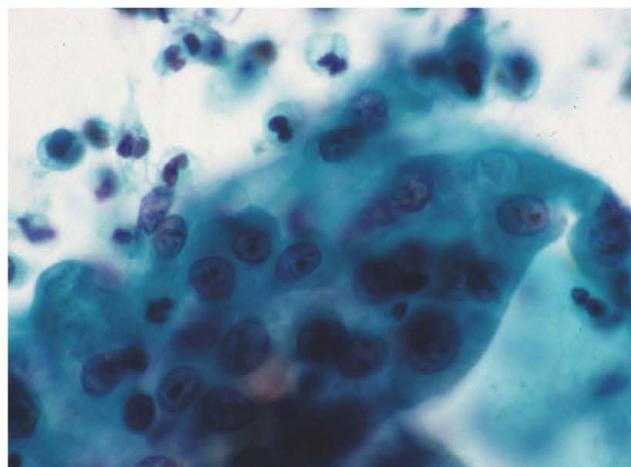


Рисунок 35. Внутрицитоплазматические инклюзионные тельца в инфицированных клетках.

использованием противохламидийных антител (anti-Chlamydia antibody) (рис.36) Инклюзионные тельца состоят из ретикулярных и элементарных телец и повторяют жизненный цикл через 48 часов. Туманоподобные тельца хламидий наблюдаются после середины жизненного цикла и они иногда похожи на цитоплазматическую вакуолизацию или слизистые вакуоли, которые имеют четкую границу.

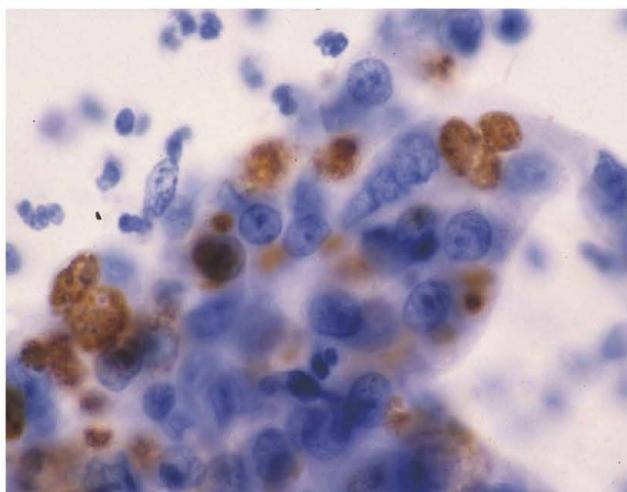


Рисунок 36. Иммunoцитохимия с использованием противохламидийных антител.

Вирус простого герпеса (ВПГ)

Различают вирусы простого герпеса (ВПГ) тип 1 и 2: тип 1 поражает слизистую оболочку губ, полость рта, глотку и глаза; тип 2 поражает половые органы и перианальную область. Инфицированная ВПГ клетка большого размера с увеличенным ядром, которое имеют характерный вид часового стекла, с так называемыми внутриядерными «включениями», часто встречаются многоядерные гигантские клетки с плотно упакованными ядрами (Рис. 37 и 38).

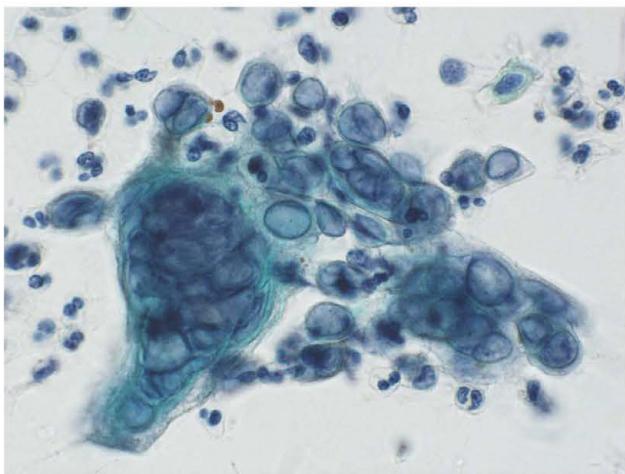


Рисунок 37. Инфицированная ВПЧ клетка в виде часового стекла с внутриядерными «включениями» и с плотно упакованными ядрами.

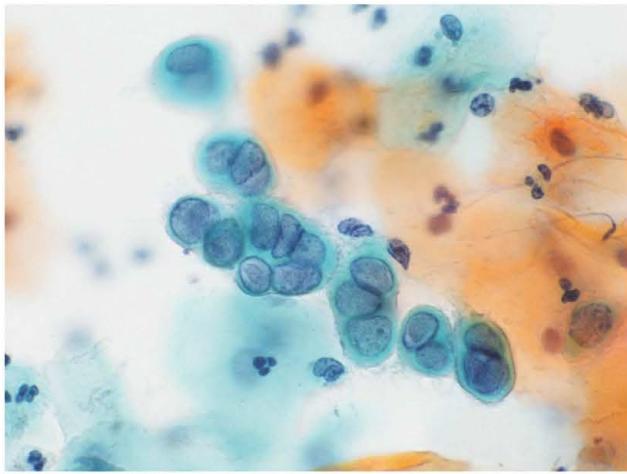


Рисунок 38. ВПЧ-инфицированные многоядерные клетки в виде часового стекла и упакованные ядра.

Вирус папилломы человека (ВПЧ)

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является широко известным ДНК-вирусом, вызывающим рак шейки матки. Койлоцитоз, характеризующийся большим околоядерным просветлением (рис. 39), которое рассматривается как важный признак ВПЧ- инфекции в клетках плоского эпителия шейки матки в Пап-тесте и считается одним из цитологических признаков, указывающих на легкую дисплазию. Большое количество плоскоклеточных карцином шейки матки несет геном ВПЧ типа 16, в то время как аденокарциномы шейки матки несут геном ВПЧ 18 типа.

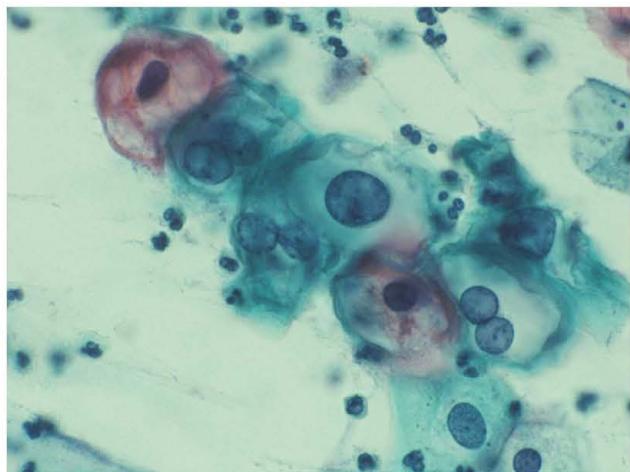
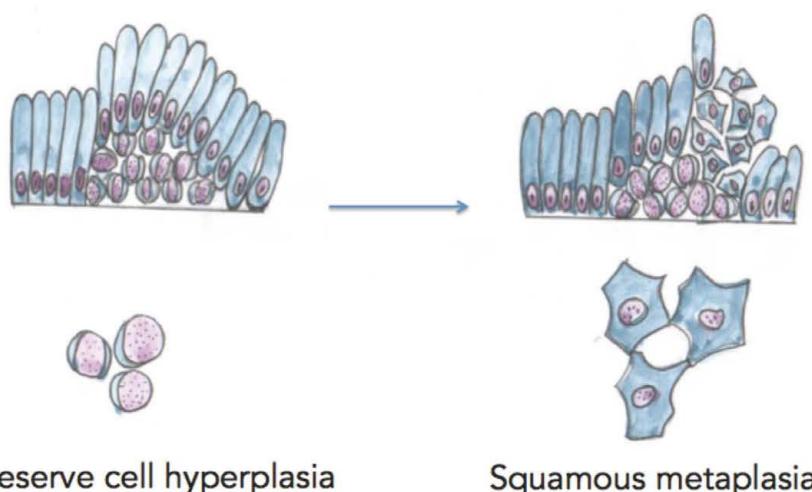


Рисунок 39. Койлоциты.

4. Цитологические особенности, обнаруживаемые при других доброкачественных поражениях шейки матки

Резервно-клеточная гиперплазия

Резервная клетка представляет собой незрелую клетку, которая расположена под цилиндрическим эпителием. Гиперплазия резервных клеток представляет собой очаг формирования стратифицированных резервных клеток, который рассматривается как начальная стадия плоскоклеточной метаплазии (рис. 40). В мазке из шейки матки резервные клетки встречаются редко, тем не менее выглядят как незрелые клетки с плоскоклеточной метаплазией. Если видно несколько однотипных клеток, это наводит на мысль о доброкачественных клетках, атипической гиперплазии резервных клеток/тяжелой дисплазии или о злокачественных клетках.



Reserve cell hyperplasia

Squamous metaplasia

Рисунок 40. Резервно-клеточная гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия.

Плоскоклеточная метаплазия

Считается, что плоскоклеточная метаплазия происходит путем гиперплазии резервных клеток под цервикальным призматическим эпителием в зоне стыка железистого и плоского эпителиев (SCJ). У плоских метаплазированных клеток ядро окружной или овальной формы с мелкозернистым однородным рисунком хроматина. Ядро крупнее, чем в нормальных плоских клетках. Цитоплазма полигональной формы, имеет темно зеленую окраску. Плоскоклеточные метаплазические клетки могут казаться похожими на мостовую и на паукообразные элементы (клетки-паучки) с цитоплазматическими выпячиваниями (рис. 41).

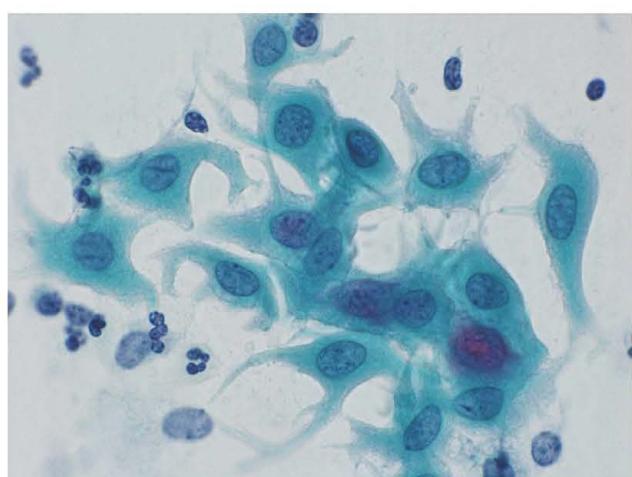


Рисунок 41. Плоскоклеточная метаплазия в промежуточных клетках. Из-за цитоплазматических выпячиваний такие измененные клетки получили название «клетки-паучки».

Регенеративная клетка (репаративная клетка)

Поврежденный эпителий отслаивается и впоследствии активирует клеточную пролиферацию для устранения дефекта. Данное событие называется регенерацией или репарацией. «Репаративная клетка» - это цитологический термин, обозначающий клетки на ранней стадии регенерации. В репаративных клетках ядра округлой или неправильной формы с мелкозернистым гомогенным рисунком хроматина и неправильной формы ядрышками. Характерно равномерное утолщение ядерного контура. Цитоплазма обильная, ажурная, зеленоватого цвета. Клетки располагаются в виде пластов с нечеткими цитоплазматическими границами (рис. 42).

Можно видеть фигуры митоза. Репаративные клетки наблюдаются в мазках шейки матки при тяжелом воспалении, после биопсии, после абляционной терапии или криотерапии, после радиационной терапии, после гистерэктомии, после родов, после искусственного абортса и состояния после установки/удаления ВМС (внутриматочного противозачаточного устройства). Многочисленные нейтрофильные лейкоциты часто являются фоном, когда появляются репаративные клетки.

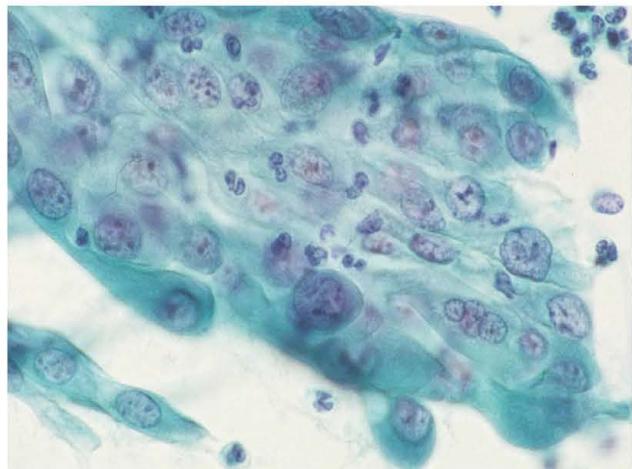


Рисунок 42. Регенеративные клетки располагаются пластами. Видны неправильной формы ядра без увеличения хроматина.

Эффект облучения

При раке шейки матки цервикальная цитология может использоваться для оценки эффекта лучевой терапии, а также для оценки последующего прогноза. После облучения размеры клеток увеличиваются и демонстрируют двухцветную окраску цитоплазмы (рис. 43). Кроме того, цитоплазма часто вакуолизируется (рис. 44). На эти свойства влияют доза, продолжительность облучения и время, прошедшее после облучения.

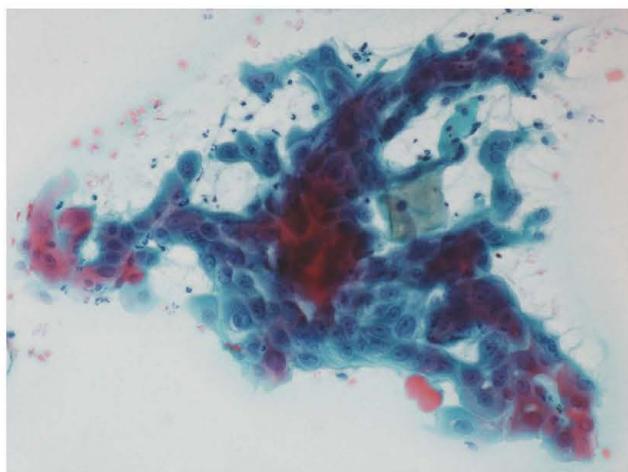


Рисунок 43. Клеточные комплексы после лучевой терапии.

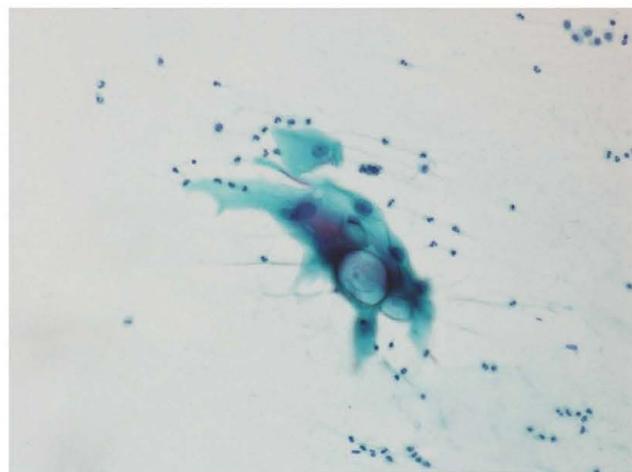


Рисунок 44. Вакуолизированная цитоплазма.

Беременность. Прерывание беременности.

В мазках из шейки матки при беременности появляются децидуальные клетки (рис. 45 и 46) и трофобласты (рис. 47). Децидуальные клетки можно видеть в раннем сроке беременности, у них увеличена как цитоплазма, так и слабо гиперхромное ядро, такие клетки не следует неправильно принимать за патологические атипичные клетки. В этих клетках тонкий ядерный контур и бледная цитоплазма. Трофобластические клетки обнаруживаются в мазке после аборта или при персистирующей плаценте.

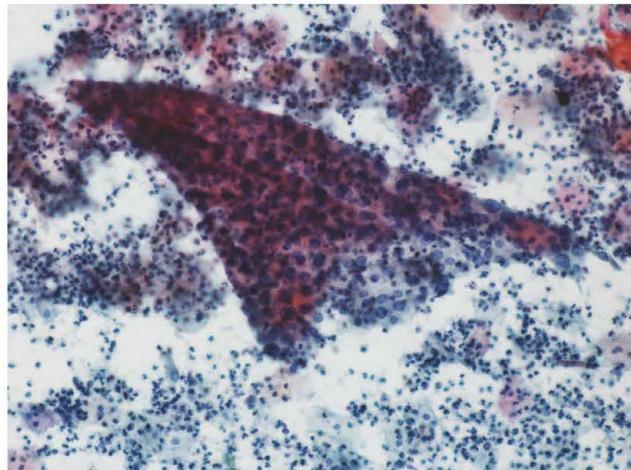


Рисунок 45. Децидуальные клетки при большом увеличении.

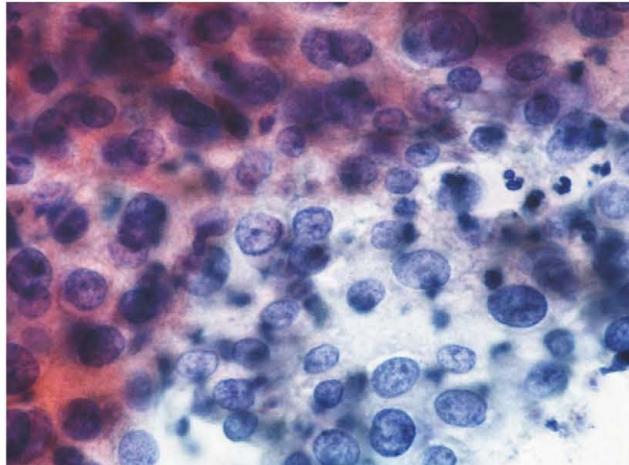


Рисунок 46. Децидуальные клетки при прерывании беременности.

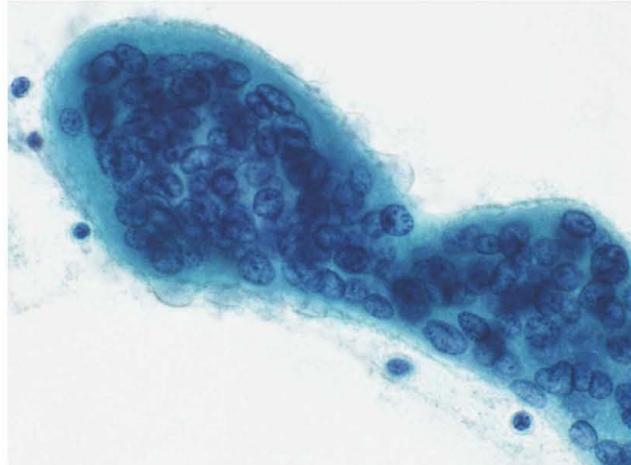


Рисунок 47. Синцитиотрофобласт.

5. Патология плоскоклеточного эпителия шейки матки

Схематические изображения цервикальной интраэпителиальной неоплазии показаны на рис. 48. В LSIL (CIN1) пролиферация атипичных клеток гистологически ограничена базальными клетками, т.е. одной третью плоского эпителия (рис. 49). В LSIL ядерную атипию трудно распознать в поверхностном отделе плоского эпителия, а наличие атипичных промежуточных или парабазальных клеток в поверхностном слое позволяет предположить наличие HSIL (CIN2 или CIN3). Таким образом, диспластические клетки в большем количестве быстрее обнаруживаются в поверхностном слое плоского эпителия (рис. 50).

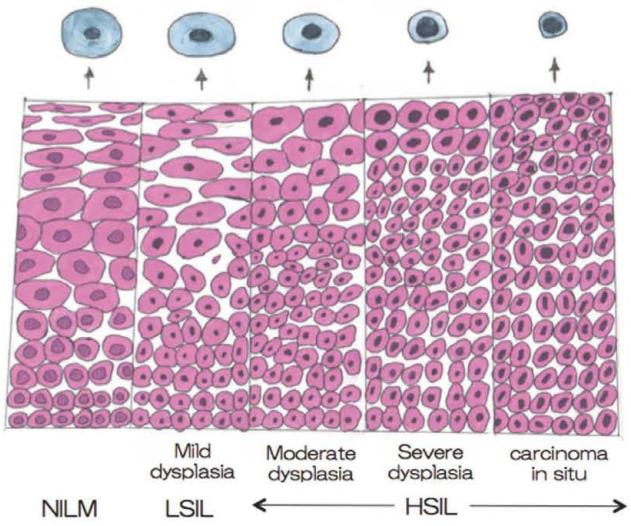


Рисунок 48. Схематическое изображение интраэпителиальной неоплазии шейки матки.

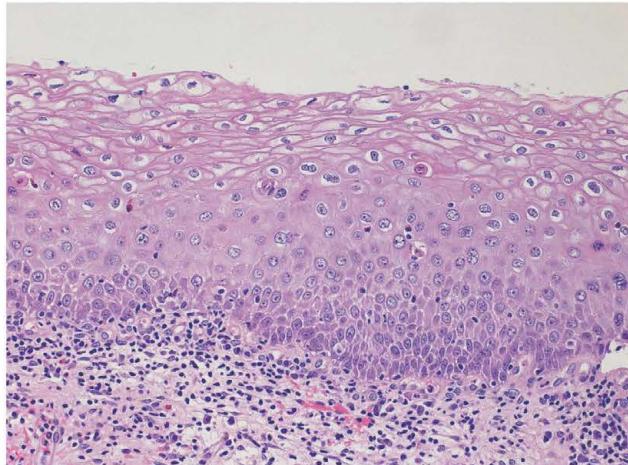


Рисунок 49. LSIL (CIN1).

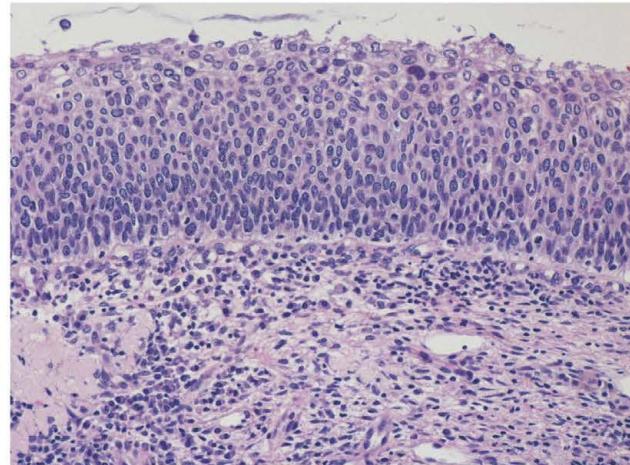


Рисунок 50. HSIL (CIN3).

Кроме того, цитологические особенности HSIL связаны с клеточным созреванием/дифференцировкой. Поскольку неизмененные парабазальные клетки никогда не проявляют ороговение, наличие клеток парабазального типа с ороговением предполагает наличие признаков неоплазии (рис. 51)

Если в цервикальном пап-тесте обнаружены небольшие плоские клетки с оранжевофильтной цитоплазмой и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, это говорит о патологическом ороговении/дифференцировке, что означает неопластические изменения.

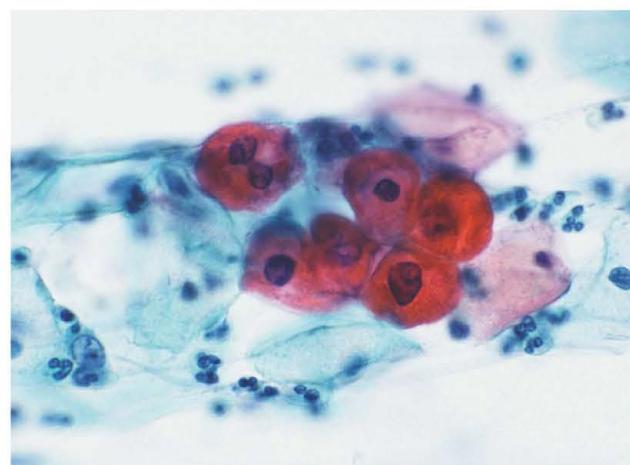


Рисунок 51. Нарушение созревания. Дискератоз. Оранжевофильтные промежуточные клетки со слабо выраженной клеточной атипией.

Поражение клеток плоского эпителия легкой степени (LSIL)

Клетки LSIL появляются в мазке шейки матки преимущественно в виде одиночных клеток (рис. 52). Ядра их слегка увеличены, хроматин с неправильным рисунком, повышенной гранулярностью, неравномерно распределен. (рис.53). Ядерные контуры могут быть неровными, ядрышки не заметны, цитоплазма светло-зеленая или эозинофильная, такая же, как в нормальных промежуточных или поверхностных клетках. (рис. 53). Ядерно-цитоплазматическое соотношение является важным отличительным признаком HSIL. В LSIL может наблюдаться дискератоз или паракератоз, что указывает на ВПЧ-инфекцию. Койлоцитоз ("койлос" означает полый внутри - греч.) это репрезентативный признак ВПЧ-инфекции. Койлоцит, который обычно является поверхностной или промежуточной клеткой с койлоцитозом, демонстрирует четко ограниченное широкое околоядерное просветление (рис. 54 и 55). Белок, кодируемый геном E7 домена ДНК вируса папилломы человека, активирует высвобождение вирусных частиц и, одновременно, разрушает цитоплазматическую кератиновую сеть, образуя "оптическую пустоту" в цитоплазме. Встречаются и двуядерные койлоциты (рис.56)

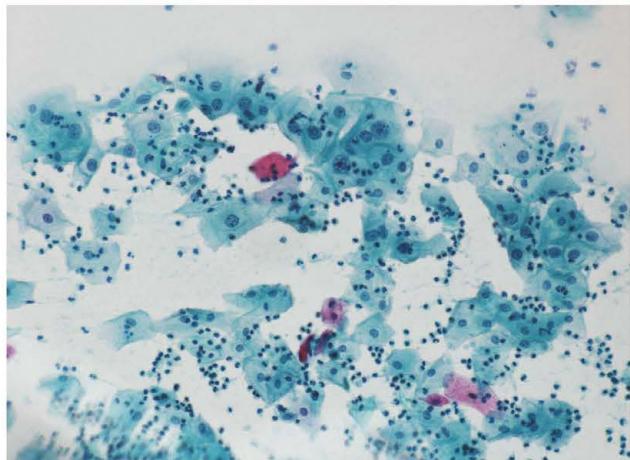


Рисунок 52. LSIL. Поверхностные и промежуточные клетки с умеренно увеличенными ядрами.

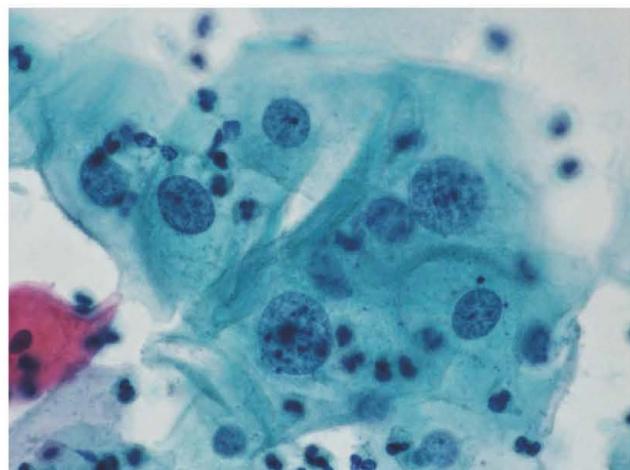


Рисунок 53. Большое увеличение LSIL, видна умеренная атипия ядер.

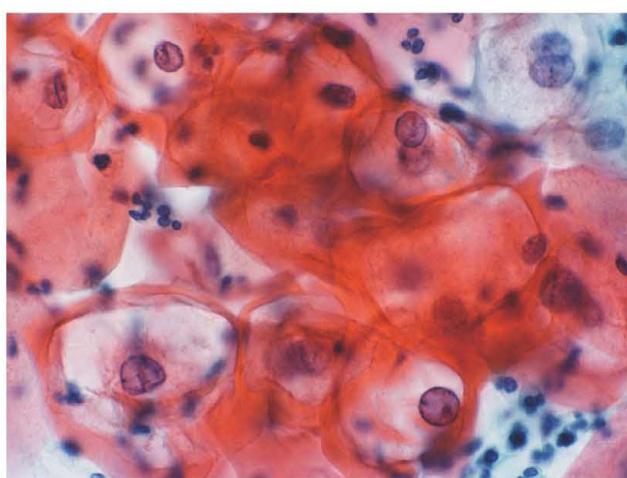


Рисунок 54. Койлоциты. Поверхностные клетки с околоядерным просветлением и слегка набухшими ядрами.

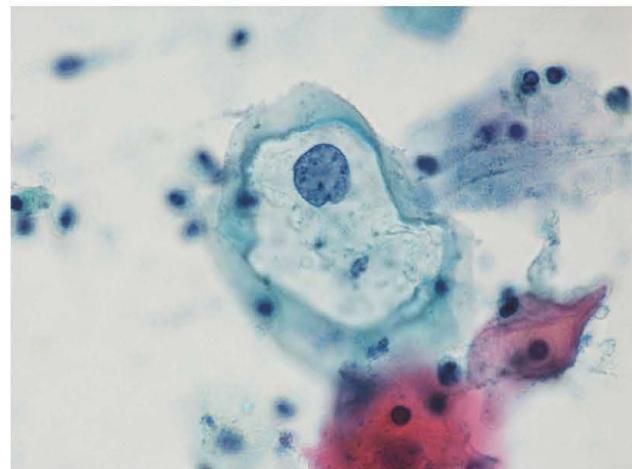


Рисунок 55. Койлоцитоз. Плотный ободок цитоплазмы вокруг околоядерного просветления.

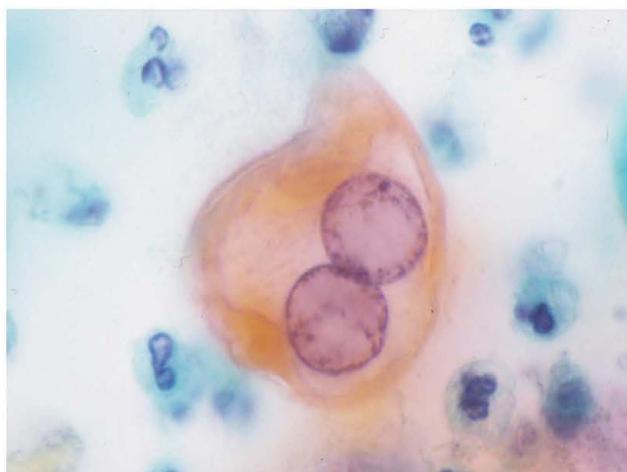


Рисунок 56. Койлоцитоз двуядерный. Хроматин может быть размытым.

Диагностические точки для LSIL

Неравномерное распределение хроматина и неровность ядерного контура являются общими чертами LSIL и HSIL. Кроме того, созревание цитоплазмы можно наблюдать не только в LSIL, но и в HSIL (CIN2). Однако следует отметить, что размеры ядер в LSIL больше, чем в HSIL, в то время как ядерно-цитоплазматическое соотношение выше в HSIL, чем в LSIL. Следует избегать чрезмерного диагностирования HSIL при незрелой плоскоклеточной метаплазии (рис. 57) и атрофическом эпителии (рис. 58 и 59).

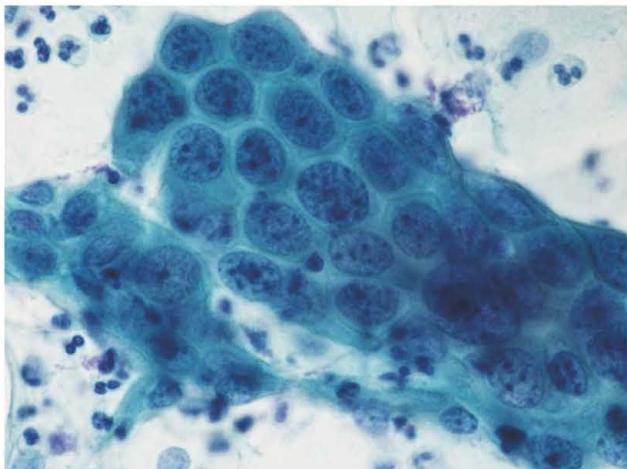


Рисунок 57. Незрелая метаплазия.

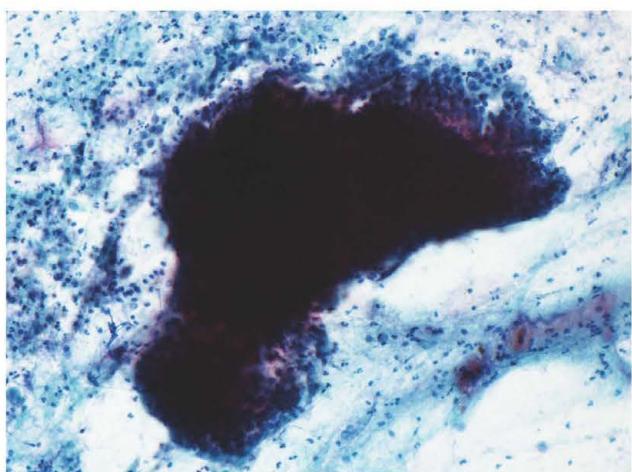


Рисунок 58. Атрофический эпителий.

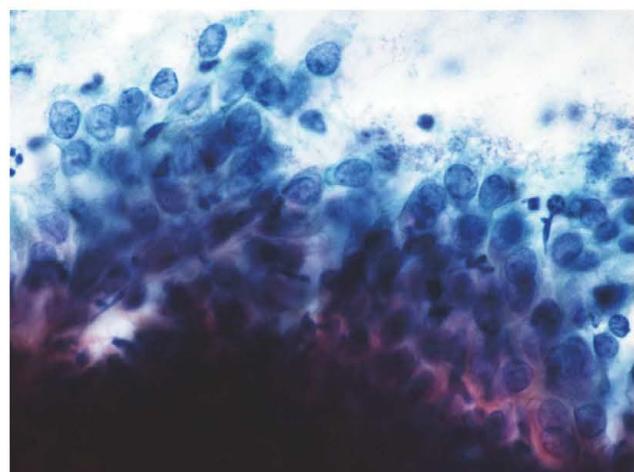


Рисунок 59. Атрофический эпителий на большом увеличении.

Изменения плоского эпителия неопределенного значения (ASC-US)

Эта категория относится к изменениям плоских клеток, пограничным между LSIL и нормальным/реактивным состояниям, которые включают многоядерные клетки (рис. 60 и 61), нарушение созревания (паракератоз, дискератоз и гиперкератоз) и другие минимальные ядерные изменения, предполагающие инфекцию ВПЧ, но без четкого койлоцитоза (рис. 62). Иногда можно увидеть несколько койлоцитов с нормальными ядерными характеристиками, которые можно отнести к ASC-US.

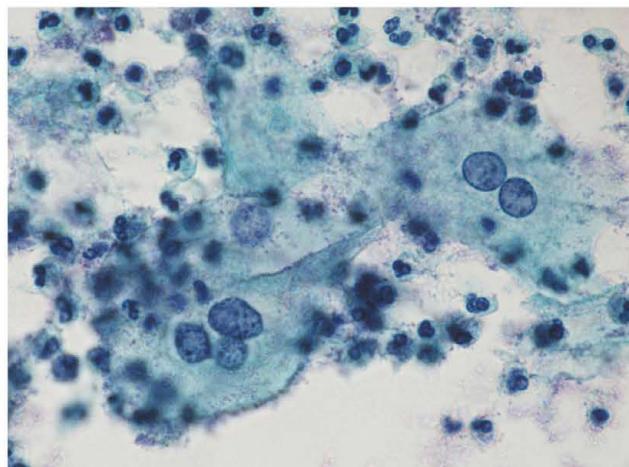


Рисунок 60. ASC-US. Многоядерная плоскоклеточная клетка. Ядра слегка опухшие, но без повышенного содержания хроматина.

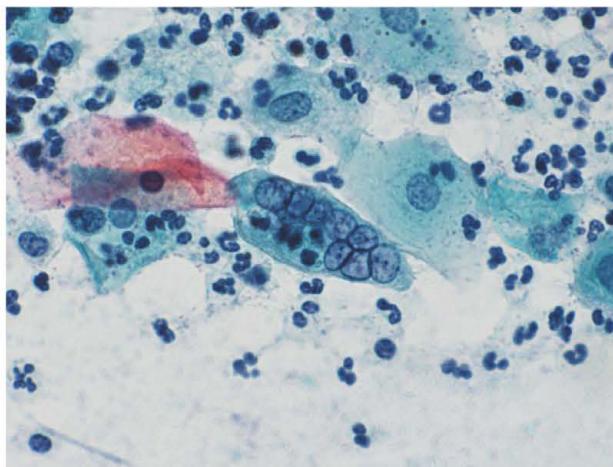


Рисунок 61. ASC-US. Многоядерные клетки, неизвестное происхождение.

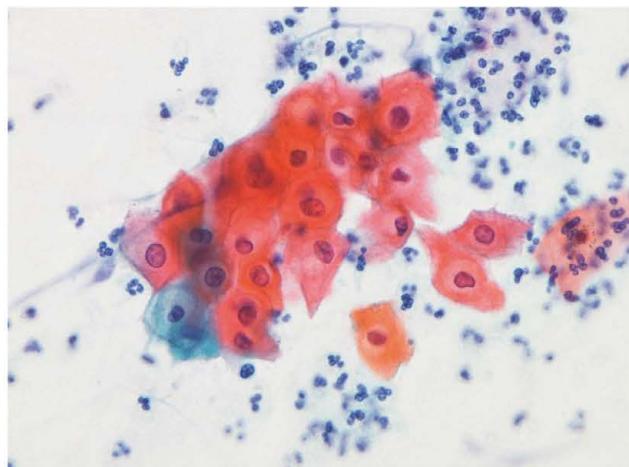


Рисунок 62 . ASC-US. Промежуточные клетки с умеренно разбухшими неравномерной формы ядра. Видны вокругядерные просветления(галло).

В таких случаях должен быть полезным тест на ВПЧ. Клетки с дискератозом с плотной оранжевофильтной цитоплазмой и незначительными ядерными изменениями могут появляться при различных воспалительных реактивных состояниях, таких как кандидозная или трихомонадная инфекции (рис. 63). Плоскоклеточная «жемчужина», которая представляет собой плотно упакованный кератинизированный элемент с небольшим ядром, является признаком паракератоза (рис. 64). Безъядерные ороговевшие элементы, которые можно увидеть в мазке шейки матки, представляют собой окончательно созревшие плоские клетки, которые появля-

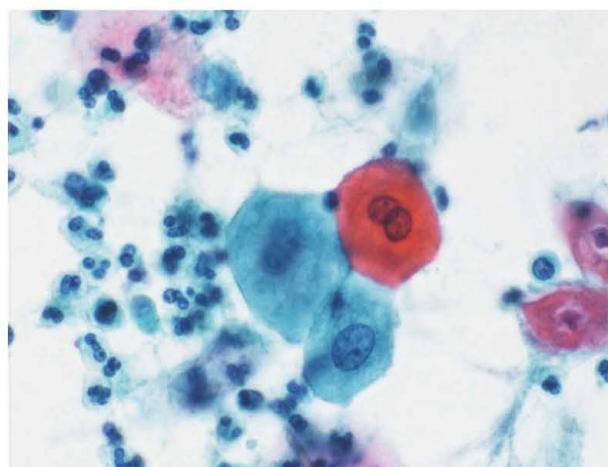


Рисунок 63. Дискератоз при трихомонадной инфекции.

ются в норме, например, из вульвы (рис. 65). Однако, если они представлены в виде нескольких крупных комплексов, то это указывает на гиперкератоз, связанный с LSIL и иногда HSIL.

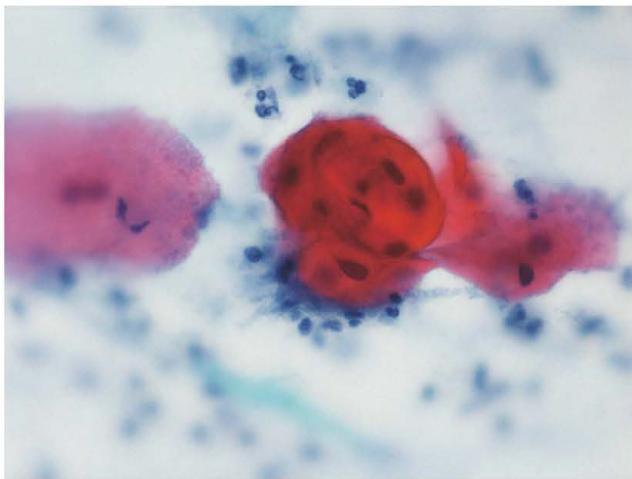


Рисунок 64. Доброкачественные плоскоклеточные «жемчужины».

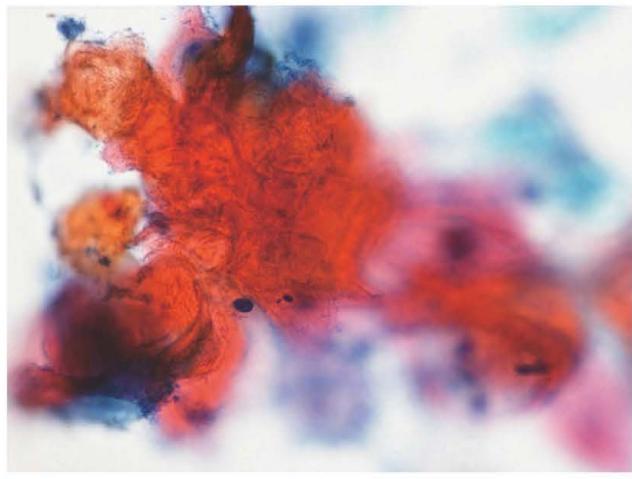


Рисунок 65. Безъядерные ороговевшие компоненты.

Изменения плоских клеток, не исключается HSIL (ASC-H)

Эту категорию можно минимизировать путем тщательного изучения ядерных особенностей клеток при HSIL, таких как неправильный рисунок хроматина и неравномерность контура ядер. В пограничных случаях между HSIL и LSIL эти клетки должны быть определены как SIL, но не ASC-H. Для подтверждения диагноза ASC-H необходимы колпоскопические данные и прицельная биопсия. В основном рассматриваются три ситуации для этой категории: i) Единичные дискариотические клетки с мелким хроматином, поэтому отсутствуют детали структуры хроматина (рис. 66). ii) Гиперхромные комплексы (рис. 67), которые имитируют особенности клеток эндометрия, тубоэндометриоидной метаплазии, реактивных эндоцервикальных клеток и цервикальной железистой интраэпителиальной неоплазии. Тщательное изучение клеток на периферии комплексов и отдельно лежащих клеток имеет решающее значение для постановки правильного диагноза. iii) Различие между незрелой плоскоклеточной метаплазией и HSIL (рис. 68 и 69). Это самая сложная ситуация для подтверждения даже в гистологическом

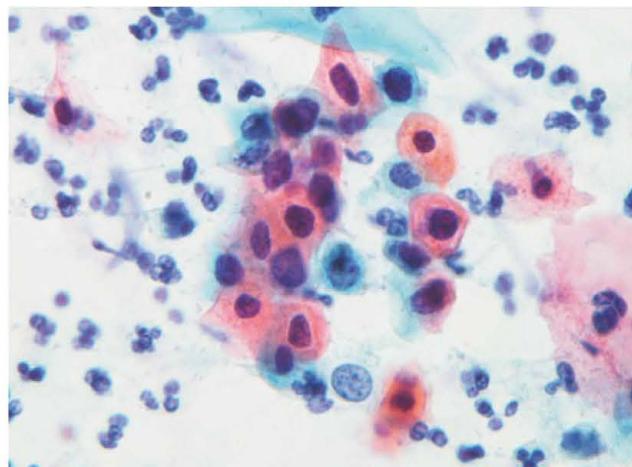


Рисунок 66. ASC-H. Редкие дискариотические клетки с пикнозом ядер.

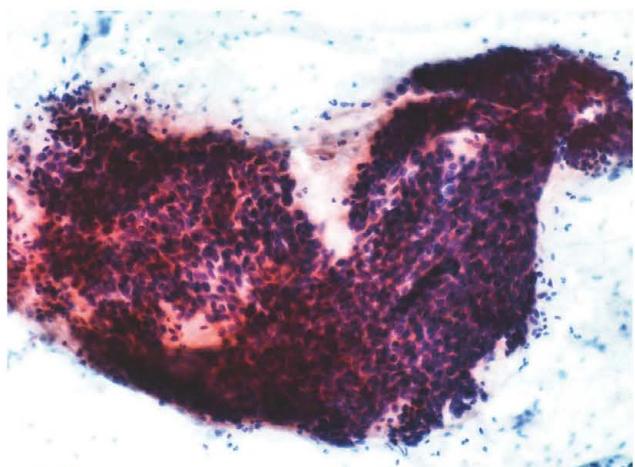


Рисунок 67. ASC-H. Гиперхромные клеточные комплексы.

диагнозе, потому что понятие "незрелая плоскоклеточная метаплазия", вероятно, означает LSIL при незрелой метаплазии. Иммуногистохимическое исследование экспрессии p16 и Ki-67 в качестве суррогатных индикаторов ВПЧ-инфекции высокого риска может быть полезно для отличия HSIL от LSIL в этой ситуации. В цитологии основными точками, отличающими HSIL от незрелой плоскоклеточной метаплазии, являются особенности структуры хроматина, контуры ядер, неравномерность ядерной мембраны и ядерно-цитоплазматическое соотношение, как описано выше.

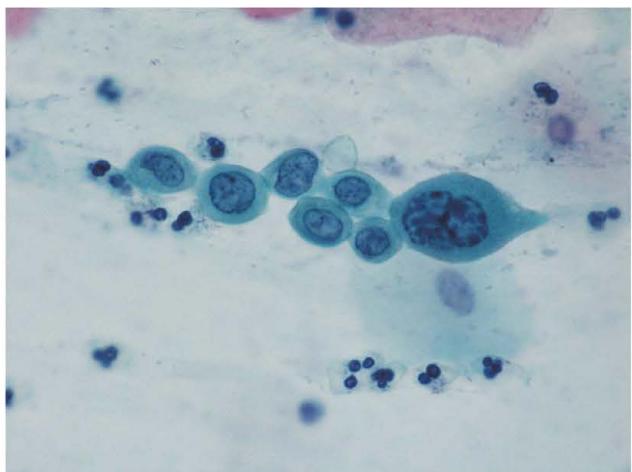


Рисунок 68. Незрелая плоскоклеточная метаплазия.

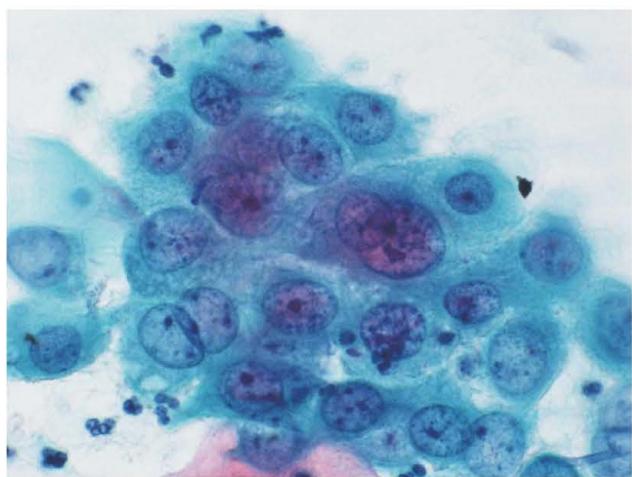


Рисунок 69 Незрелая плоскоклеточная метаплазия.

Внутриэпителиальное поражение высокой степени (HSIL)

HSIL включает как CIN2/умеренную дисплазию (рис. 70), так и CIN3/тяжелую дисплазию/CIS (рис. 71) и исключает CIN1/легкую дисплазию. Это разграничение имеет решающее значение для принятия решения о клиническом ведении, таком как резекция или последующее наблюдение. Клетки HSIL (CIN3) могут появляться в виде отдельных клеток (рис. 72) или скоплений (рис. 73).

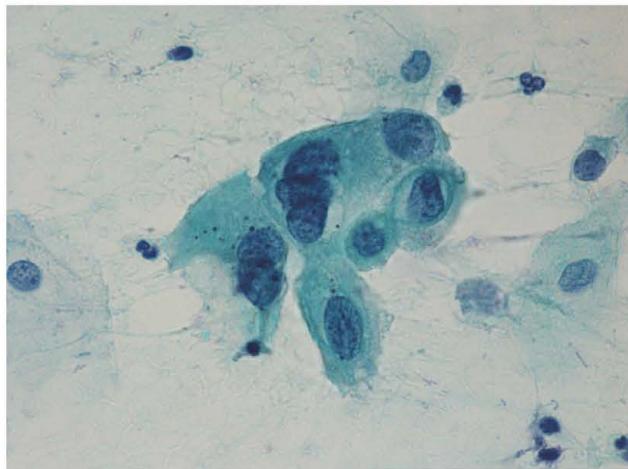


Рисунок 70. HSIL (CIN2 / Умеренная дисплазия).

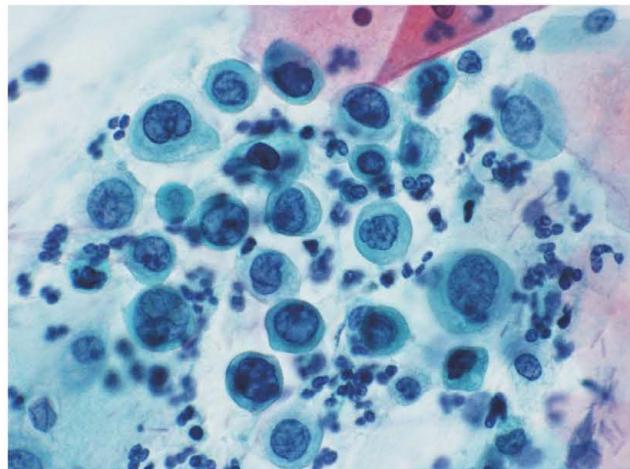


Рисунок 71. HSIL изменения в разрозненных скоплениях клетках.

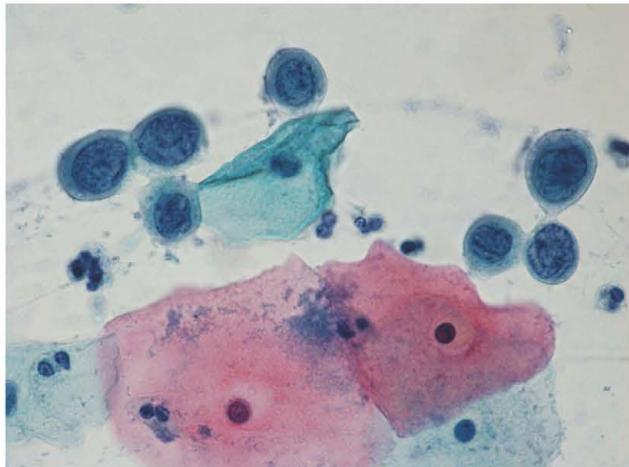


Рисунок 72. HSIL изменения в разрозненных скоплениях клетках.

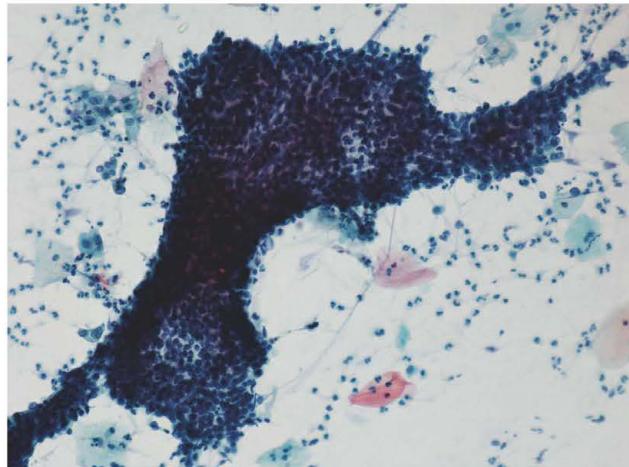


Рисунок 73. HSIL изменения в клеточном скоплении.

Характерные ядерные особенности HSIL в плотных кластерах клеток можно обнаружить в свободно подвешенных клетках на периферии кластеров (рис. 74 и 75). Соотношение N/C заметно большое, демонстрирует скучную цитоплазму, которая порой может отсутствовать (рис. 76). Ядро грубо гиперхромное с нерегулярно сгруппированным хроматином и имеет нерегулярный и толстый ядерный контур (рис. 77). Ядро обычно гиперхромное (рис. 78), но редко эухромное и несколько гипохромное (рис. 79). Хроматин нерегулярно распределен в ядре по сравнению с LSIL.

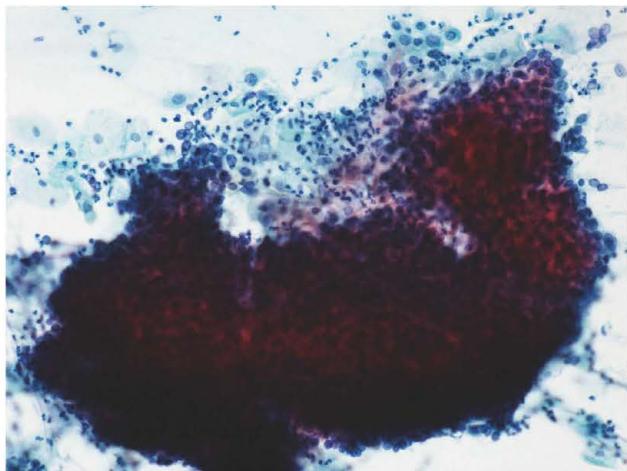


Рисунок 74. HSIL Крупный клеточный комплекс состоящий из атипичных клеток.

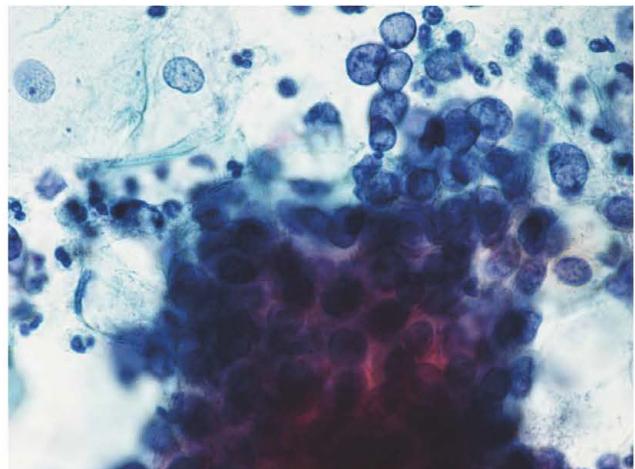


Рисунок 75. На большом увеличении по краю клеточного комплекса можно заметить скопление слизи характерные признаки HSIL.

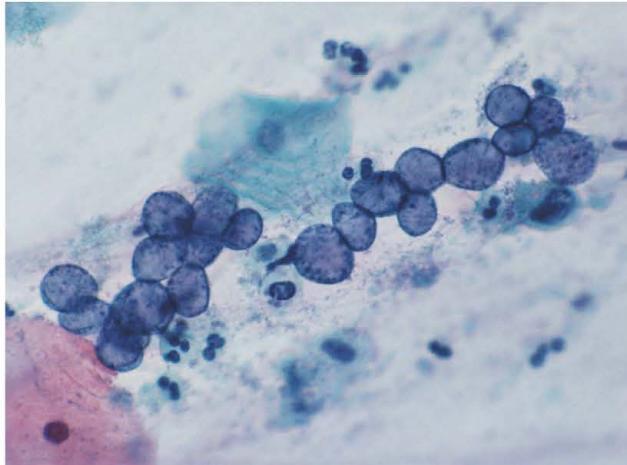


Рисунок 76. HSIL (Голые ядра).

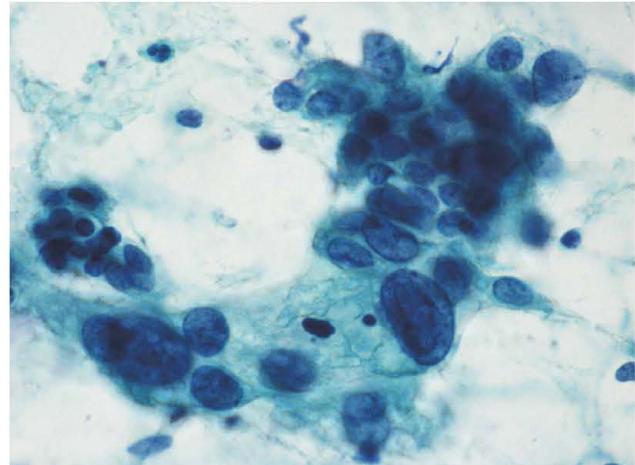


Рисунок 77. HSIL.

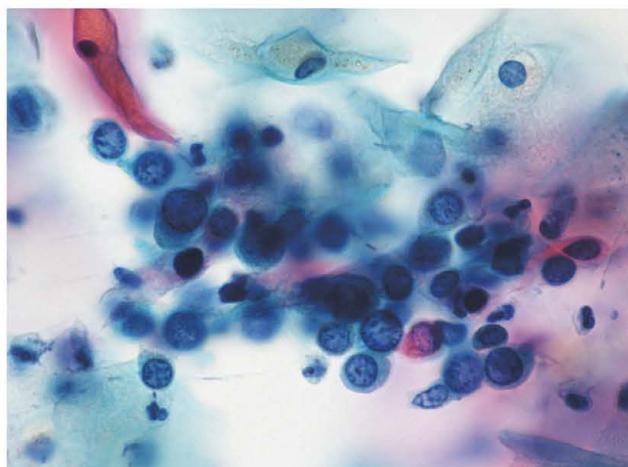


Рисунок 78. HSIL с гиперхромией ядер и с высоким Я/Ц соотношением.

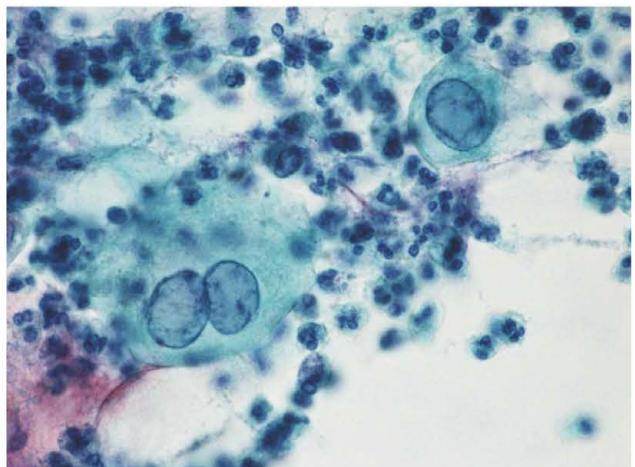


Рисунок 79. HSIL (гипохромные ядра).

Кластер HSIL может имитировать признак железистой неоплазии (рис. 80 и 81) или может сосуществовать сadenокарциномой из других мест, что указывает на его значимость в качестве дифференциального диагноза.

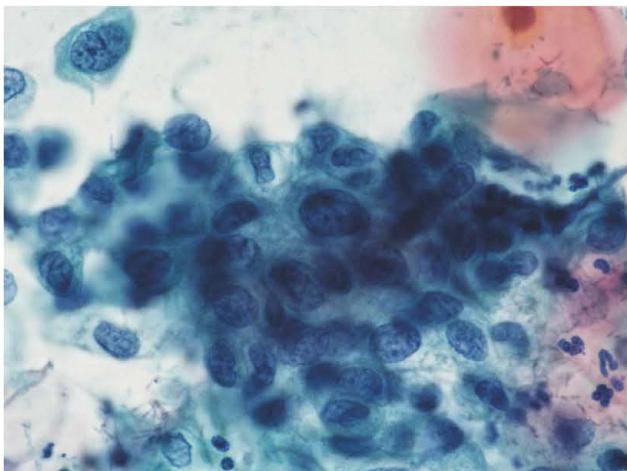


Рисунок 80. HSIL.

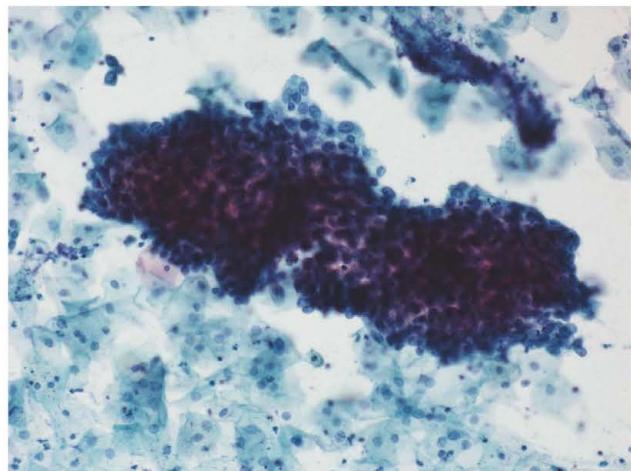


Рисунок 81. HISL. В клеточных комплексах видны розеткоподобные структуры, но в цитоплазме муцина нет.

Плоскоклеточный рак (ПР)

Прогрессирующая инвазивная карцинома обычно диагностируется по клиническим симптомам, связанным с раком шейки матки, но иногда цитология может быть выполнена как часть исследования. Цитология считается менее надежной в диагностике прогрессирующего инвазивного рака, чем SIL, поскольку сопутствующие кровоизлияния и воспалительные изменения могут скрыть ядерные характеристики. Недавнее исследование, проведенное в рамках программы скрининга шейки матки (NHS) показало, что цитологическое исследование у молодых женщин с симптомами рака (20-29 лет) может быть более надежным, чем считалось ранее. Следует отметить, что большинство раковых заболеваний в молодом возрасте - это ранние, а не запущенные стадии рака (стадия IA или IB).

Микроинвазивная плоскоклеточная карцинома (МПР) почти всегда развивается на фоне обширного HSIL/CIN3. Это правило позволяет подтвердить гистологическую стромальную инвазию раковых клеток. Глубина инвазии составляет 5 мм или менее от базальной мембранны плоскоклеточной слизистой оболочки, а длина инвазии в горизонтальном направлении определяется как 7 мм или менее, что классифицируется как стадия IA. Кроме того, рак подразделяется на стадию IA1, если глубина инвазии составляет 3 мм или менее и на стадию IA2, если она превышает 3 мм. Случаи IA стадии обычно протекают бессимптомно и могут быть обнаружены при цитологическом скрининге. Цитологические особенности МПР сходны с таковыми у CIS, но могут сопровождаться неопластическим фоном, такими как ядерные обломки или детрит (рис.82). Некоторое количество парабазальных клеток с выраженной атипиею обнаруживаются с помощью Пап-теста (рис 83 и 84).

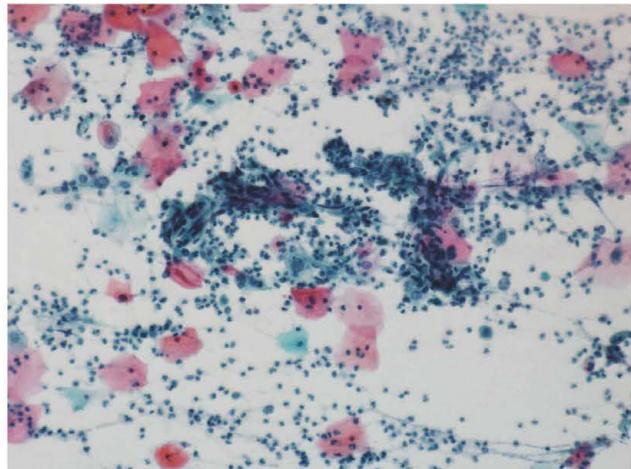


Рисунок 82. МИС. На фоне элементов воспалительния видны зеленоватые атипические клетки с гиперхромией ядер.

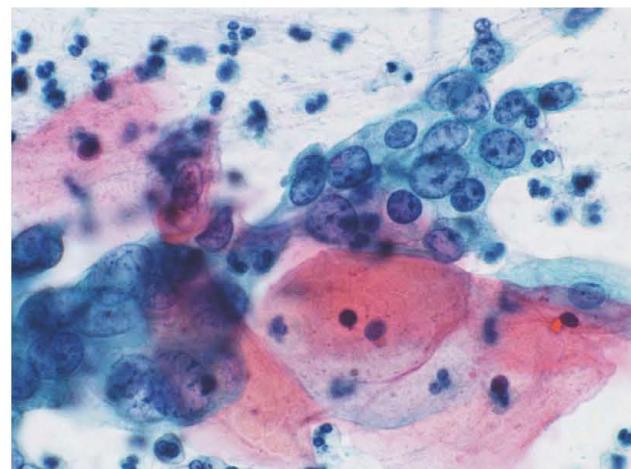


Рисунок 83. МИС. Видны увеличенные ядра с выступающими ядрышками.

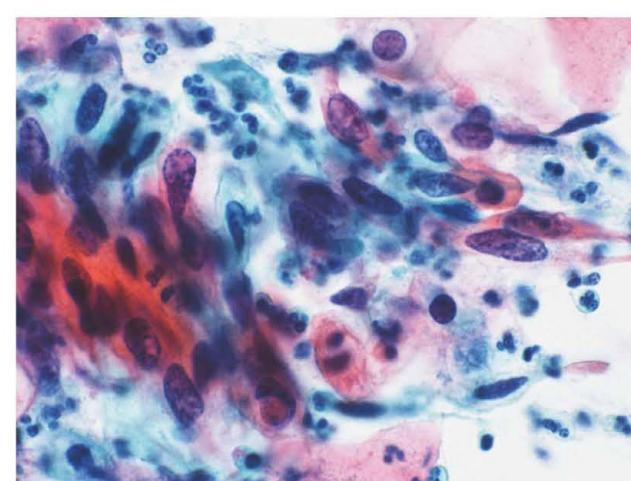


Рисунок 84. МИС. Атипичные зеленые и красноватые клетки демонстрируют причудливые ядра.

Инвазивный ПР часто обнаруживается с опухолевым диатезом (рис. 85). Диатез опухоли отображает клеточную среду, которая является результатом биологических реакций на инвазию рака, проявляющихся различным фоном, таким как воспалительный, геморрагический, некротический, белковый и экссудативный. Опухолевый диатез может быть менее заметным при ЖЦ по сравнению с традиционной цитологией, так как большинство эритроцитов и воспалительных клеток удаляются время обработки в аппарате. Количество материала в образце очевидно варьируется, что зависит от места поражения, размера, сопутствующего цитологического загрязнения (кровь, воспалительные клетки, клеточные остатки, экссудат и т. д.) и от техники забора биологического материала и отбора проб.

В клетках ПР ядра гиперхромные, картина хроматина варьирует в клетках даже в одном комплексе (рис. 86). Хроматин будет выглядеть мелко гранулированным в одних клетках и крупно гранулированным, непрозрачным, с краевым стоянием или нерегулярным в других. Видны светлые ядра с множеством заметных ядрышек, особенно в низкодифференцированном ПР (рис. 87). Митозы, в том числе атипичные, часто появляются при инвазивном ПР. Клетки рака имеют разную степень ороговения - от выраженного до слабого, а также различаются по размеру, в том числе и не ороговевающий мелкоклеточный тип.

Таким образом, цитологические признаки, свидетельствующие об инвазивном ПР, следующие: опухолевый диатез с кровоизлиянием и некрозом, плеоморфное гиперхромное ядро, неравномерно распределенный хроматин с участком просветления в ядре, нерегулярные, часто множественные ядрышки, орогование и фрагменты ороговевших клеток, а также многочисленные митозы.

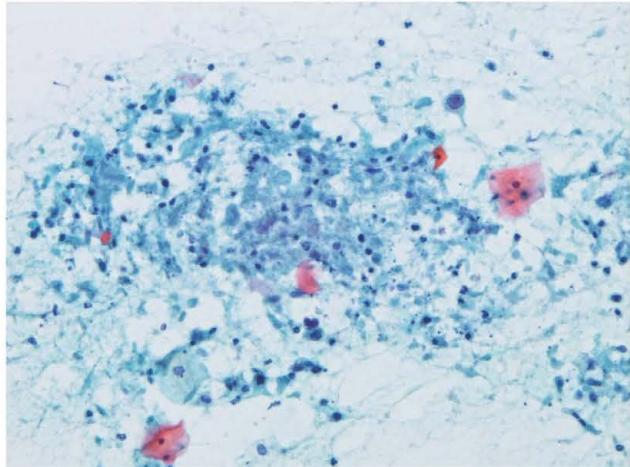


Рисунок 85. Опухолевый диатез при ПР.

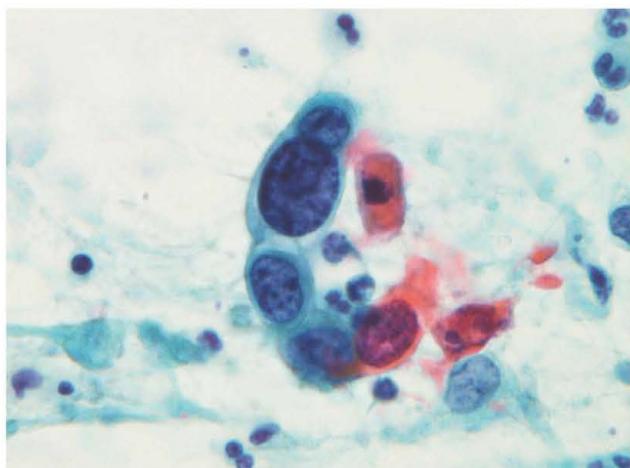


Рисунок 86. ПР. Гиперхромия ядер.

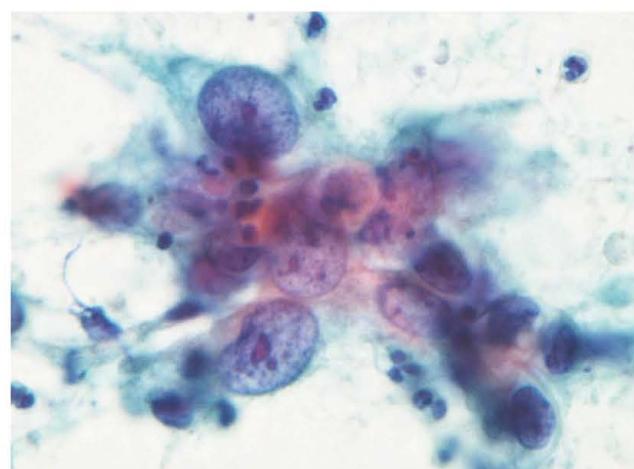


Рисунок 87. ПР. Низко дифференцированный ПР.

ПР, ороговевающий тип.

Клетки ПР ороговевающего типа характеризуются эозинофильной ороговевающей цитоплазмой с ороговением, с крупными плеоморфными ядрами и незаметными ядрышками (рис. 88 и 89). Могут присутствовать роговые «жемчужины», представляющие собой круглые образования обвитые клетками плоского эпителия с центральным бесклеточным кератином (рис. 90). Присутствие роговых жемчужин является убедительным доказательством ПР. Кроме того в цитоплазме клеток видны кератогиалиновые гранулы и кератинизация отдельных клеток. Отмечаются небольшое количество фигур митоза.

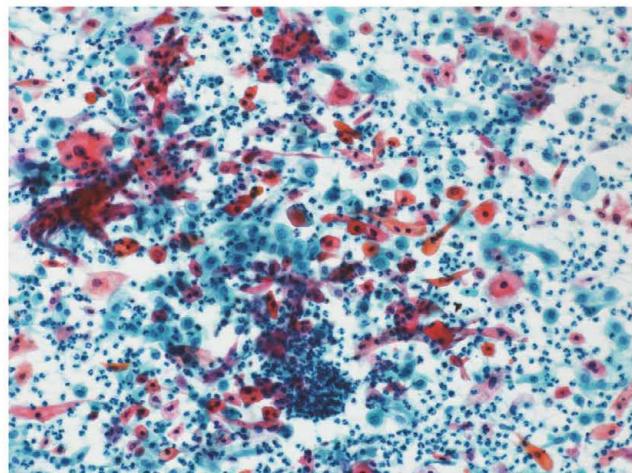


Рисунок 88. ПР, ороговевающий тип.

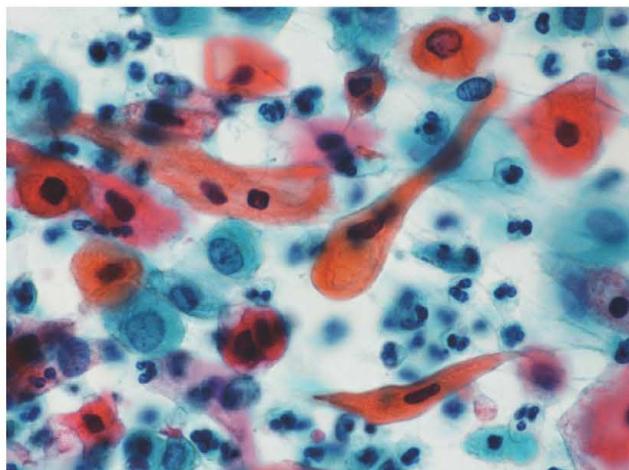


Рисунок 89. Большое увеличение рис. 88.

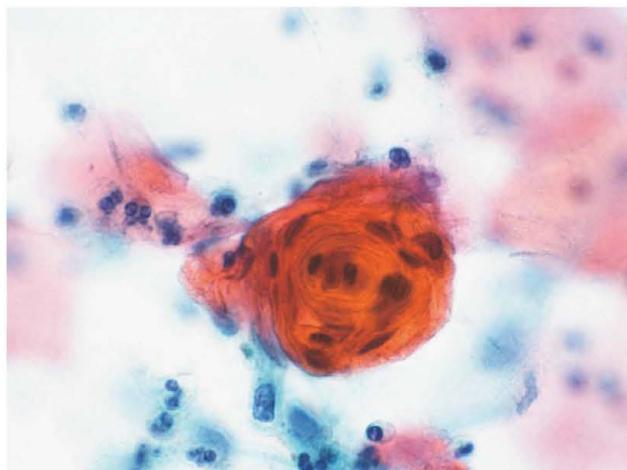


Рисунок 90. ПР, Кератиновый жемчуг.

ПР, неороговевающий тип

Неороговевающий тип ПР характеризуется однотипными крупными, схожими по форме клетками и комплексами в виде пластов с нечеткими клеточными границами (рис. 91). Цитоплазма опухолевых клеток варьирует от эозинофильной до амфофильтной, редко встречаются единичные клетки с ороговением, но без образования «жемчужин». Нерегулярные и крупные ядра содержат несколько заметных ядрышек, типичны митотические фигуры (рис. 92).

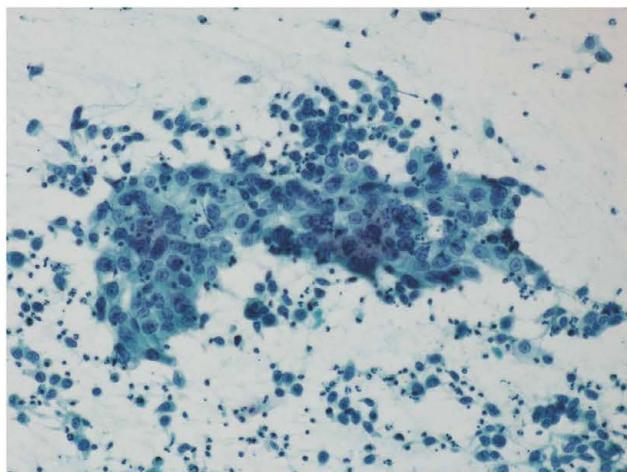


Рисунок 91. ПР, без ороговения. Комплексы в виде пластов.

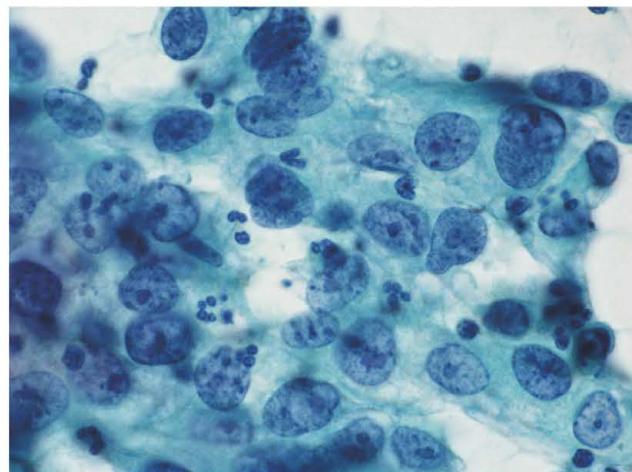


Рисунок 92. ПР, Без ороговения. Крупные нерегулярной формы ядра с заметными ядрышками.

6. Железистые поражения шейки матки

На adenocarcinому шейки матки приходится около 10% рака шейки матки, но её доля постепенно увеличивается. Кроме того, прогноз adenокарциномы хуже, чем плоскоклеточный рак из-за трудности выявления на ранней стадии и низкой чувствительности к лучевой терапии.

Аденокарцинома *in situ* (AIS)

Гистологически, атипичные железистые клетки пролиферируют, заменяя нормальный призматический эпителий шейки матки без инвазии в строму, граница между нормальными железами четкая (рис. 93). Распространение AIS должно быть ограничено зоной нормальной ткани шейки матки.

Цитологически, комплексы атипических клеток наблюдаются на чистом фоне. Характерной особенностью комплексов является так называемое "оперение" с частоколом клеток и выступающими круглыми или овальными ядрами (рис. 94). Клетки демонстрируют патологическую стратификацию или неправильную ориентацию ядер. Контуры ядер гладкие и слегка утолщенные, ядра могут различаться по размеру. Ядерный хроматин мелкозернистый и по-

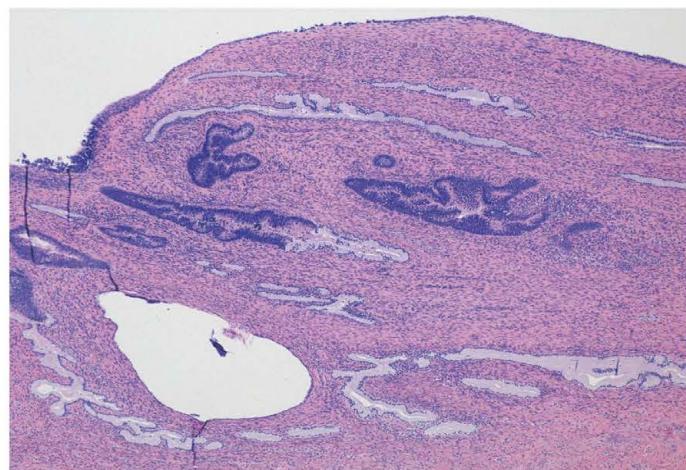


Рисунок 93. Гистологическая находка AIS. Хорошо заметные границы между нормальными железами.

чи гомогенный. Ядрышки маленькие или незаметные. В пластиах ядерная полярность и межядерное расстояние нерегулярны. (рис. 95).

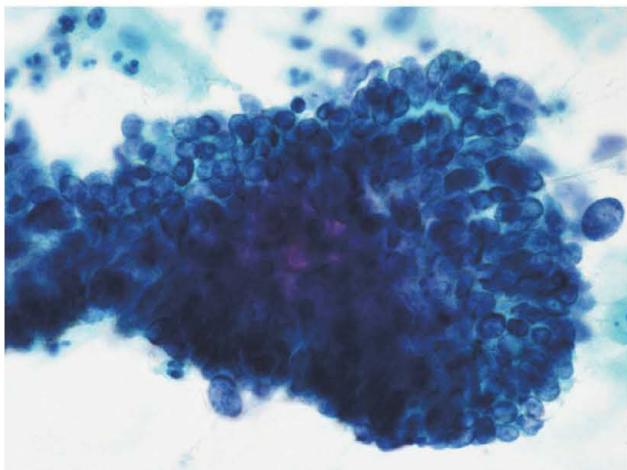


Рисунок 94. AIS. Так называемое "оперение" клетки расположены частоколом и с отрывающимися круглыми или овальными ядрами.

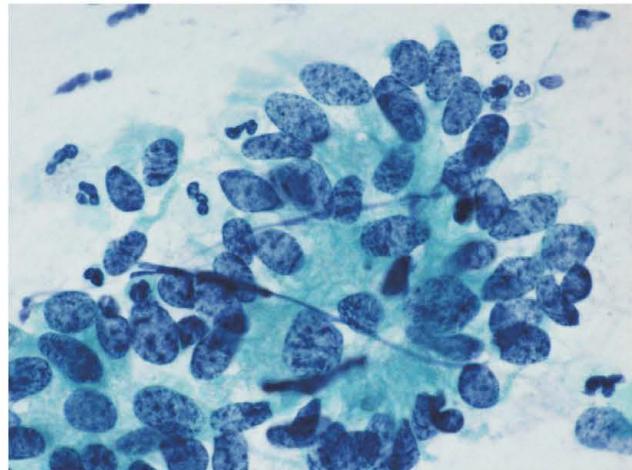


Рисунок 95. AIS. Комплексы в виде пластов.

Аденокарцинома

Аденокарцинома шейки матки подразделяется на следующие типы: муцинозная карцинома (а. эндоцервикальный тип, б) кишечный тип), эндометриоидная карцинома, светлоклеточная карцинома, серозная карцинома и мезонефральная карцинома. Наиболее частым типом является эндоцервикальный тип муцинозной карциномы, которая обычно хорошо- или умеренно-дифференцированная.

Муцинозная карцинома эндоцервикального типа представляет собой дифференцированную аденокарциному, цитологически демонстрирующую плотные комплексы с ядерным палисадом и папиллярно-железистой конфигурацией. Цитоплазма клеток LG-фильтра высокая призматическая, содержит муцин (вакуоли) (рис. 96). Ядра относительно однородны, расположение в цитоплазме вариабельно. Из-за иногда проявляющейся легкой атипии, она может быть неверно истолкована как негативная (ложно негативная). Важно тщательно рассмотреть нарушения клеточного расположения, ядерной стратификации и ядерных контуров. В случае умеренной дифференцировки, с усилением атипии сплошность клеток ослабевает (рис. 97).

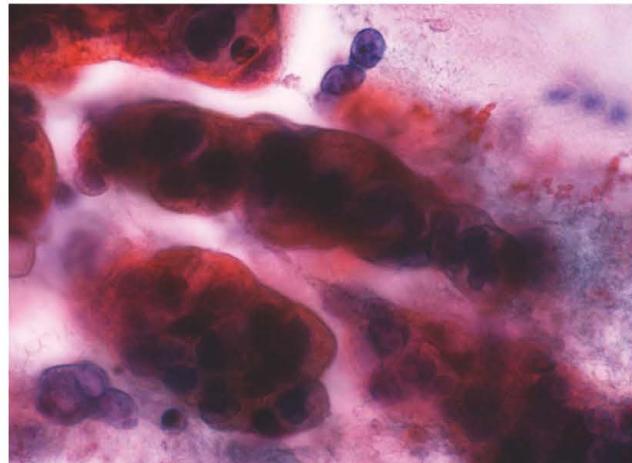


Рисунок 96. Аденокарцинома . Цитоплазма содержит слизь (вакуоль).

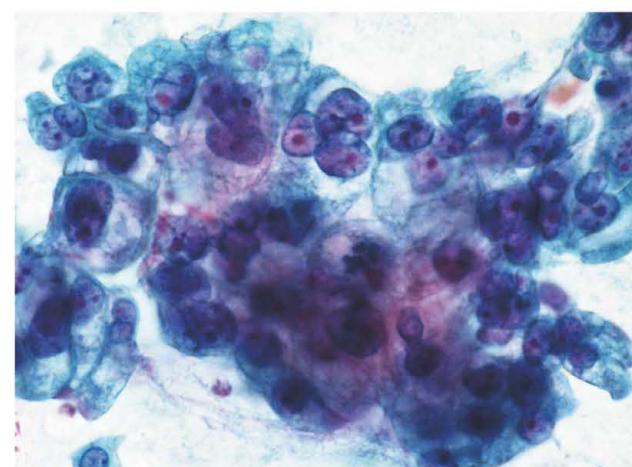


Рисунок 97. Аденокарцинома. Высокой степени атипия с небольшим количеством слизи.

Аденокарцинома с минимальным отклонением (MDA)

Аденокарцинома с минимальным отклонением (MDA) это особый тип муцинозной карциномы, демонстрирующей высокодифференцированную слизистую карциному с муцином желудочного типа. ВПЧ высокого риска при этой карциноме обычно не выявляется. Клинически у пациенток слизистые или водянистые выделения из половых путей. Цитологически наблюдаются листовидные, ацинарные или палисадообразные комплексы высоких призматических клеток, содержащих желтоватый муцин (рис. 98). В пластах расположение ядер в цитоплазме почти постоянное, в то время как плотность клеток высока и заметно перекрытие ядер. В пластах можно увидеть сотовый вид, сопровождающийся разнообразием размеров цитоплазмы. Атипия ядер выражена слабо, из-за чего диагностика затруднена. Диагностической ключевой точкой является обильная продукция муцина в клетках с широкой цитоплазмой в листовидных скоплениях.

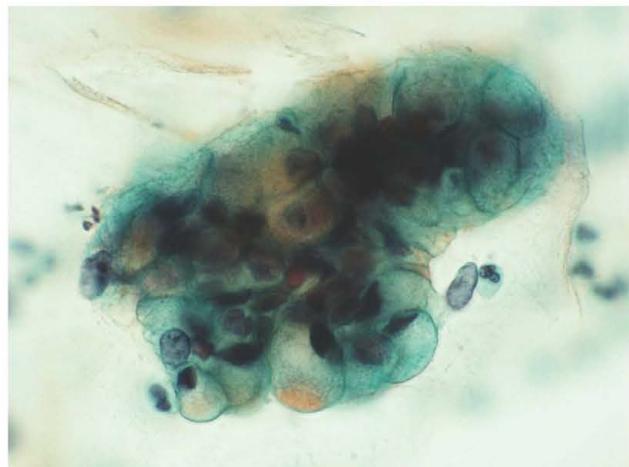


Рисунок 98. Аденокарцинома с незначительными признаками (MDA). Комплексы слизистых клеток содержит муцин желтоватый цвет. Атипия ядер минимальная.

Дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия (LEGH)

Дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия (LEGH) представляет собой доброкачественное поражение шейки матки, которое гистологически состоит из лобулярной пролиферации, богатых муцином столбчатых цитоплазм железистого протока. Это гиперпластическое поражение (без атипии) с метаплазией пилорической железы (желтоватый муцин), которое цитологически может быть необходимо для исключения аденокарциномы с минимальным отклонением (рис. 99).

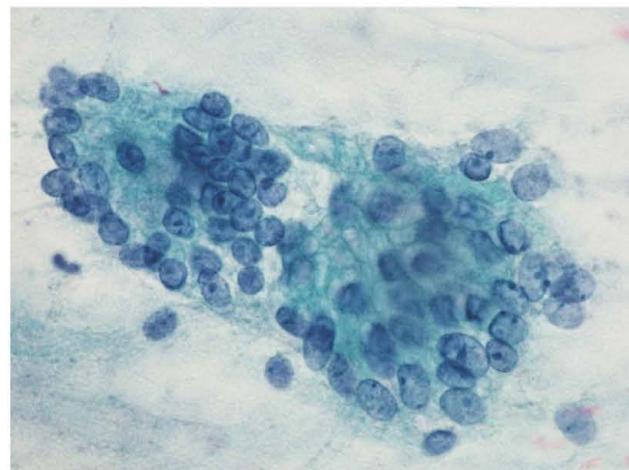


Рисунок 99. Дольковая эндцервикальная железистая гиперплазия (LEGH). Комплексы железистых клеток содержит слизь. “Перистость” расположения ядер. Из-за наличия слегка набухших ядер необходимо исключить AIS или Аденокарцинома с минимальным отклонением.

7. Другие карциномы

Сообщается о редких типах рака шейки матки, таких как железисто-плоскоклеточная карцинома, стекловидно-клеточная карцинома, аденоидная кистозная карцинома, аденоидная базальная карцинома, карциноидная опухоль, мелкоклеточный рак и недифференцированная карцинома.

Железисто-плоскоклеточная карцинома

Железисто-плоскоклеточная карцинома состоит из смеси аденокарциномы и компонентов плоскоклеточного рака, которые должны демонстрировать переход между ними. Цитологически, клетки, полученные из аденокарциномы, имеют тенденцию слегка увеличивать ядерный хроматин в отличие от чистой аденокарциномы. Плоскоклеточный рак обычно неороговевающего типа, и представлен промежуточными клетками между аденокарциномой и плоскоклеточным раком. Таким образом, железисто-плоскоклеточный рак демонстрирует переход между аденокарциномой и плоскоклеточным раком, и его не следует путать с опухолью в результате слияния аденокарциномы и плоскоклеточного рака. Также известен случай сосуществования как HSIL, так и аденокарциномы (рис. 100-102).

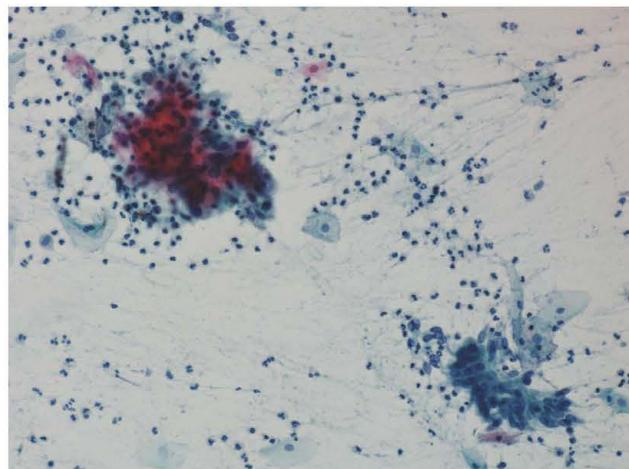


Рисунок 100. Случай сосуществование HSIL и аденокарциномы.

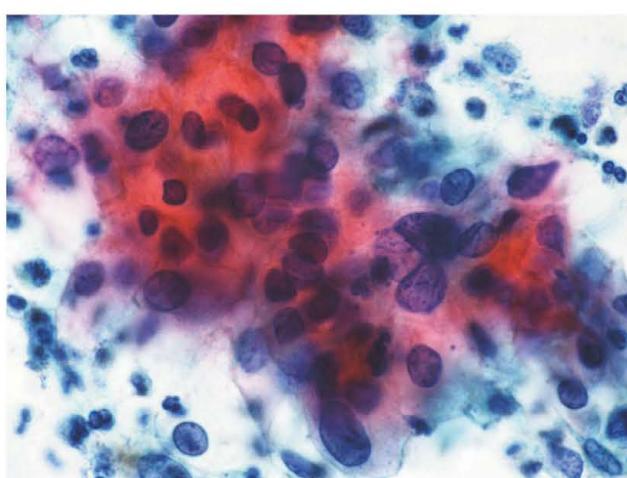


Рисунок 101. На большом увеличении рис. 96 HSIL компонент.

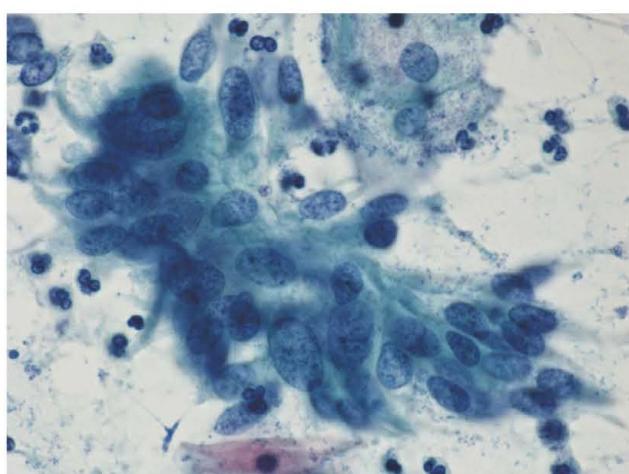


Рисунок 102. Большом увеличении рис. 96 компонент Аденокарциномы.

Стекловидно-клеточная карцинома

Стекловидно-клеточная карцинома - это низко-дифференцирован-ый рак, демонстрирующий солидный рост и очень злокачественная опухоль. Опухолевые клетки, как правило, выглядят как пластинчатые рыхлые комплексы или одиночные. Их цитоплазма LG-фильтрация и светлая, ядра в основном большие круглой/овальной формы и иногда множественные. Хроматин в ядре темный и равномерно распределен. Ядрышки заметны изредка многочисленны. Иногда его трудно отличить от крупноклеточного ПР неороговевающего типа (рис.103).

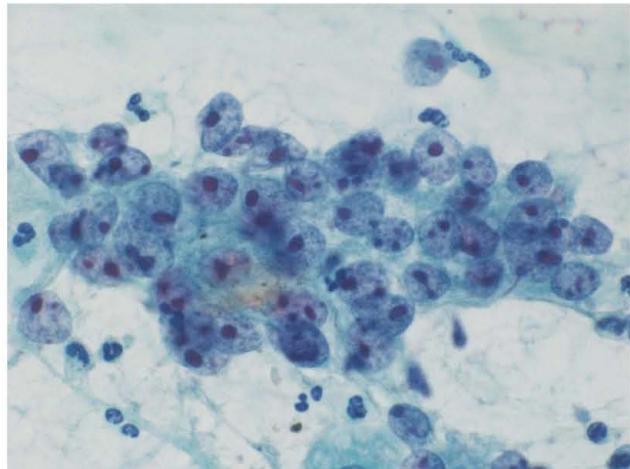


Рисунок 103. Классические цитологические находки стекловидно-клеточной карциномы.

Мелкоклеточная (нейроэндокринная) карцинома (SCNEC)

SCNET гистологически сходна с мелкоклеточной карциномой легкого, а также с высокоагрессивной карциномой с нейроэндокринной дифференцировкой. Это редкое злокачественное новообразование, на которое приходится менее 2% инвазивного рака шейки матки. Цитологически, раковая клетка гиперхромная, малых и средних размеров, со скучной цитоплазмой и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Могут быть видны рыхлые комплексы клеток со штампованными ядрами. Обычно присутствует опухолевый диатез. Кровотечения часто связаны с этой опухолью. Ядра опухолевых клеток округлые или овальной формы и одинакового размера. Хроматин мелкозернистый, ядрышко незаметное. Митозы могут быть многочисленными (рис. 104 и 105).

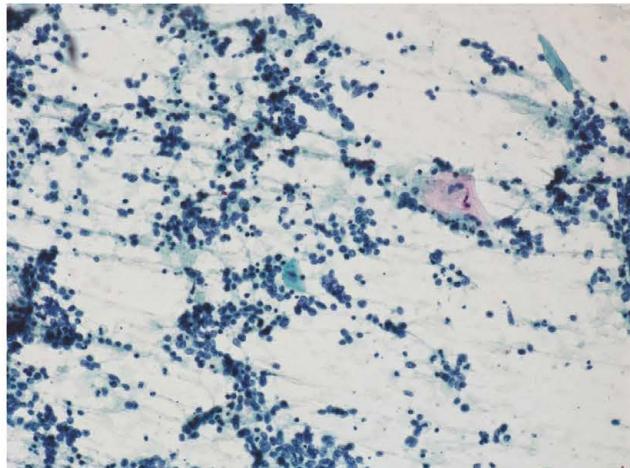


Рисунок 104. Мелкоклеточная(нейроэндокринная) карцинома. На некротическом фоне рассеяно большое количество мелких клеток.

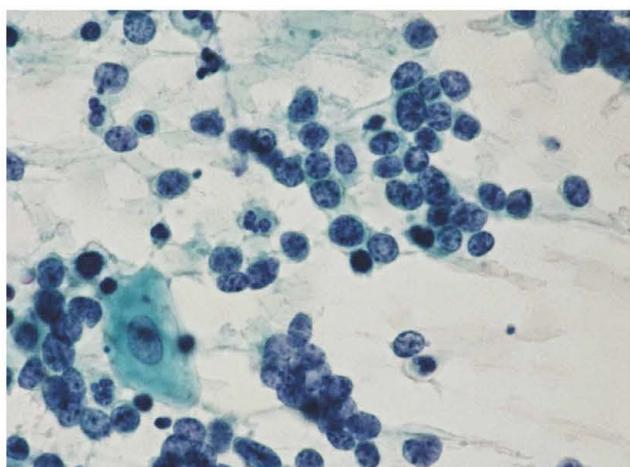


Рисунок 105. Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома. Похоже на мелкоклеточный рак легкого, показывает высокое Я/Ц соотношение и «голые» ядра. Видны структуры «Indian file» и штампованные ядра.

8. Другие злокачественные опухоли

Мезенхимальные опухоли

Как лейомиосаркома, так и рабдомиосаркома являются типичными мезенхимальными злокачественными новообразованиями шейки матки. Большая часть рабдомиосарком ботриоидного типа. Гистологически, опухолевые клетки демонстрируют плеоморфную, такую как овощная, веретенообразная и, обычно, эозинофильную цитоплазму, в которой иногда видна четкая полосатая исчерченность. Цитологическое исследование также выявляет плеоморфные атипичные клетки с гиперхромными ядрами с выраженным эозинофильными ядрышками и редко исчерченность в цитоплазме. Внутриклеточные вакуоли видны при окрашивании по Гимзе. Опухоль встречается реже, чем в эндометрии.

Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли

Как и в теле матки, карциносаркома редко наблюдается в шейке матки.

Злокачественная меланома

У первичной злокачественной меланомы вульвы и влагалища имеются те же морфологические признаки, как и у кожного аналога. В цитоплазме содержится различное количество гранул меланина. Важно отметить, что ядра имеют заметные эозинофильные ядрышки (рис. 106 и 107). Также характерна внутрицитоплазматическая вакуоль. В фоне присутствуют гистиоциты, фагоцитирующие большое количество меланинового пигмента.

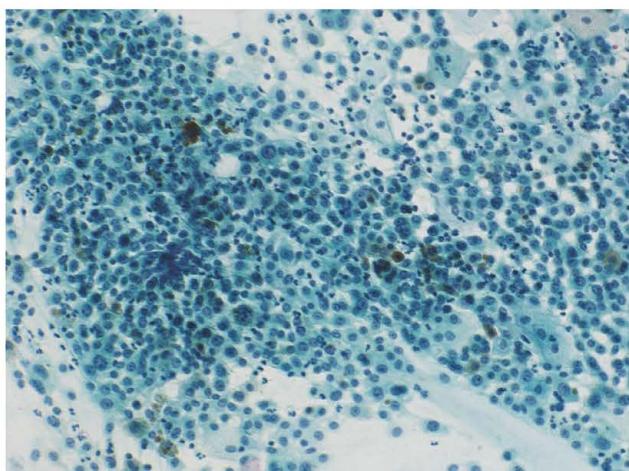


Рисунок 106. Злокачественная меланома.

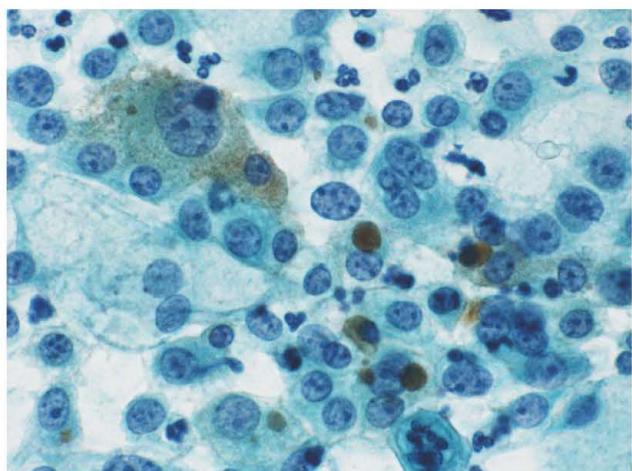


Рисунок 107. Большое увеличение рис. 106.

Злокачественная лимфома

Частота первичной злокачественной лимфомы матки чрезвычайно низка, тогда как вторичная лимфома встречается гораздо чаще (рис. 108).

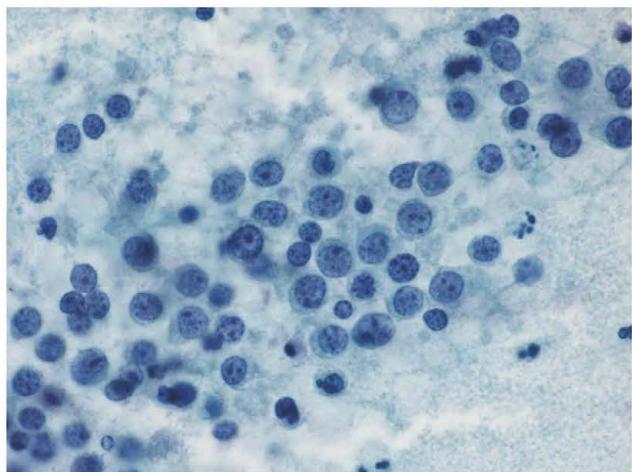


Рисунок 108. Злокачественная лимфома шейки матки.

9. Вторичные опухоли

Важно напомнить о метастатическом раке, если в шейке матки обнаружен необычный подтип новообразования. Как прямое прорастание из соседних органов малого таза, так и отдаленные метастазы вызывают вторичные опухоли в шейке матки. В случае прямого прорастания, в фоне препарата виден обширный некротический компонент. Метастатические опухоли желудка, молочной железы (рис. 109) и яичника (рис. 110) обнаруживаются в препаратах из шейке матки на чистом фоне.

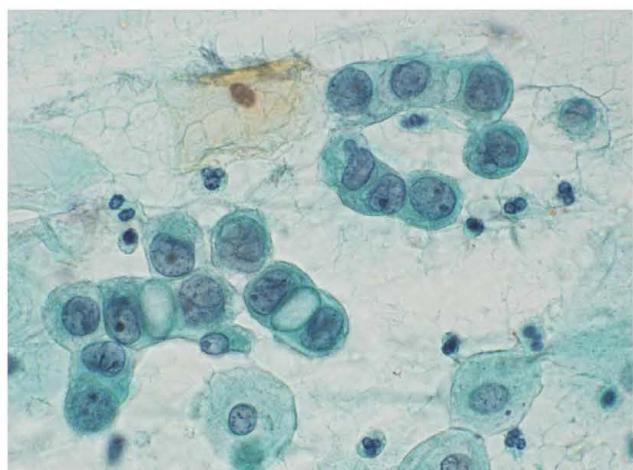


Рисунок 109. Метастаз рака молочной железы.

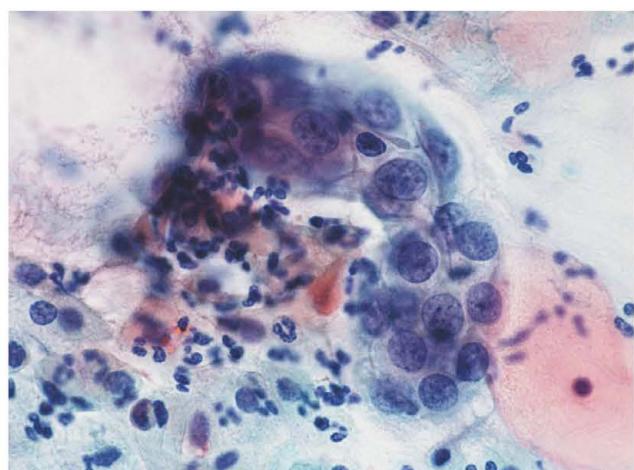
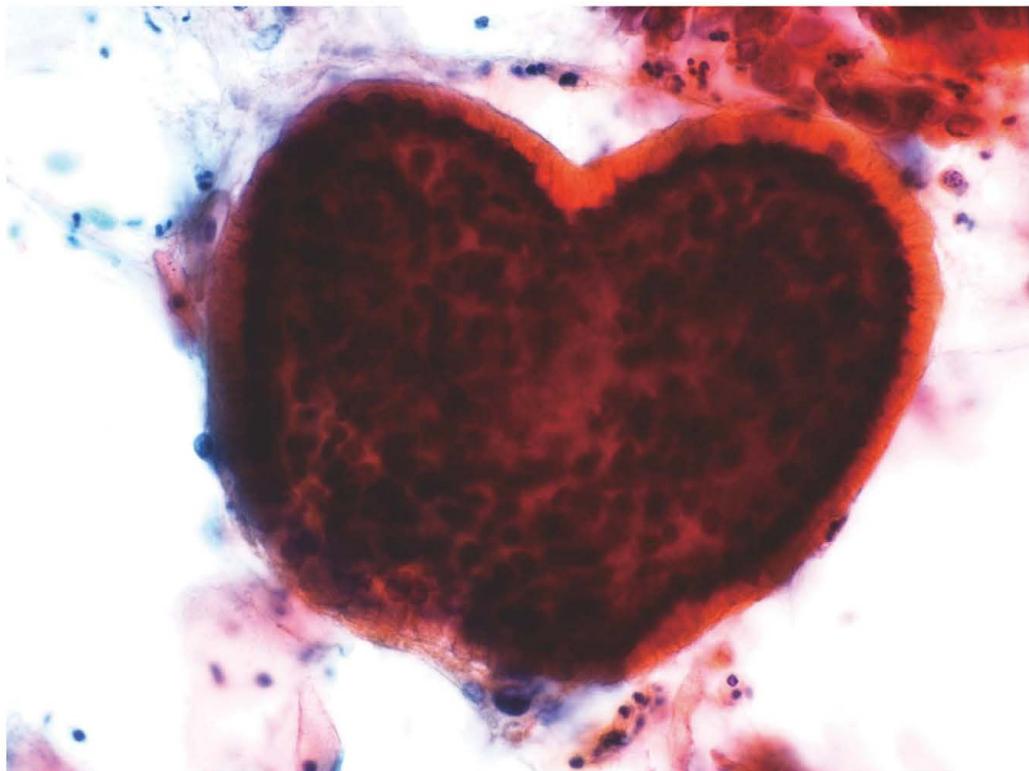
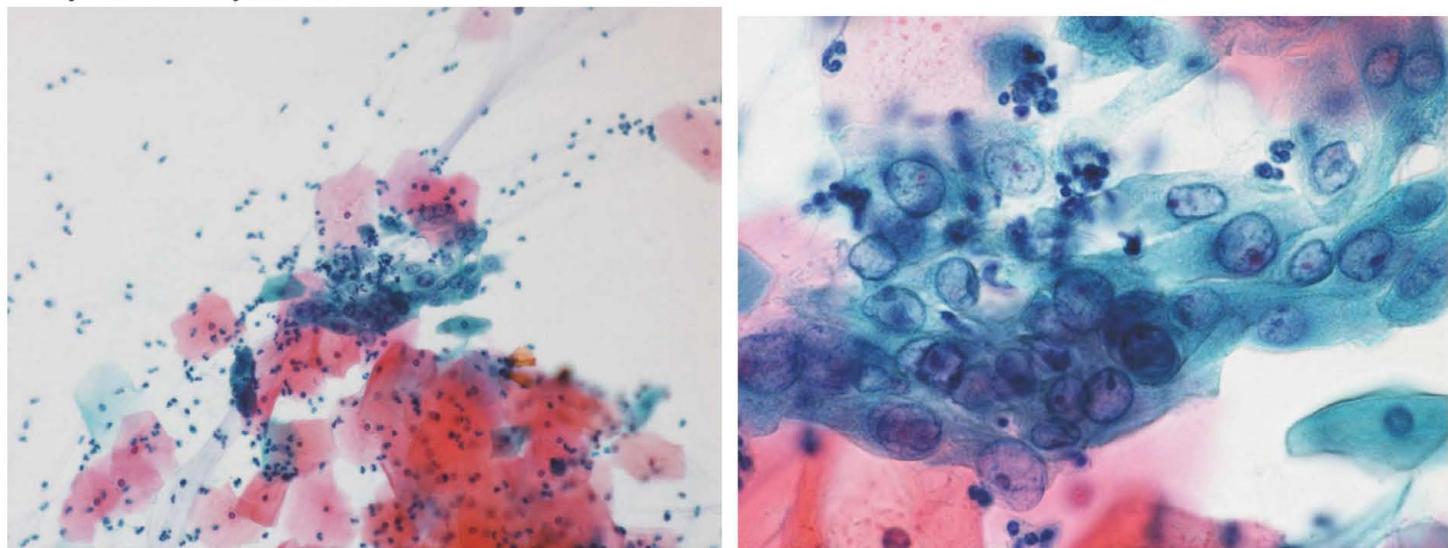


Рисунок 110. Метастаз рака яичника в шейке.

Самоконтроль в цервикальной цитологии

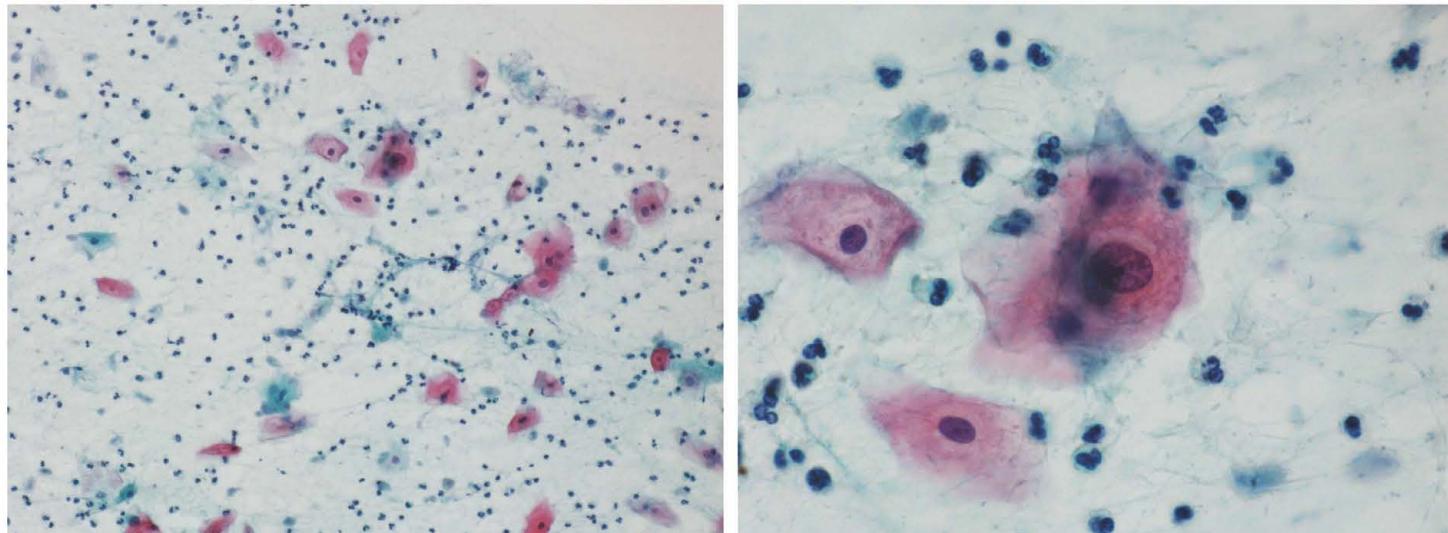


Случай 1. 47 years old



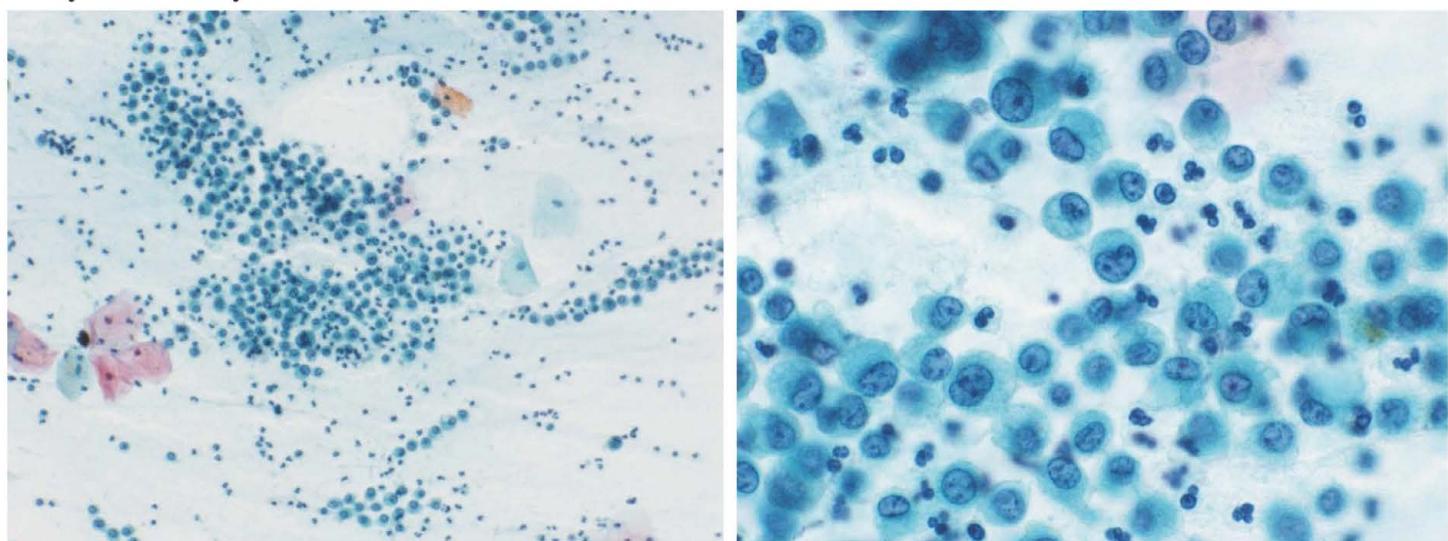
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 2. 35 years old



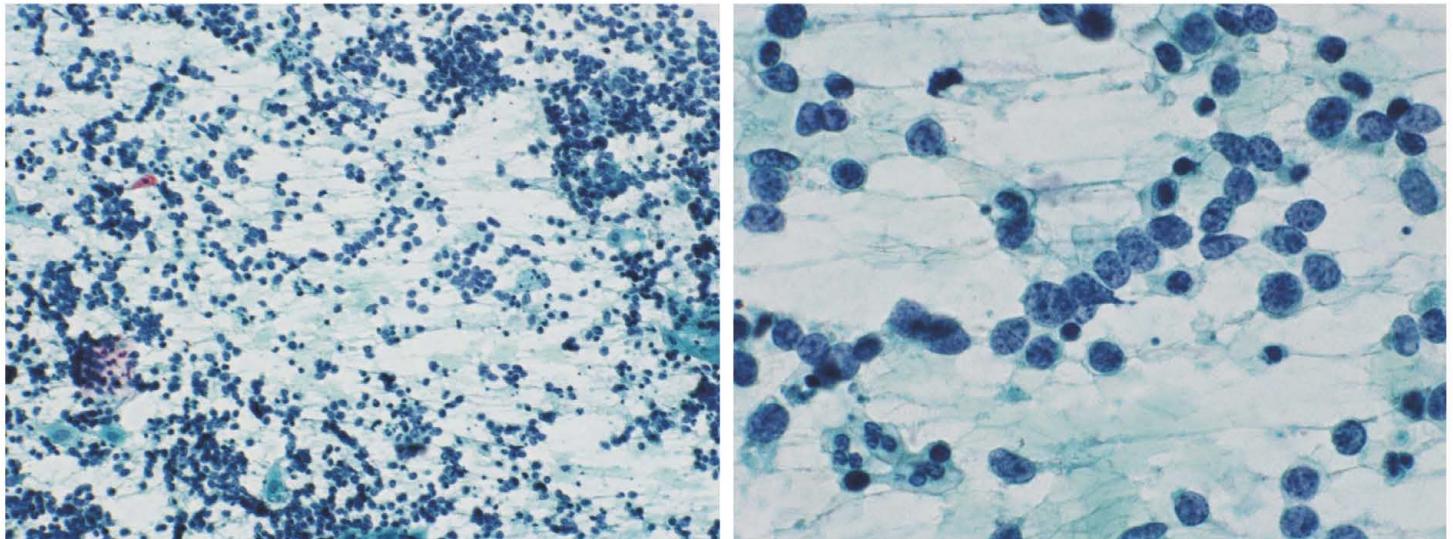
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 3. 34 years old



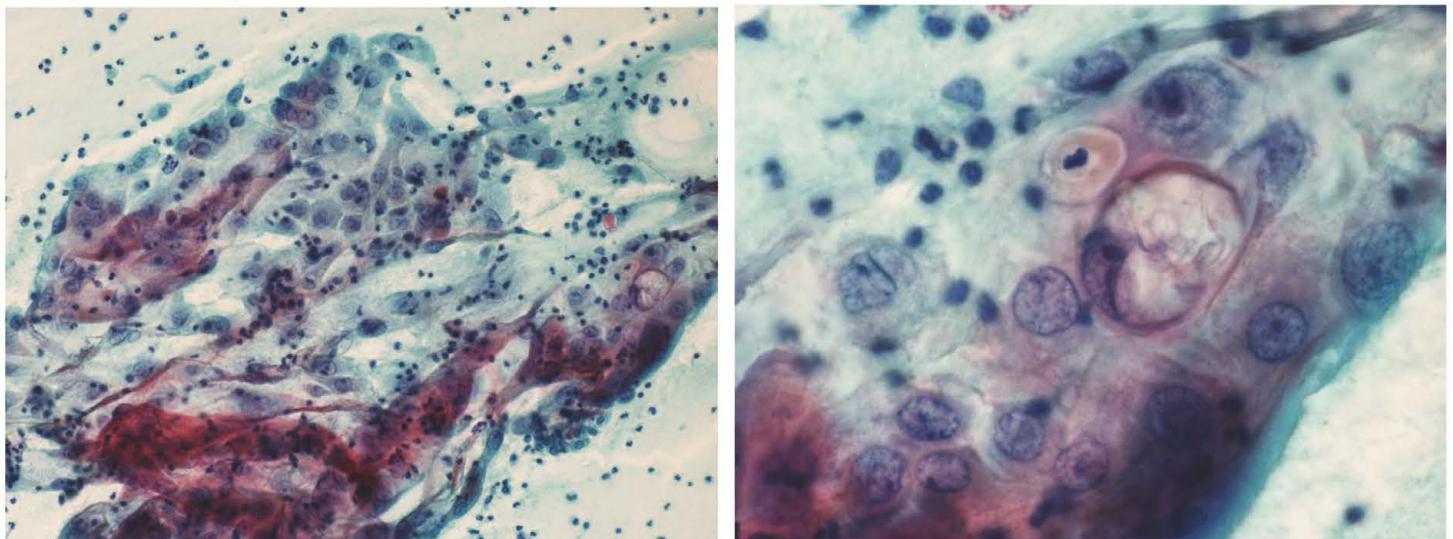
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 4. 35 years old



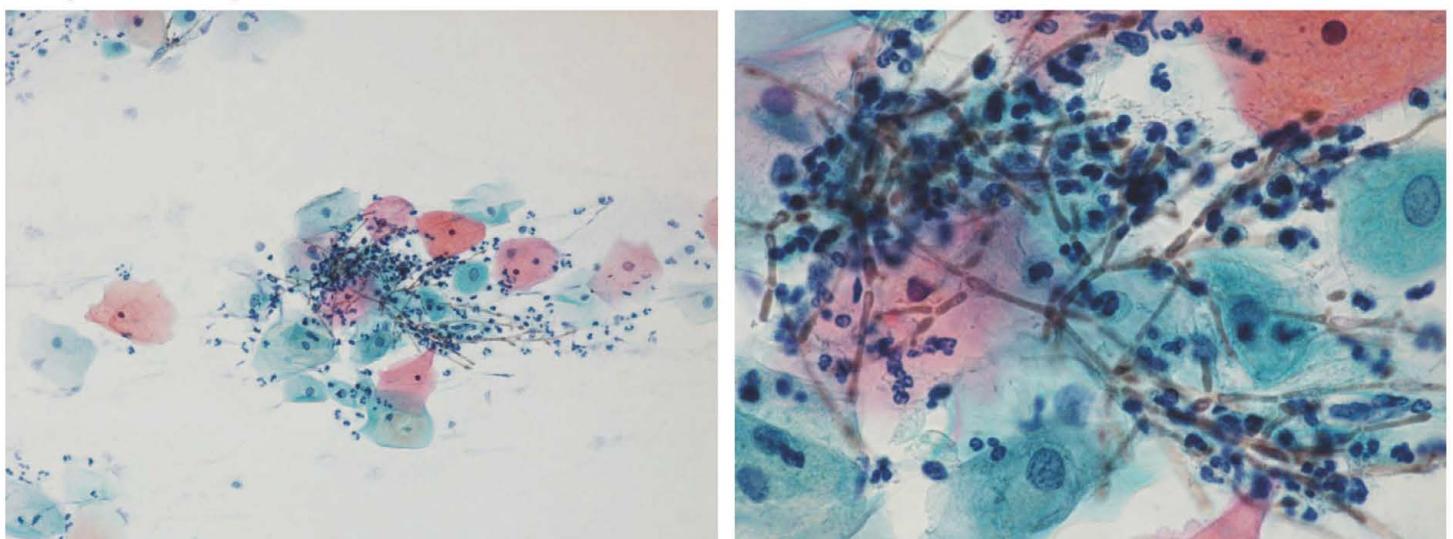
- 1) NILM 2) ASC-H 3) HSIL 4) SCC 5) Other

Случай 5. 47 years old



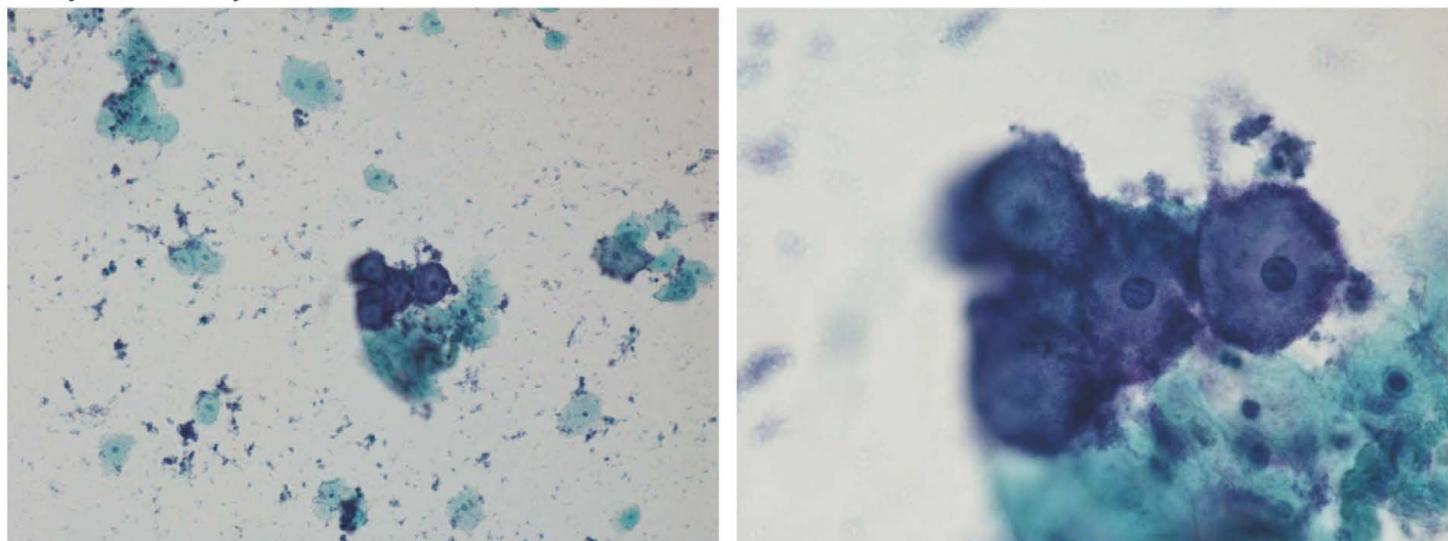
- 1) NILM 2) LSIL 3) HSIL 4) SCC 5) Adenocarcinoma

Случай 6. 33 years old



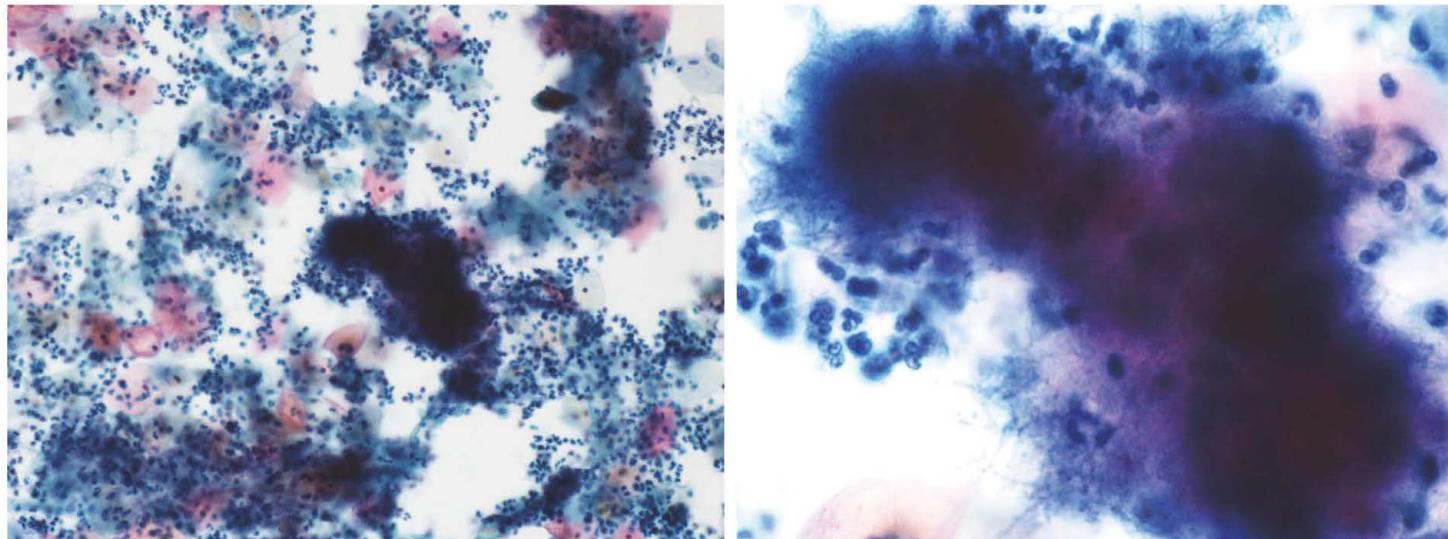
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 7. 36 years old



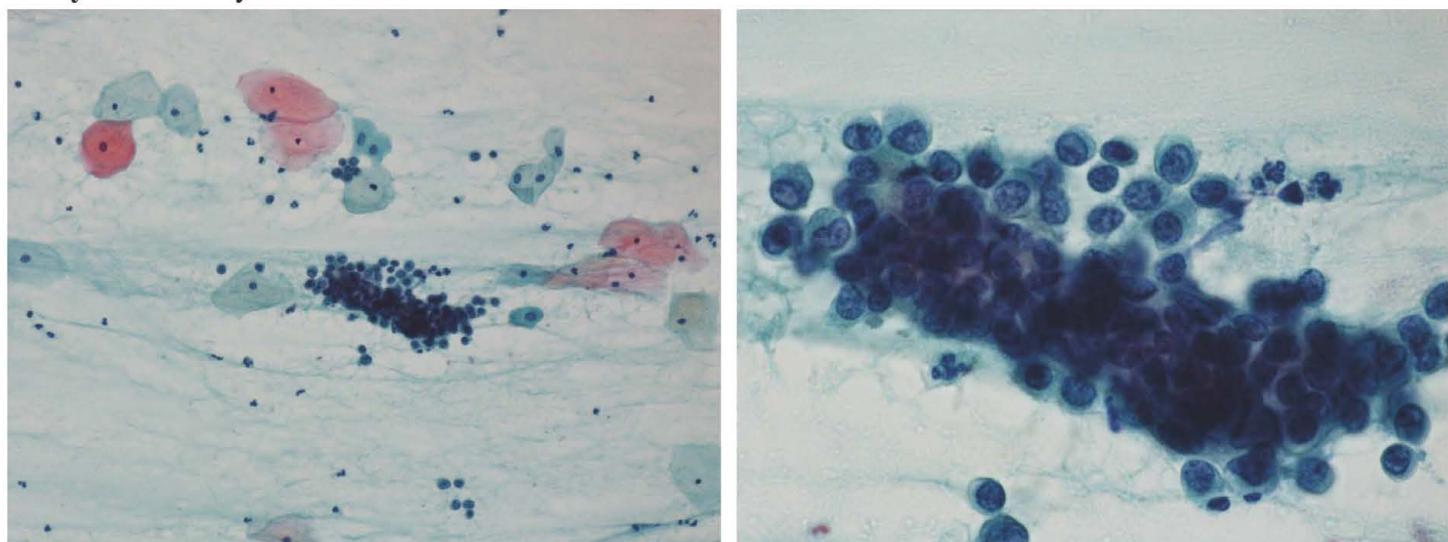
1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 8. 47 years old



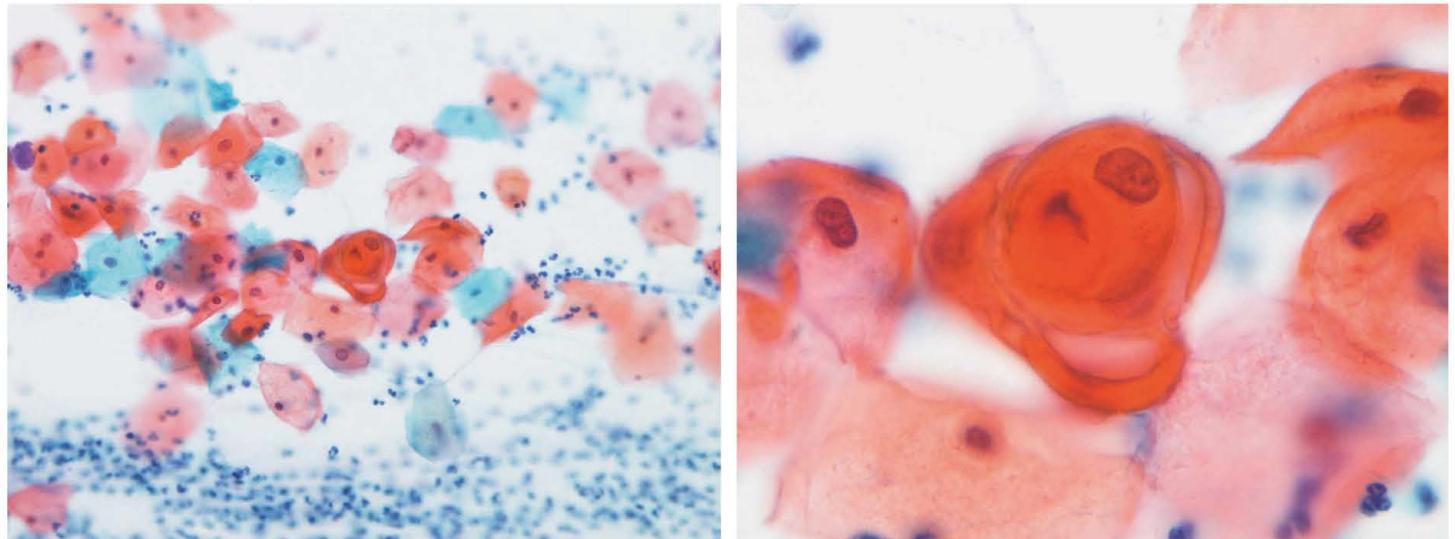
1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 9. 33 years old



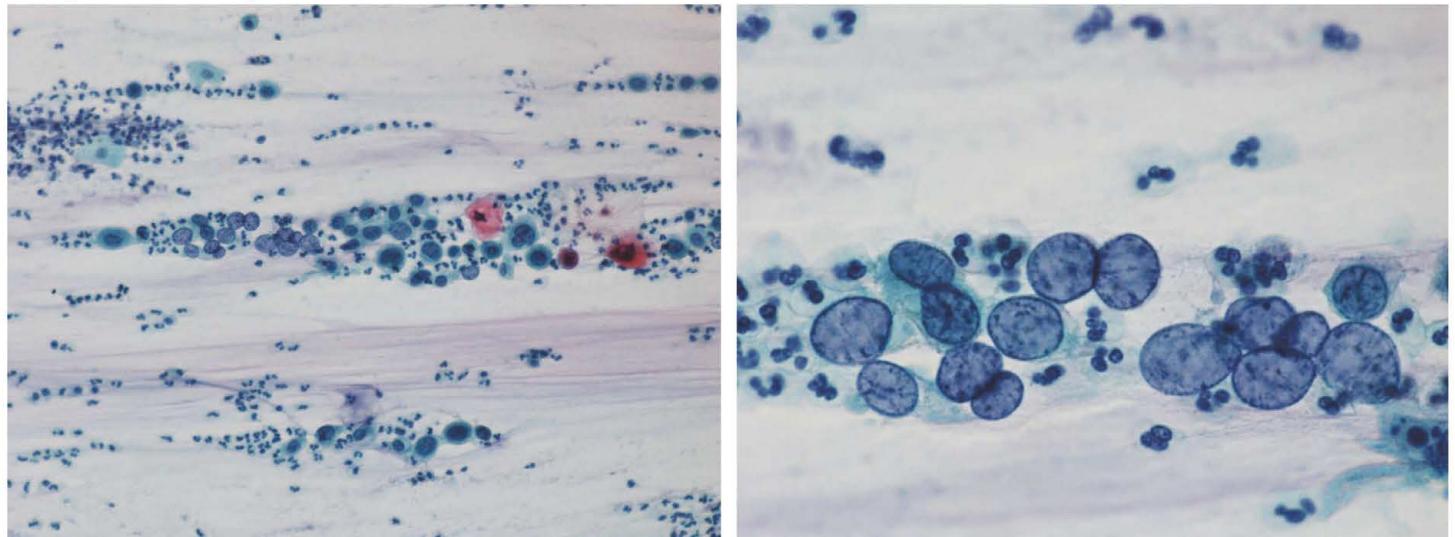
1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 10. 24 years old



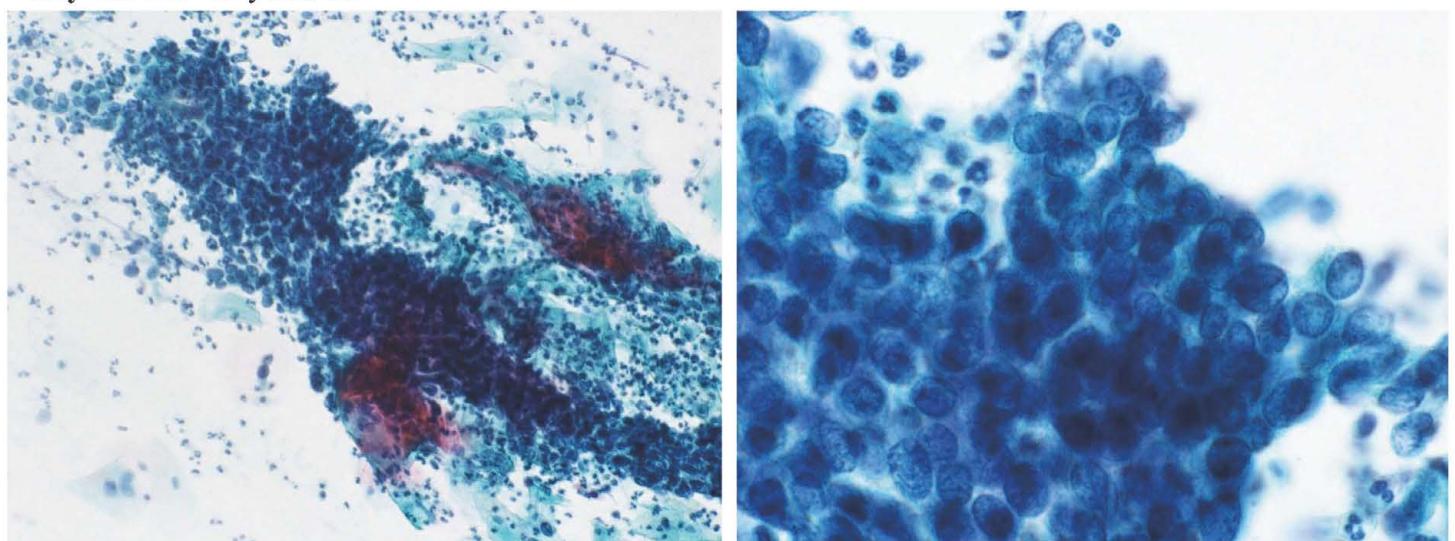
- 1) NILM 2) ASC-US 3) LSIL 4) HSIL 5) SCC

Случай 11. 48 years old



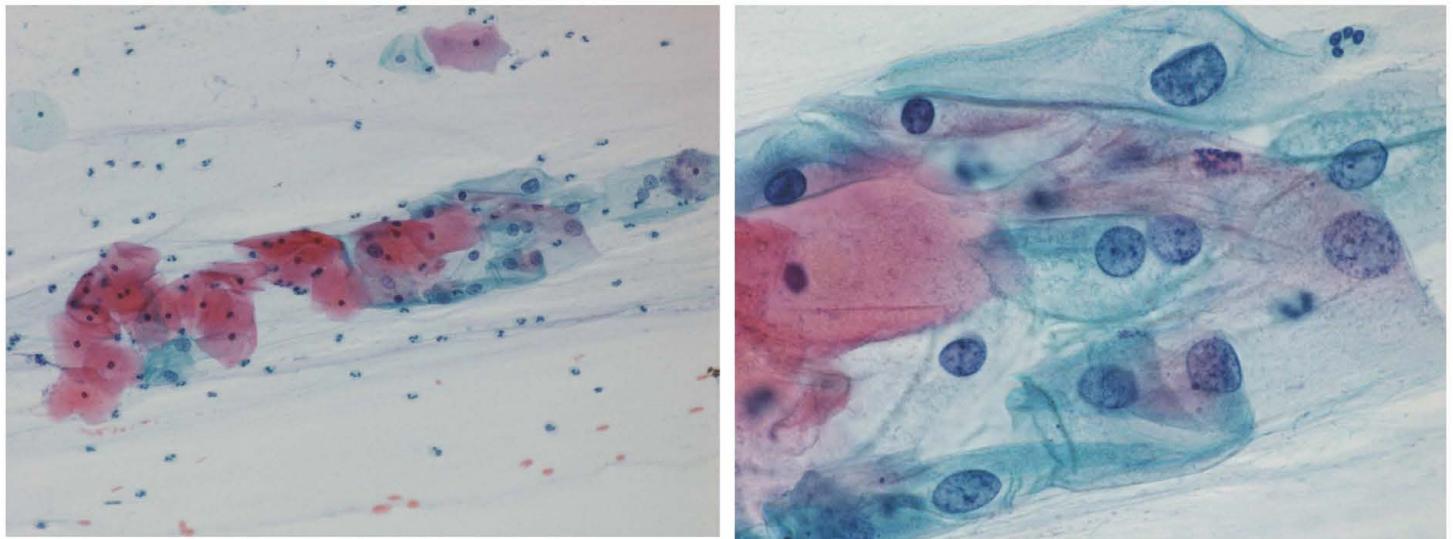
- 1) NILM 2) ASC-H 3) HSIL 4) SCC 5) Other

Случай 12. 43 years old



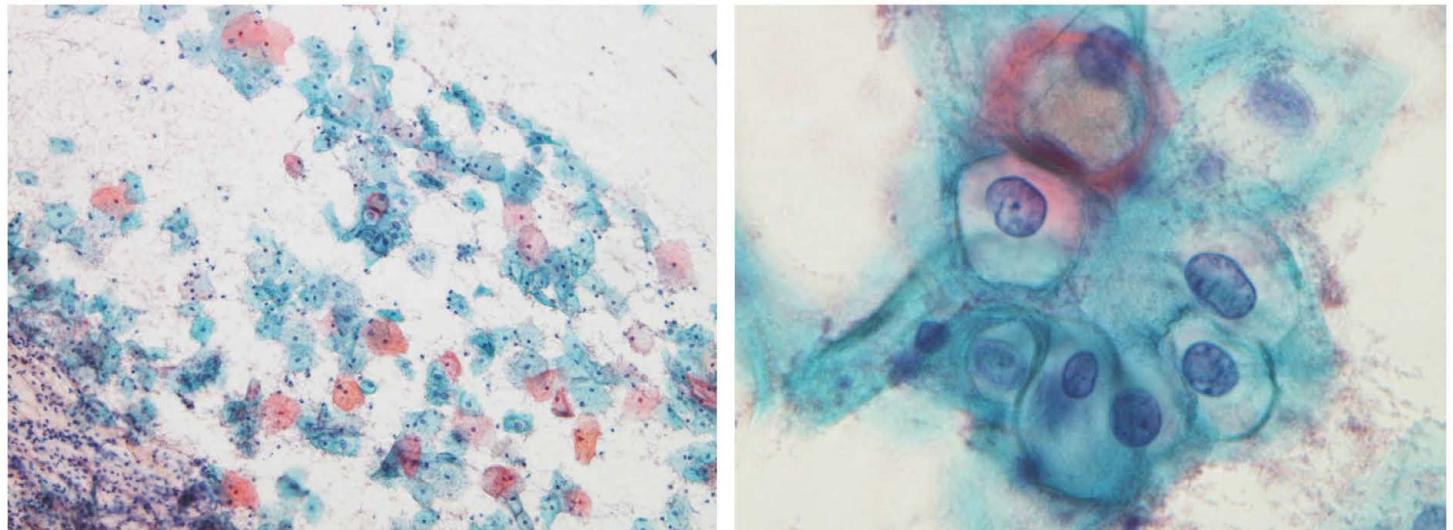
- 1) NILM 2) ASC-H 3) HSIL 4) SCC 5) Adenocarcinoma

Случай 13. 40 years old



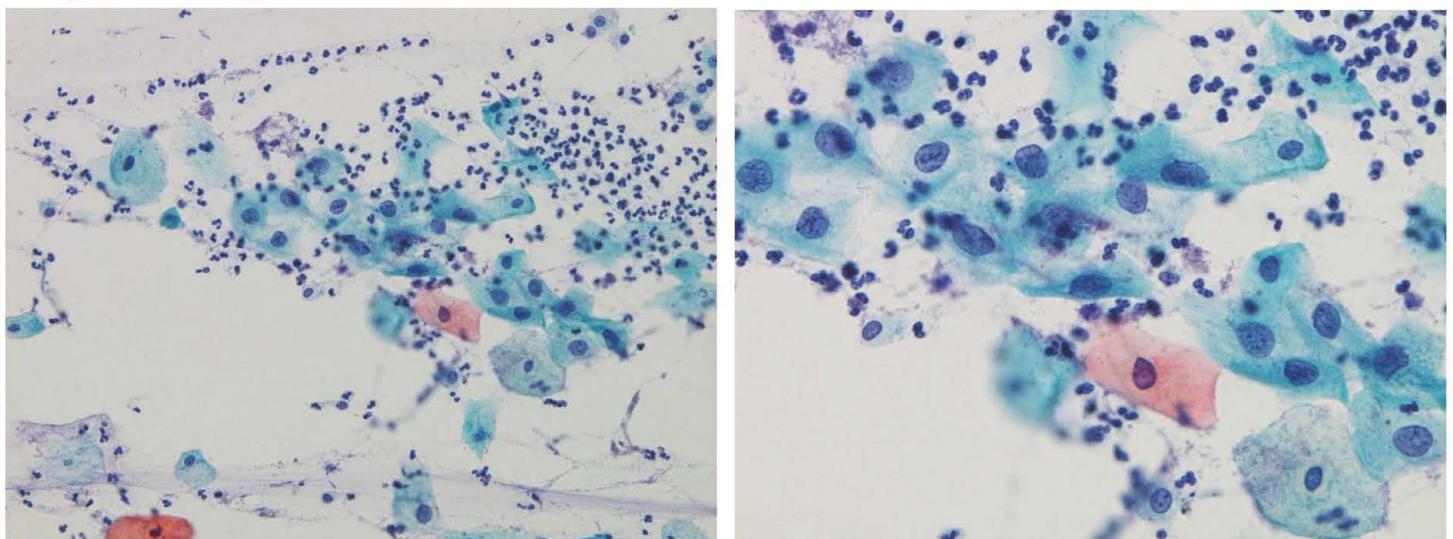
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 14. 26 years old



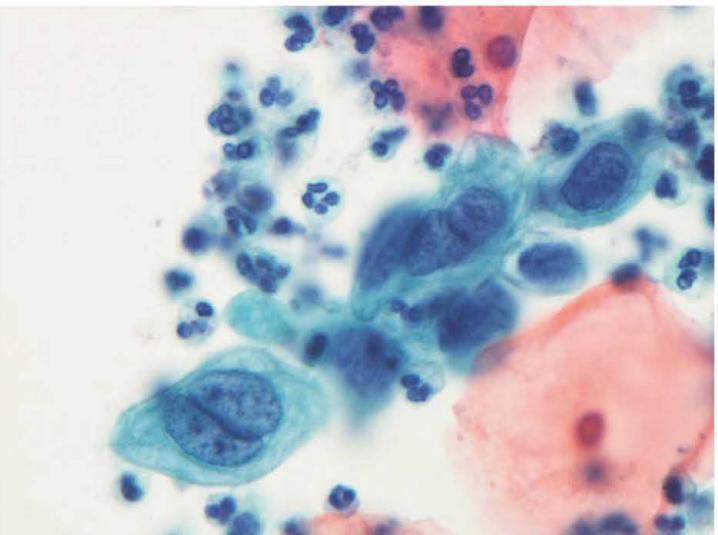
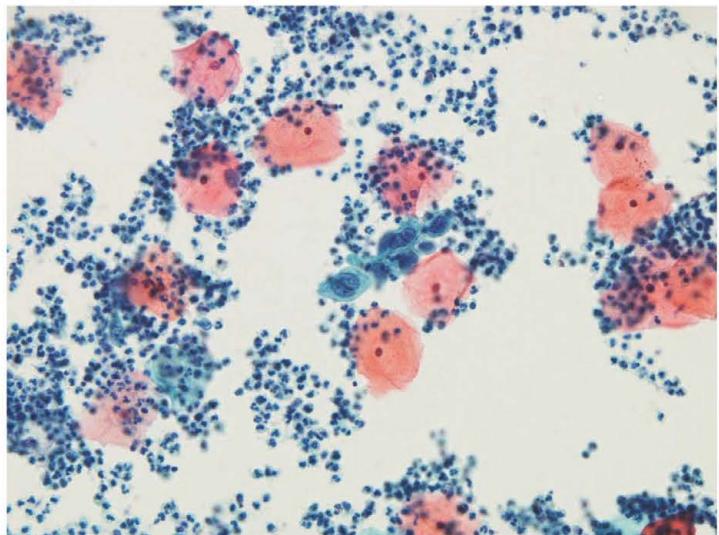
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 15. 27 years old



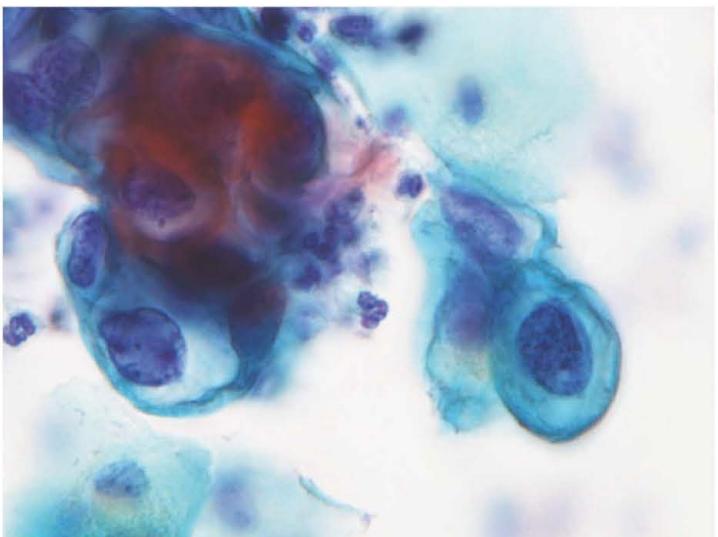
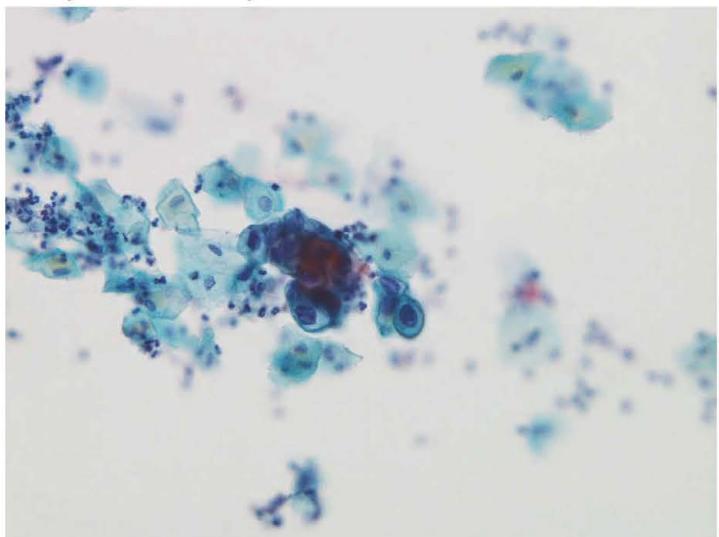
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 16. 36 years old



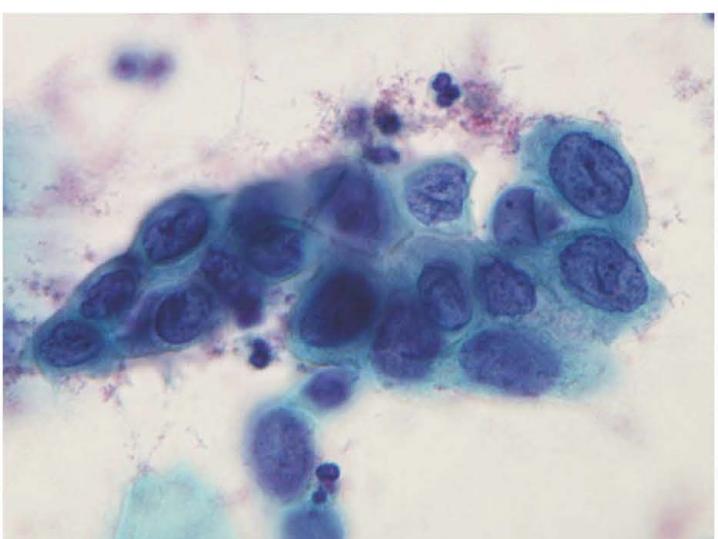
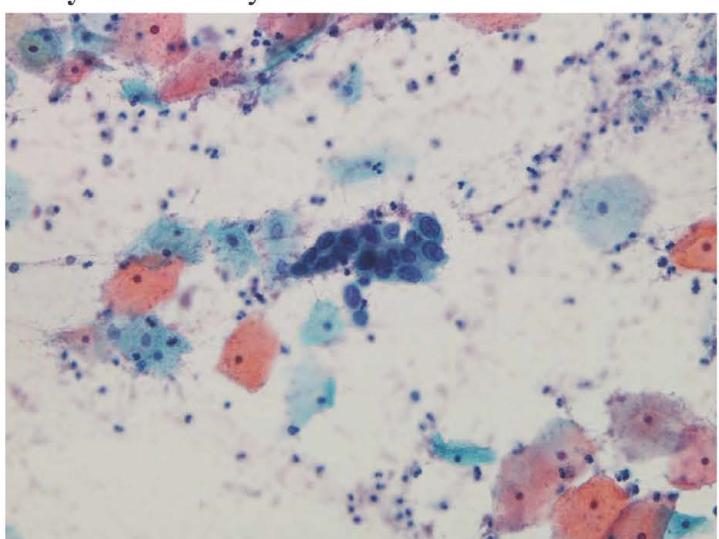
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 17. 43 years old



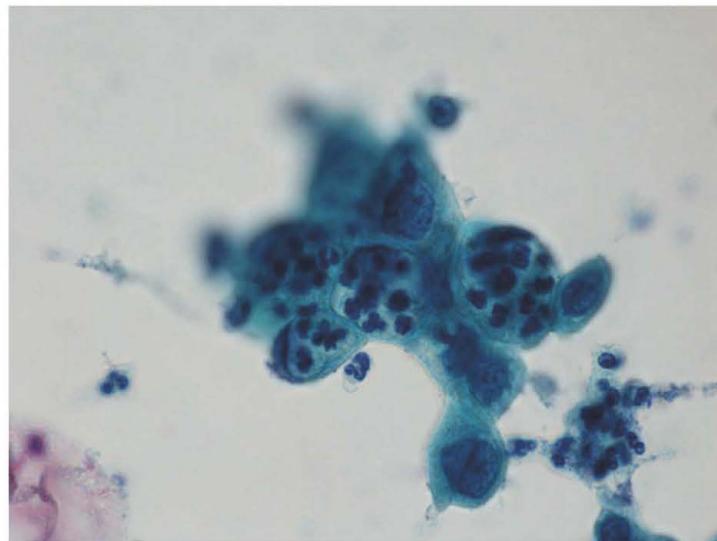
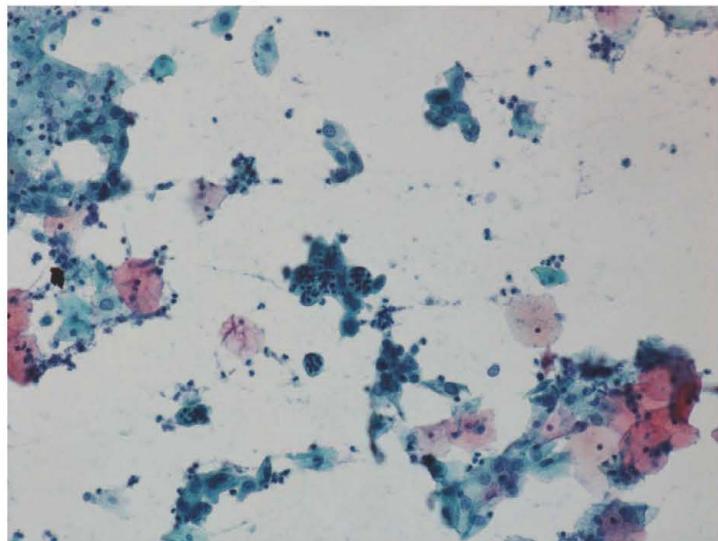
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 18. 32 years old



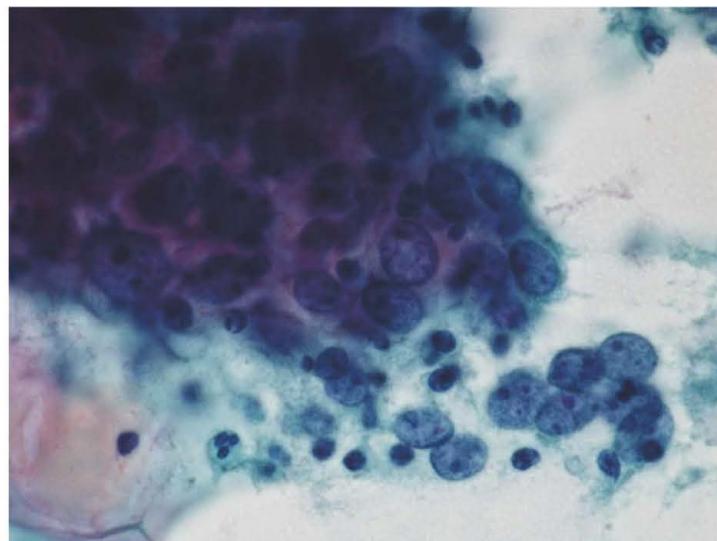
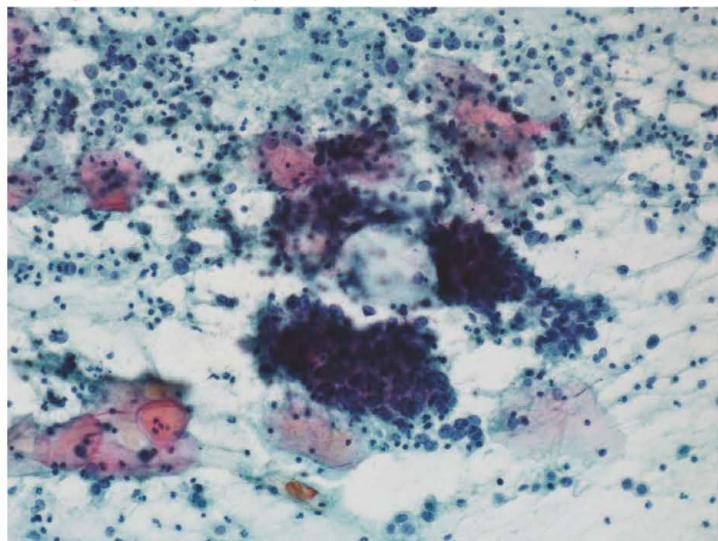
- 1) ASC-US 2) ASC-H 3) LSIL 4) HSIL 5) SCC

Случай 19. 38 years old



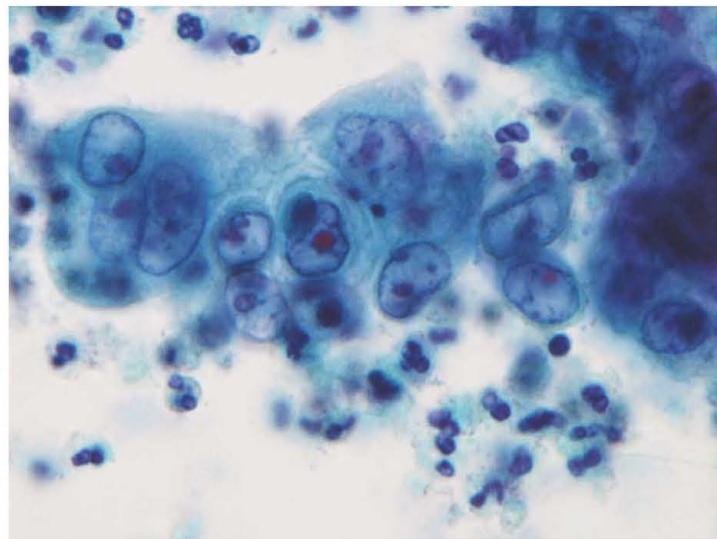
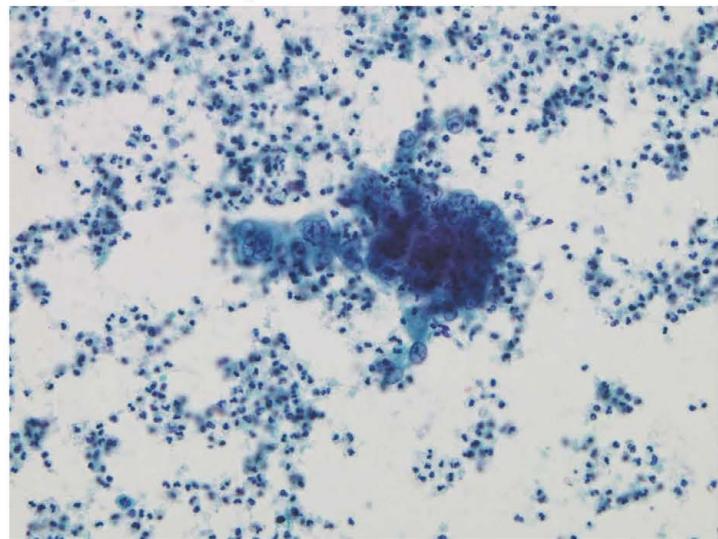
- 1) ASC-H 2) LSIL 3) HSIL 4) SCC 5) Adenocarcinoma

Случай 20. 80 years old



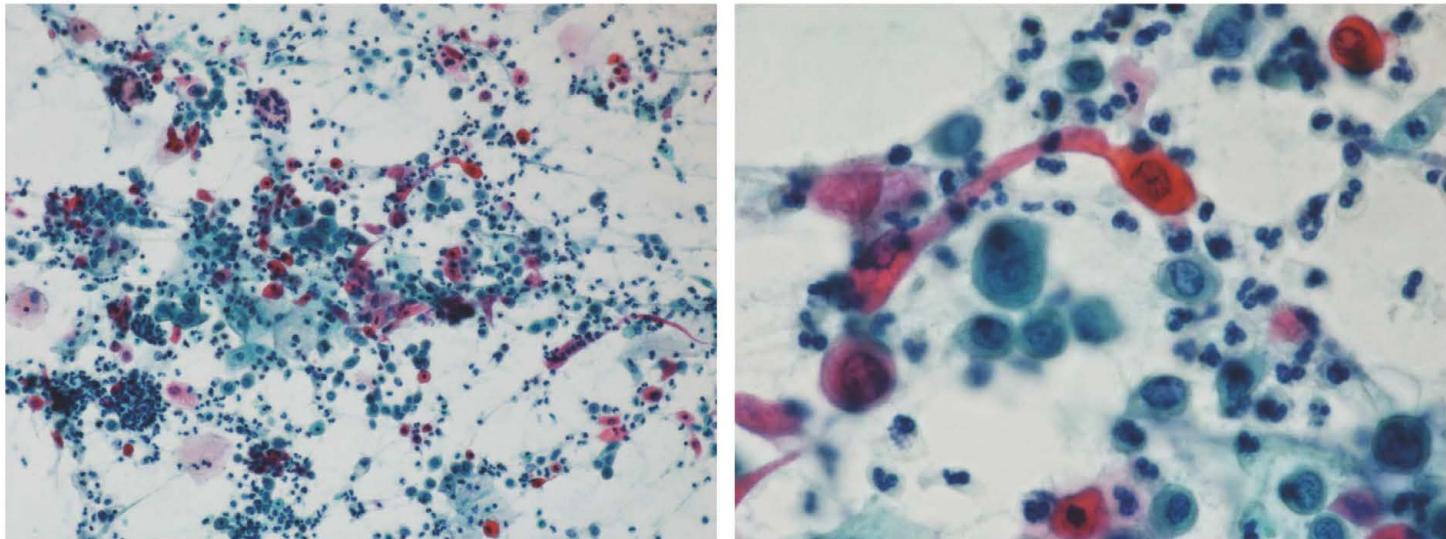
- 1) ASC-H 2) LSIL 3) HSIL 4) SCC 5) Adenocarcinoma

Случай 21. 88 years old



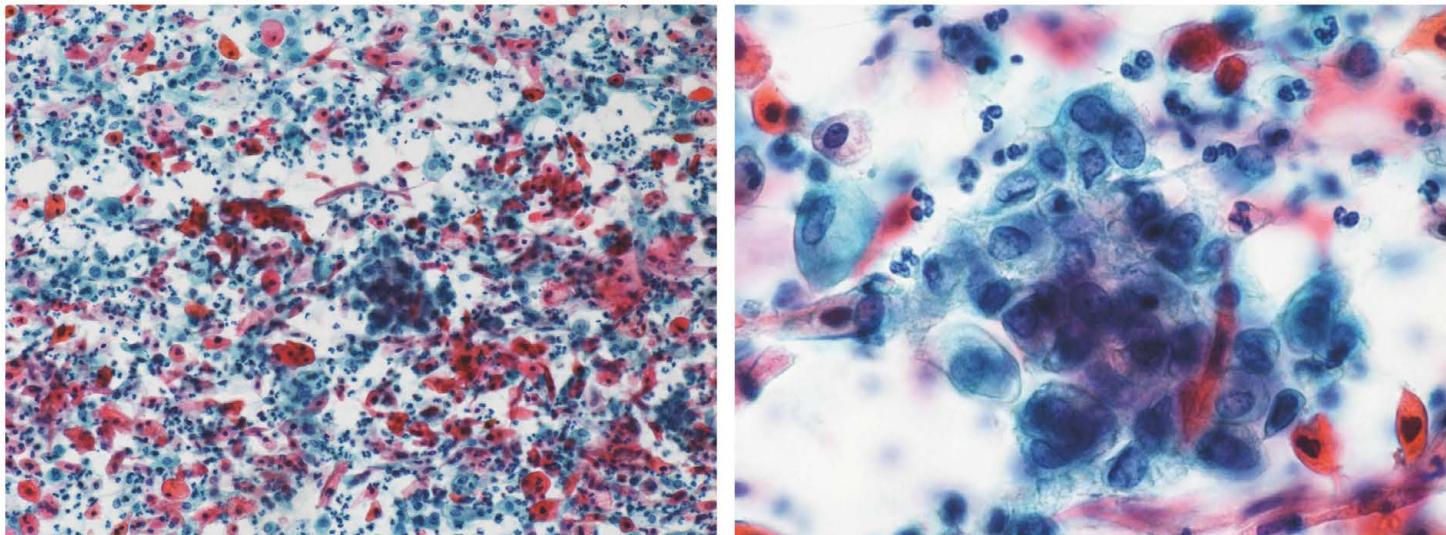
- 1) ASC-H 2) LSIL 3) HSIL 4) SCC 5) Adenocarcinoma

Случай 22. 58 years old



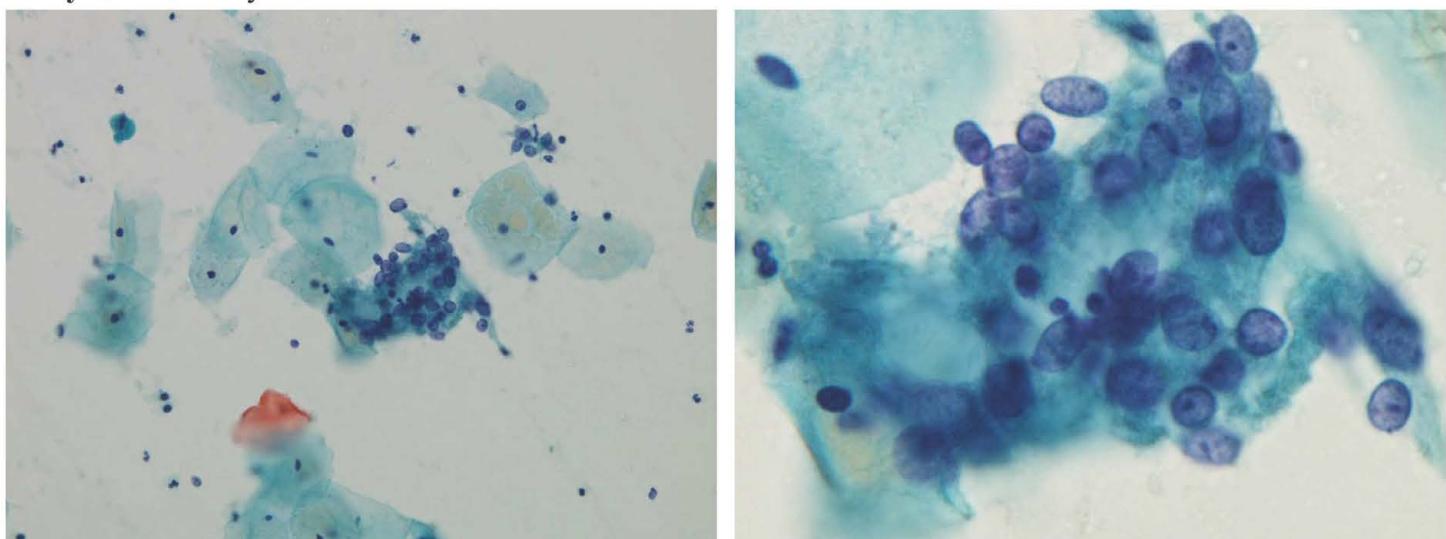
- 1) ASC-H 2) LSIL 3) HSIL 4) SCC 5) Adenocarcinoma

Случай 23. 62 years old



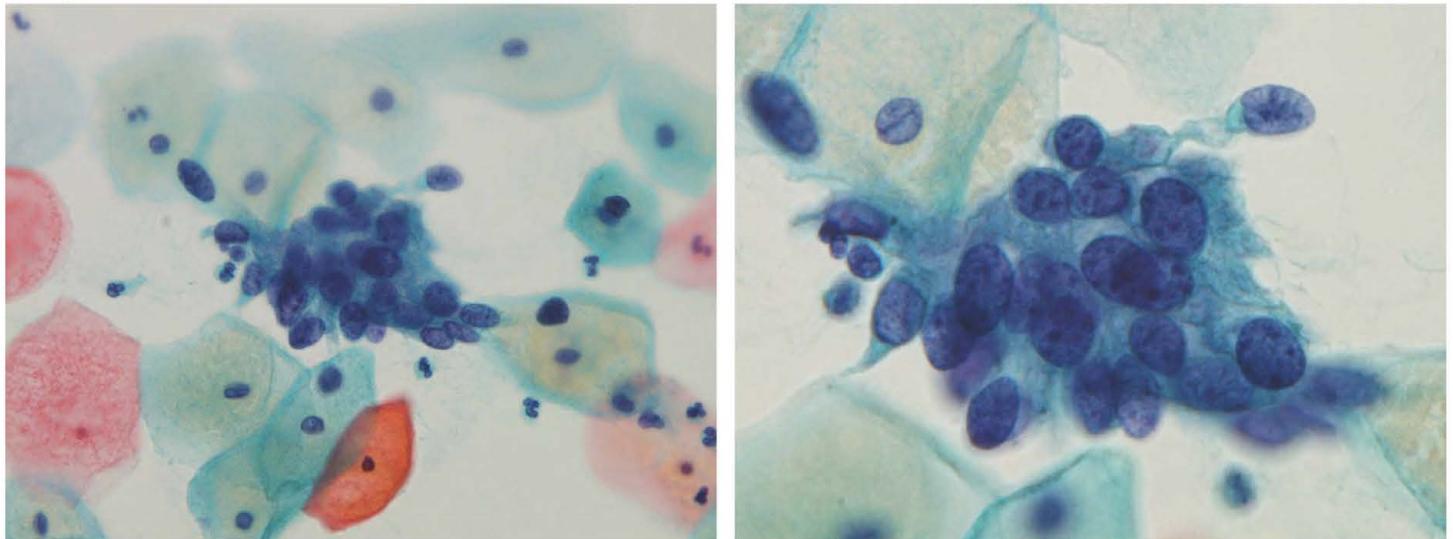
- 1) ASC-H 2) LSIL 3) HSIL 4) SCC 5) Adenocarcinoma

Случай 24. 43 years old



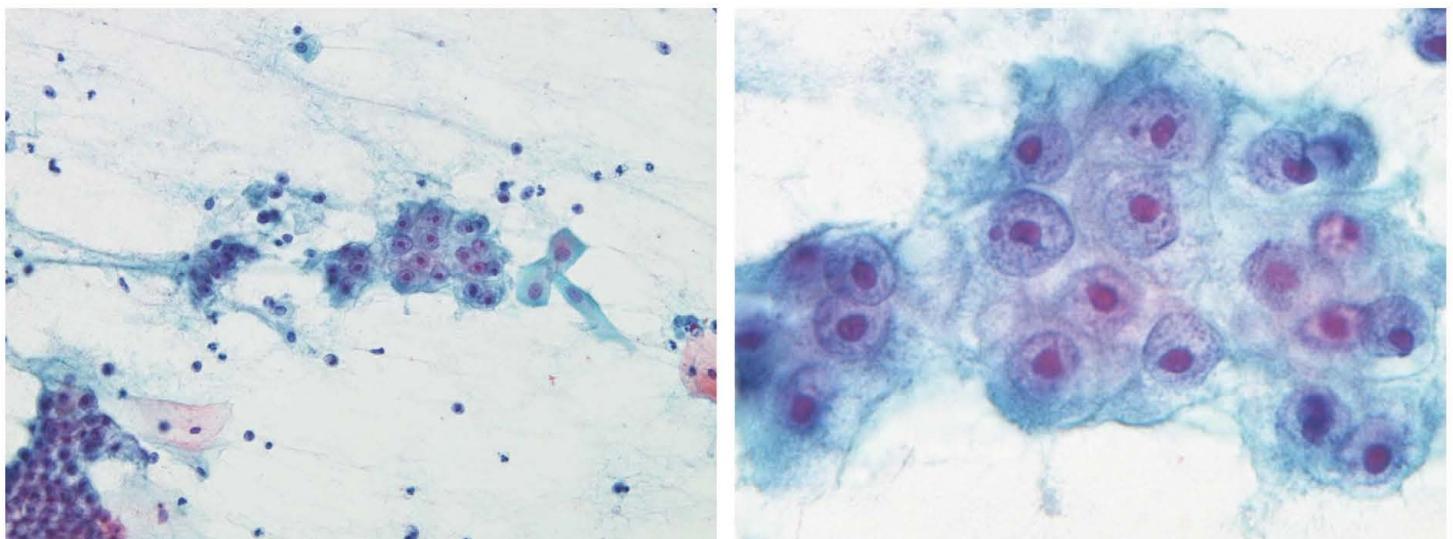
- 1) ASC-H 2) HSIL 3) AGC 4) AIS 5) Adenocarcinoma

Случай 25. 37 years old



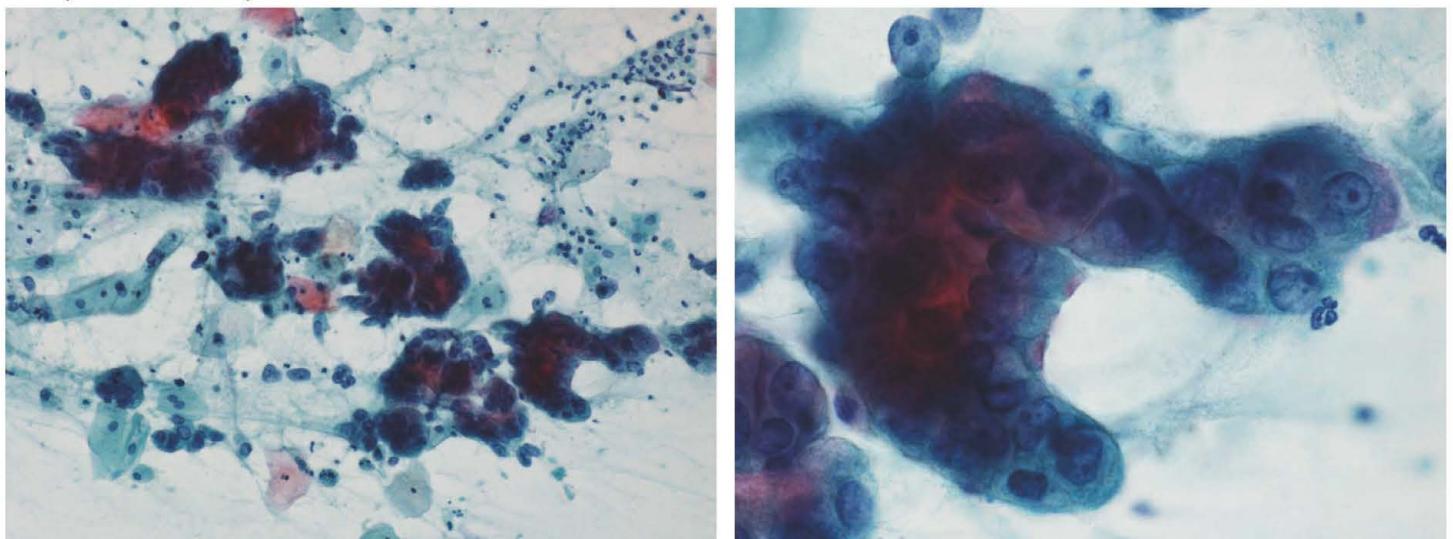
- 1) HSIL 2) SCC 3) AGC 4) AIS 5) Adenocarcinoma

Случай 26. 82 years old



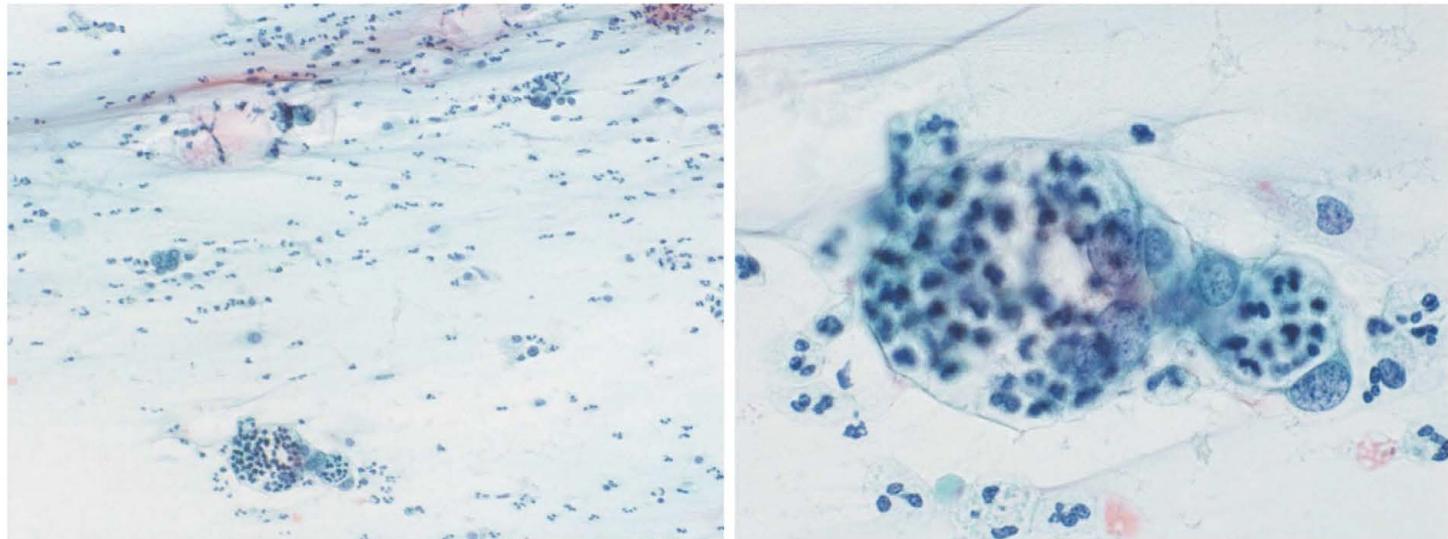
- 1) HSIL 2) SCC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 27. 62 years old



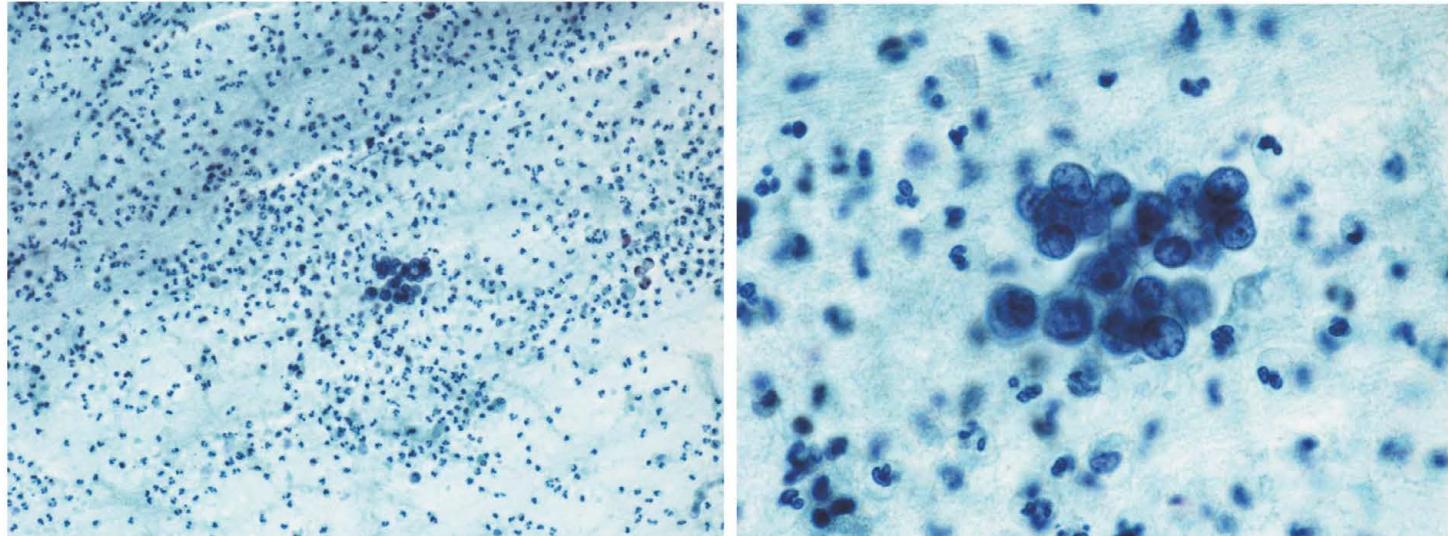
- 1) HSIL 2) SCC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 28. 45 years old



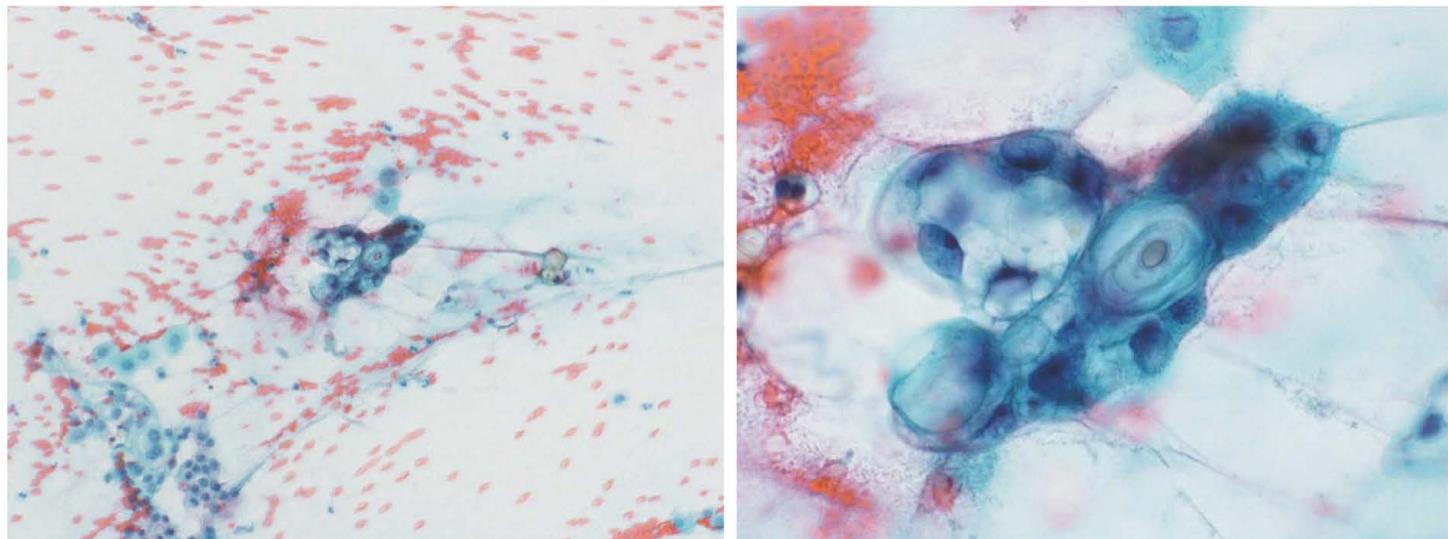
- 1) HSIL 2) SCC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 29. 58 years old



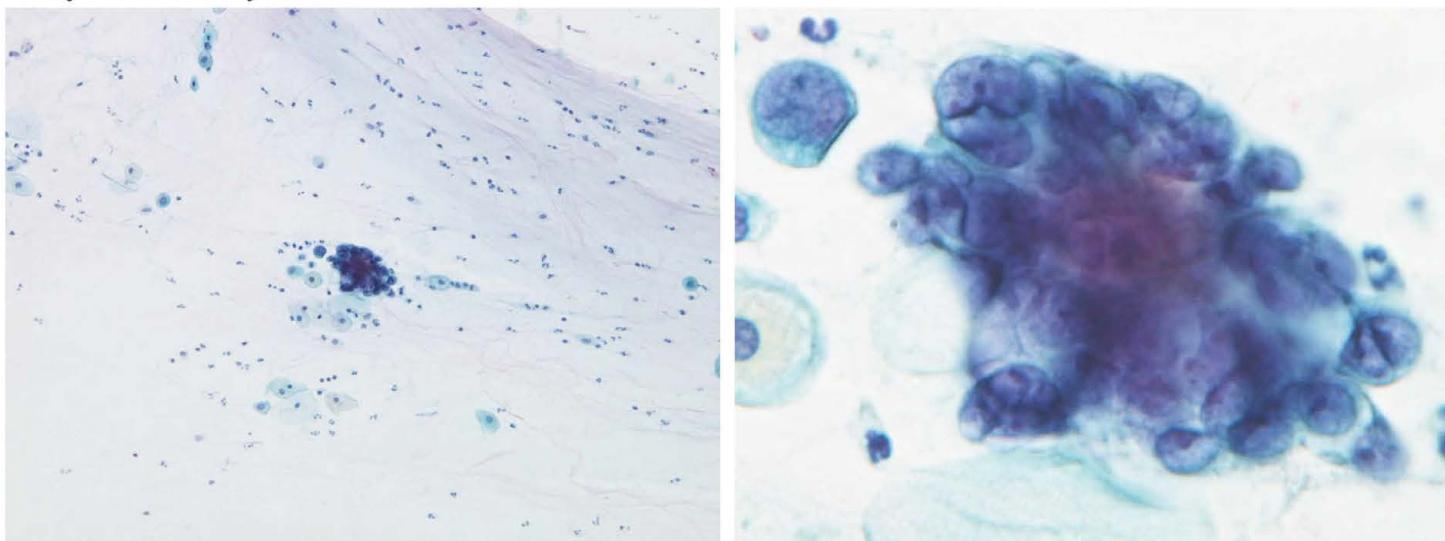
- 1) NILM 2) HSIL 3) SCC 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 30. 62 years old



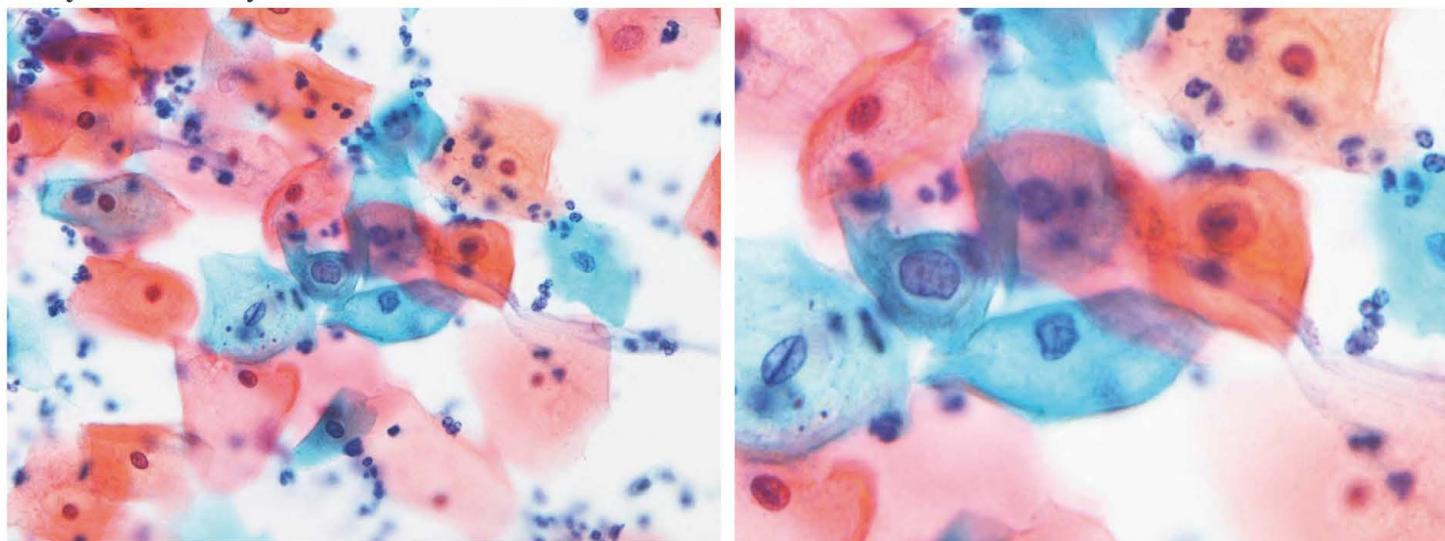
- 1) NILM 2) HSIL 3) SCC 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 31. 72 years old



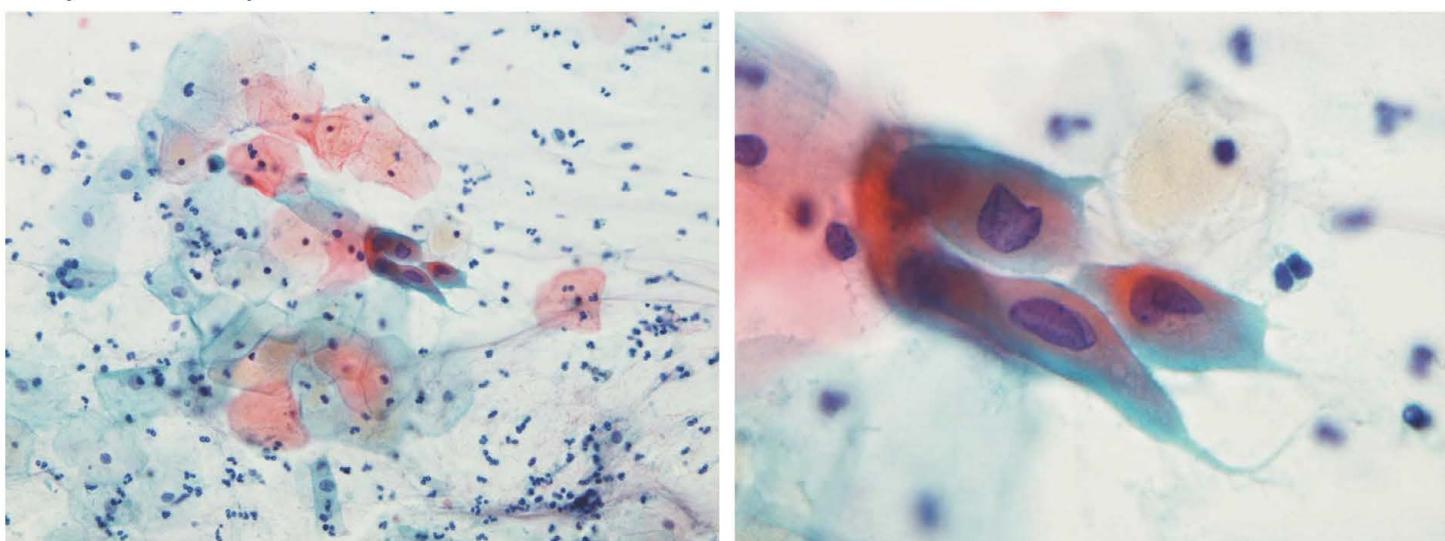
- 1) SCC 2) AGC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 32. 24 years old



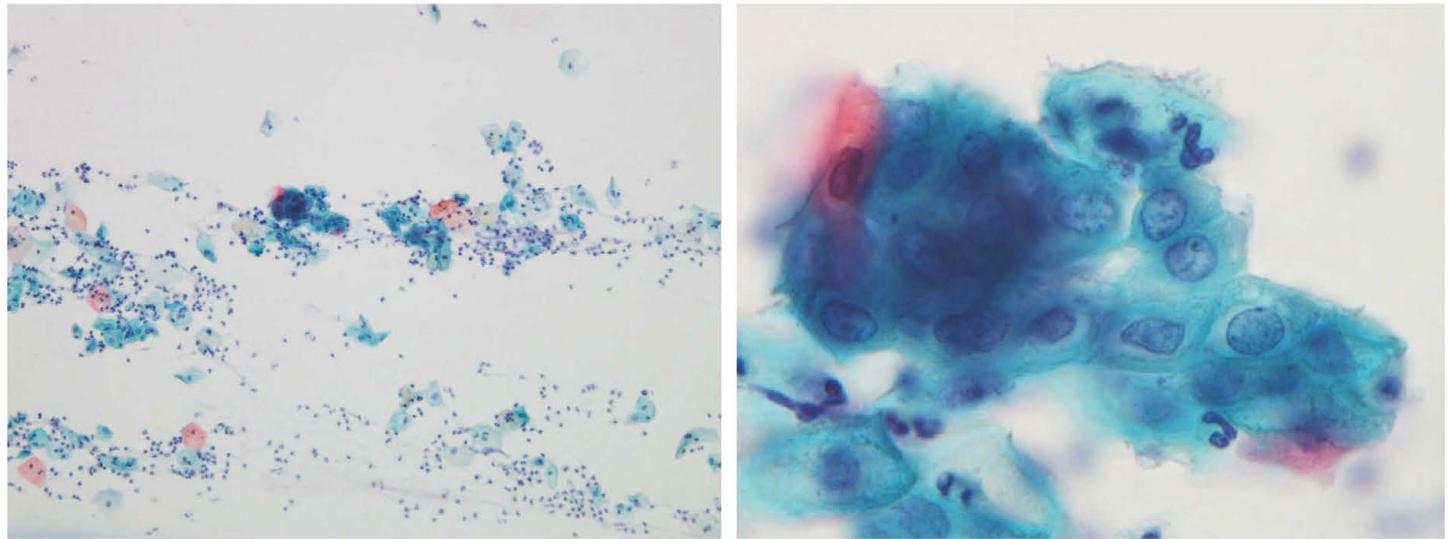
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 33. 46 years old



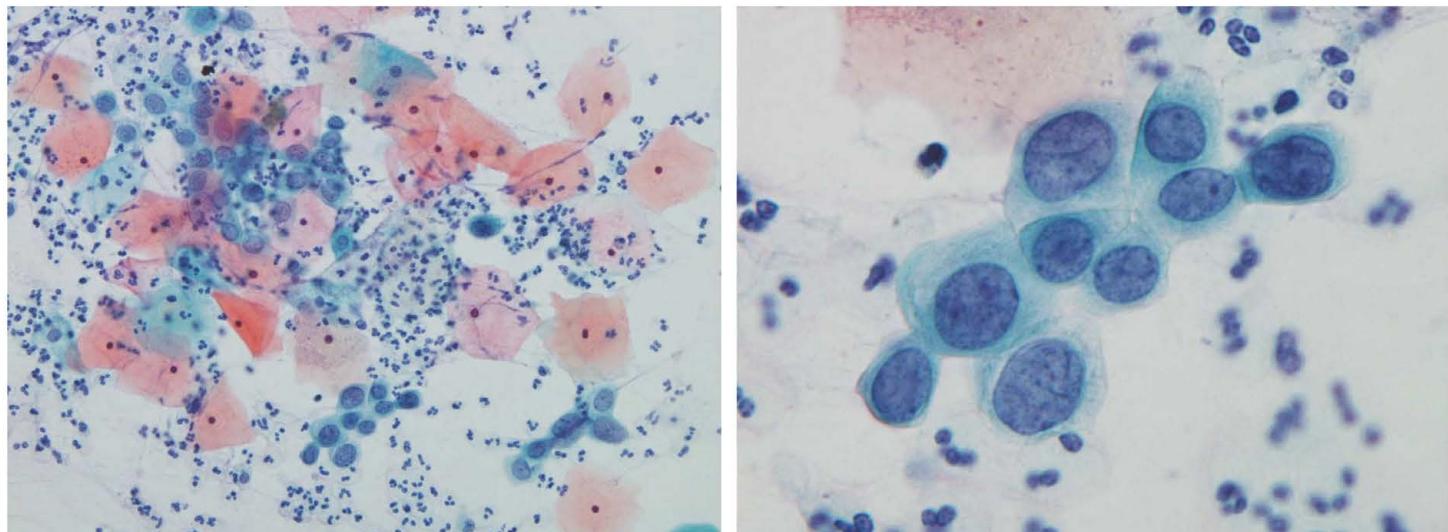
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 34. 36 years old



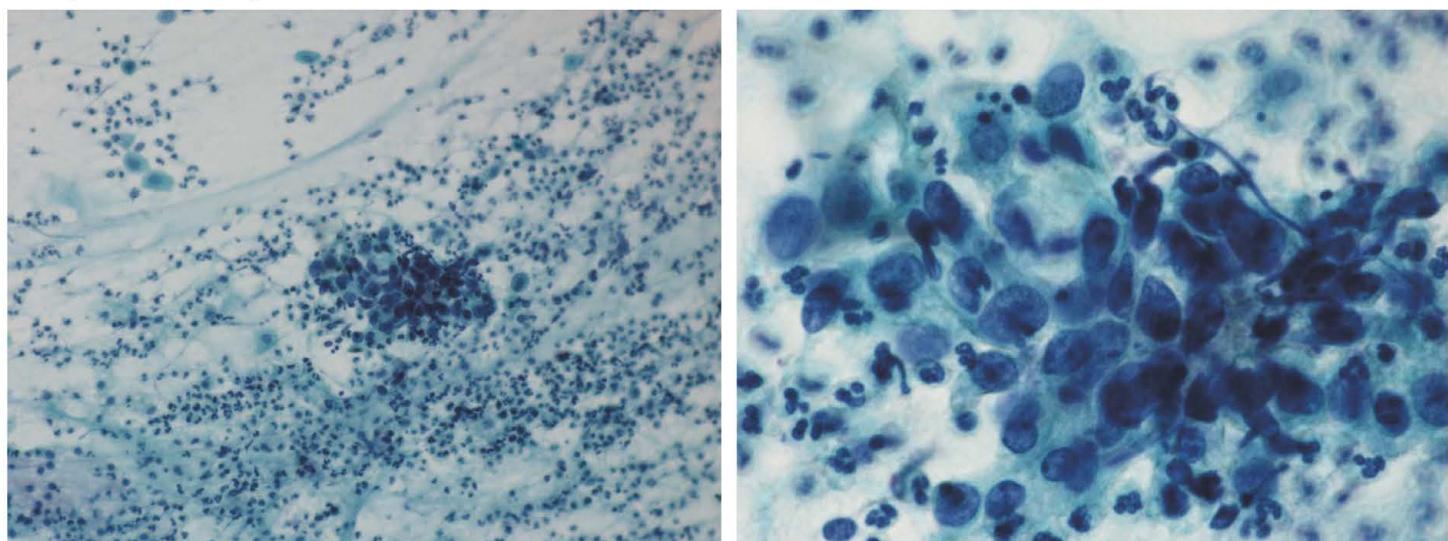
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 35. 32 years old



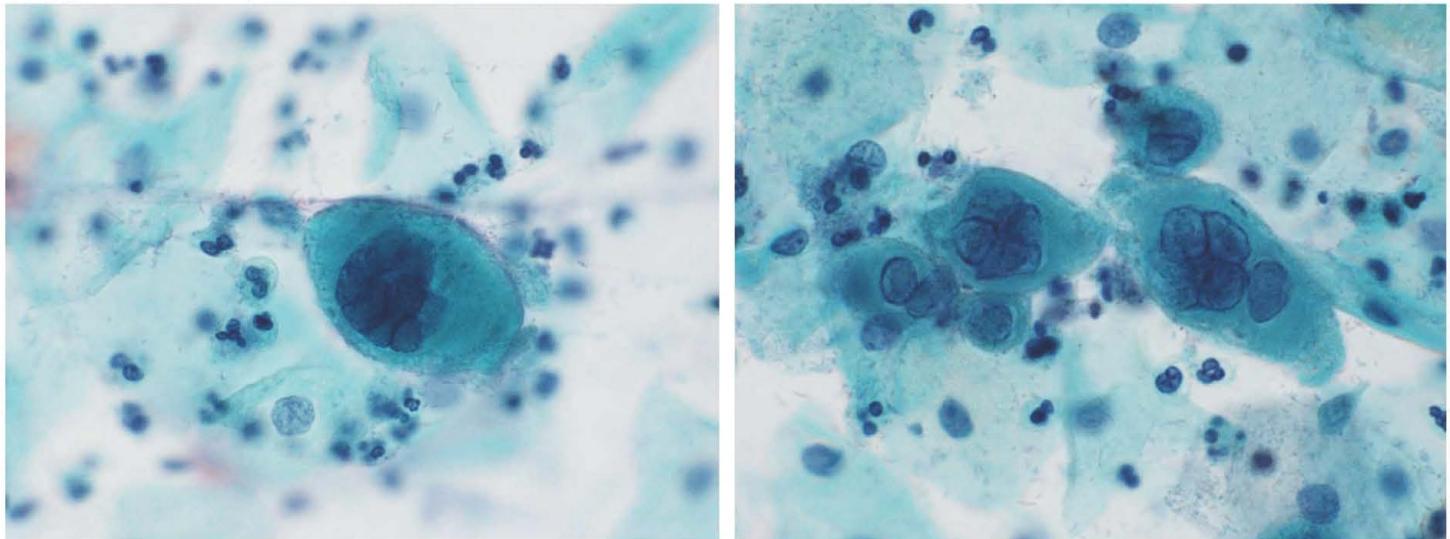
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 36. 62 years old



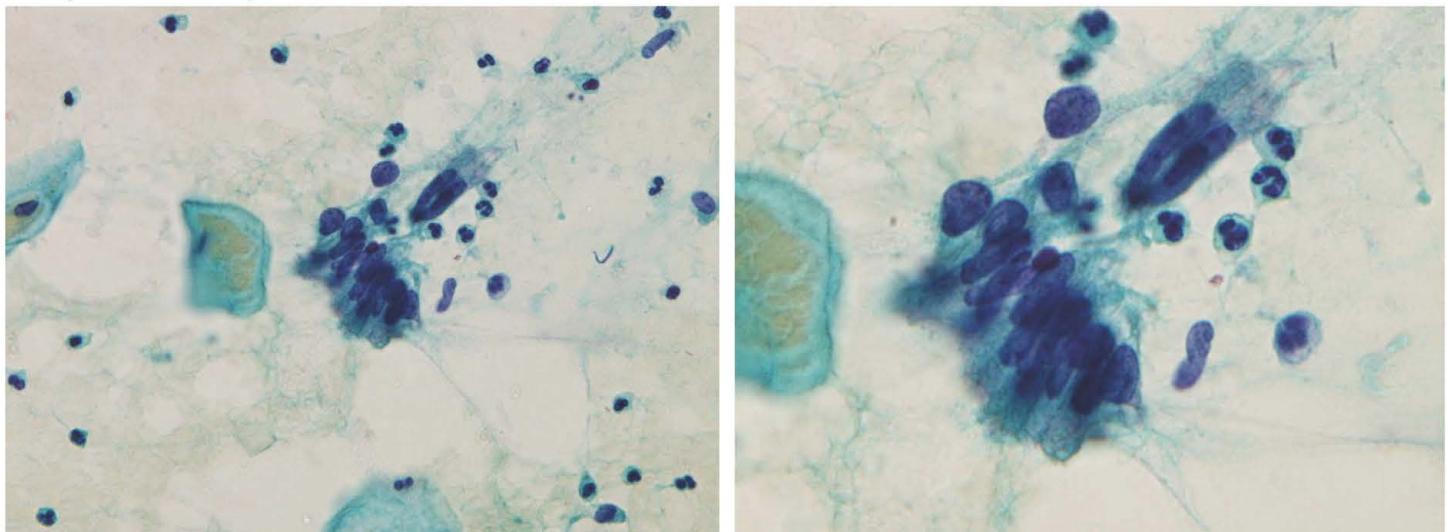
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 37. 38 years old



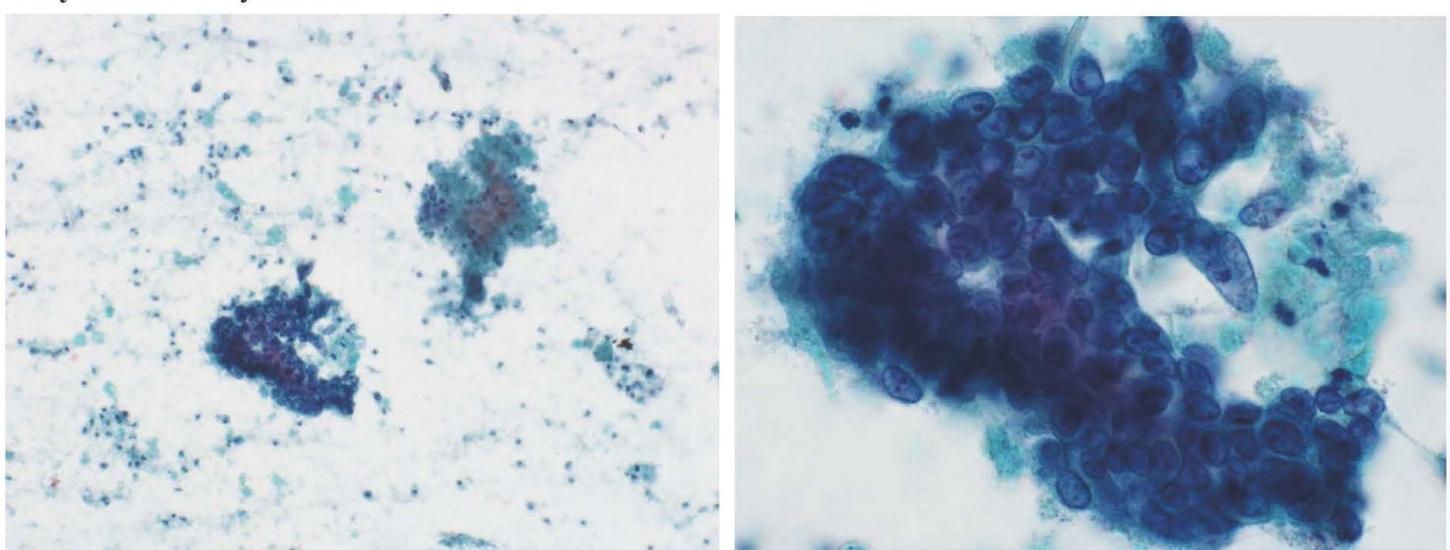
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 38. 28 years old



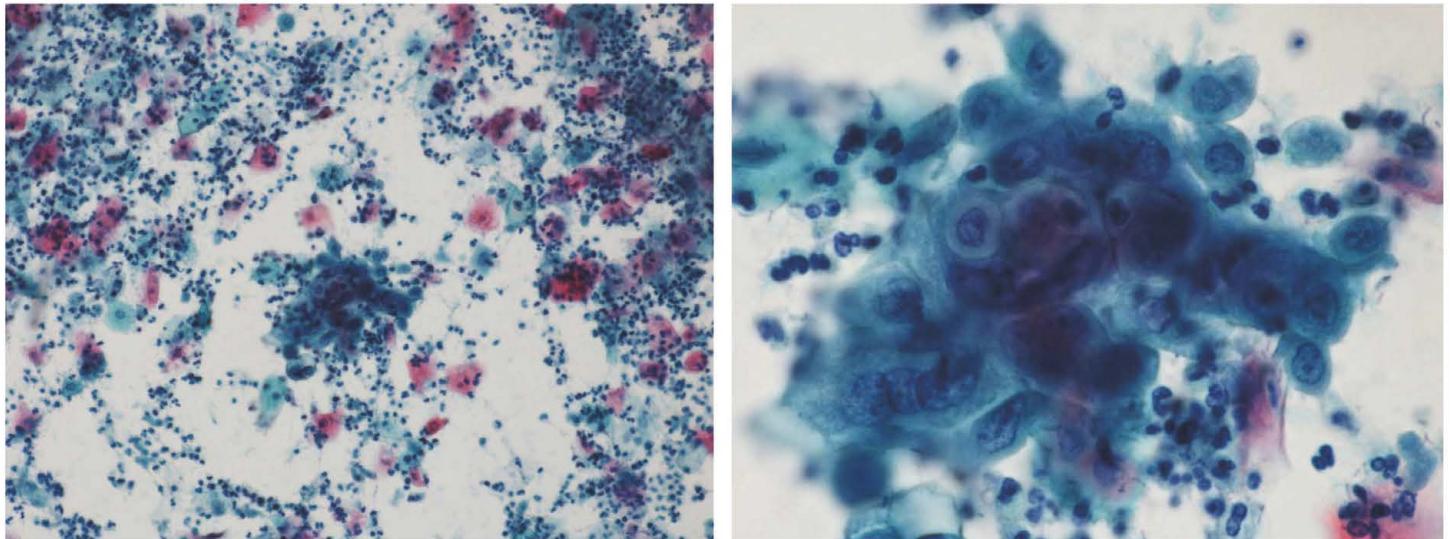
- 1) NILM 2) AGC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 39. 74 years old



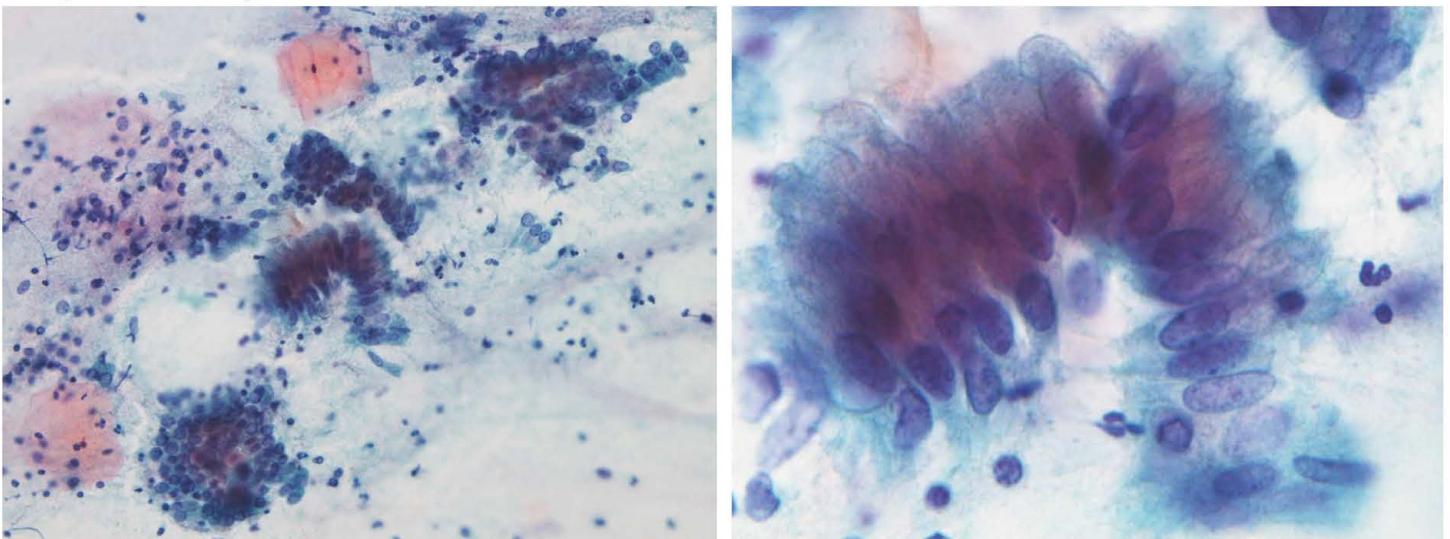
- 1) SCC 2) AGC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 40. 27 years old



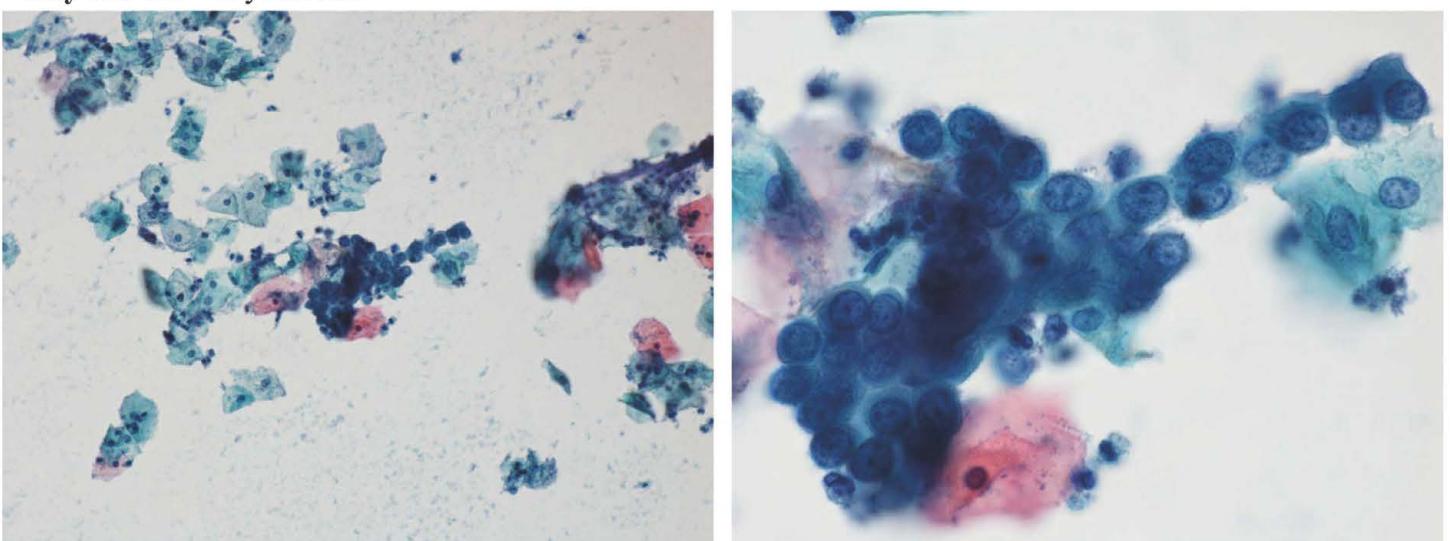
- 1) ASC-US 2) ASC-H 3) LSIL 4) HSIL 5) SCC

Случай 41. 43 years old



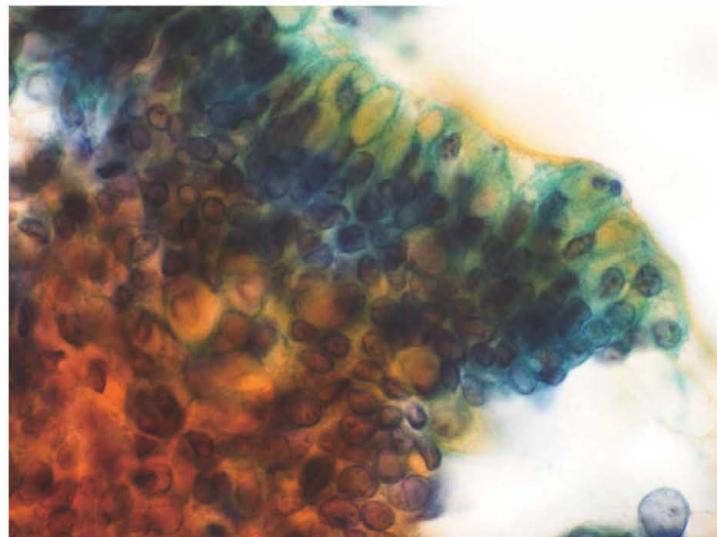
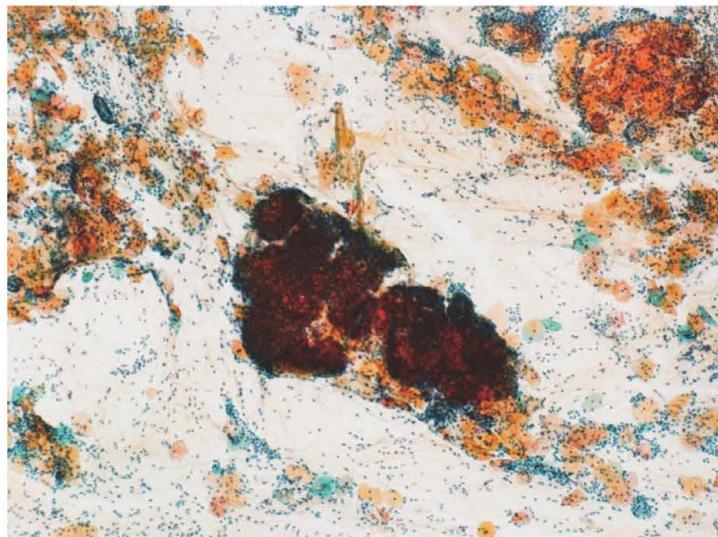
- 1) NILM 2) AGC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 42. 60 years old



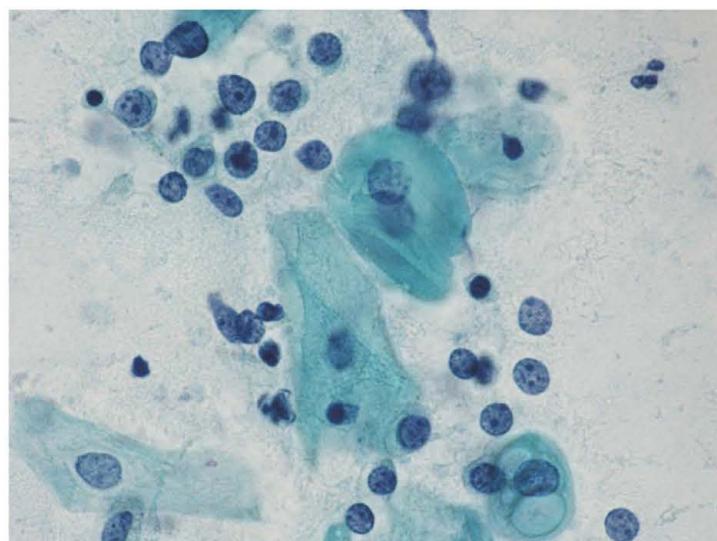
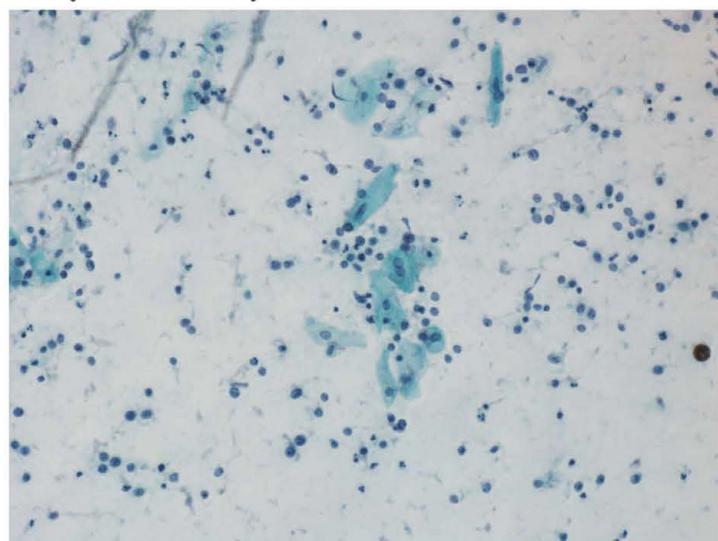
- 1) NILM 2) ASC-H 3) HSIL 4) AGC 5) Adenocarcinoma

Случай 43. 41 years old



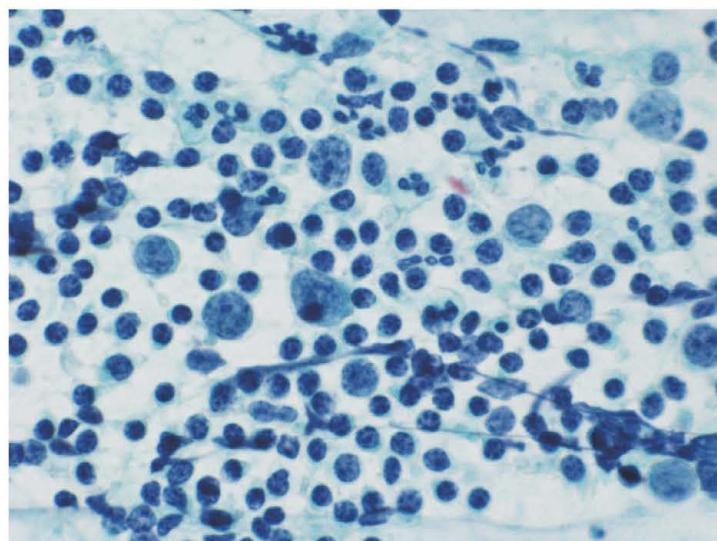
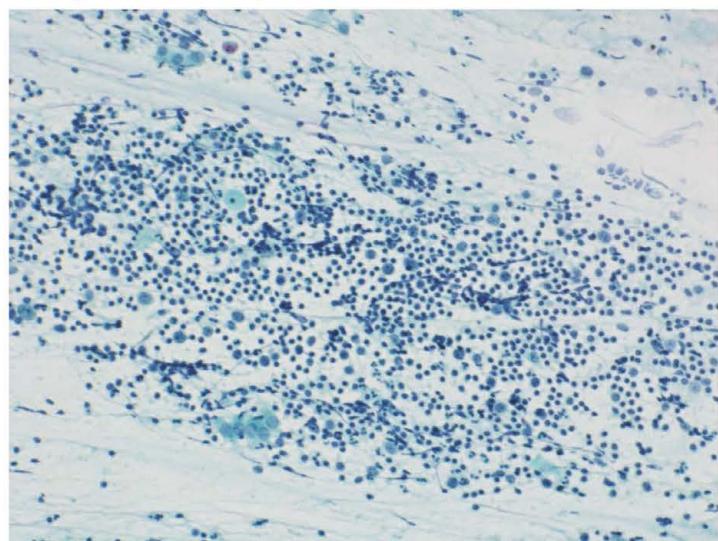
- 1) NILM 2) AGC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 44. 81 years old



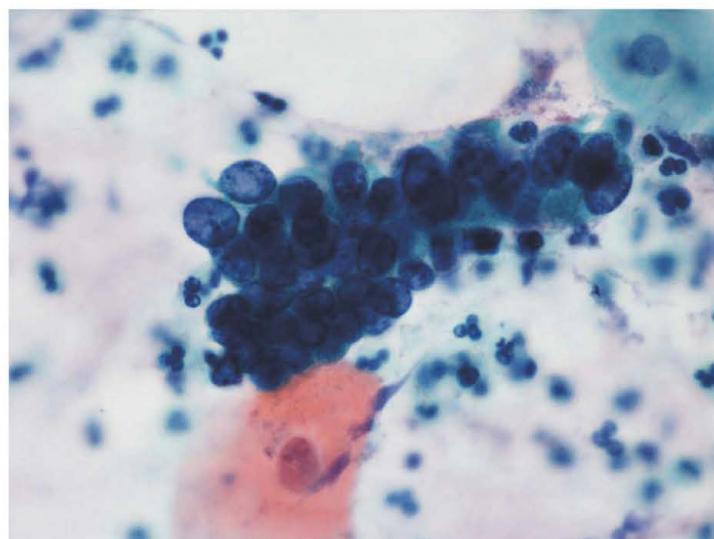
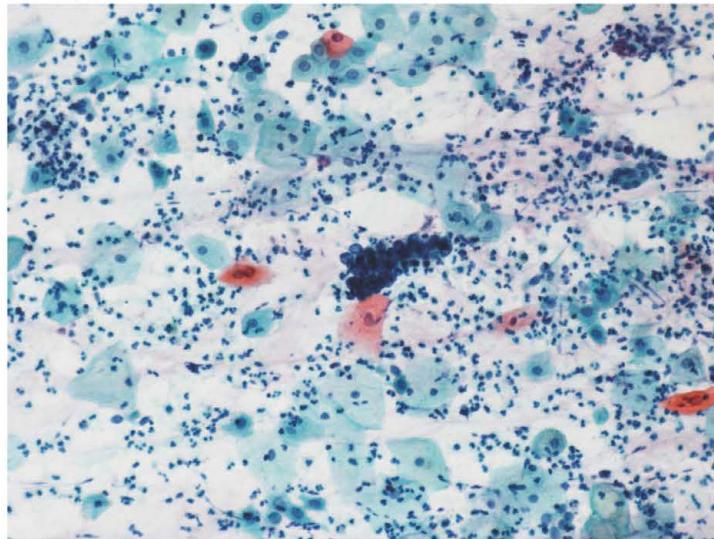
- 1) NILM 2) ASC-H 3) HSIL 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 45. 67 years old



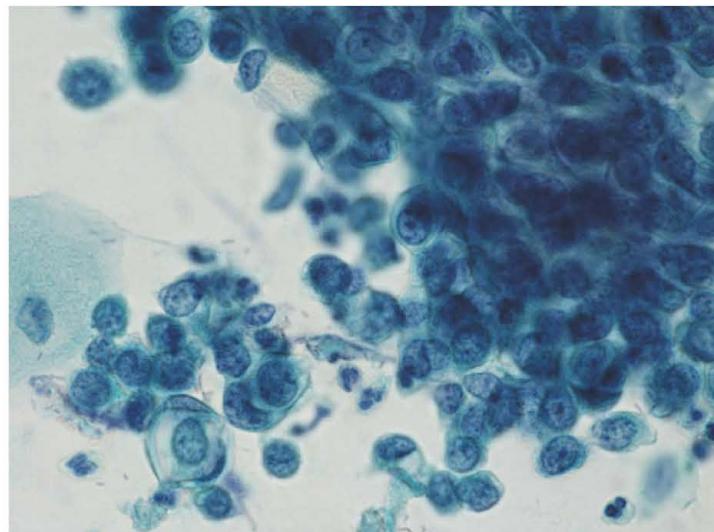
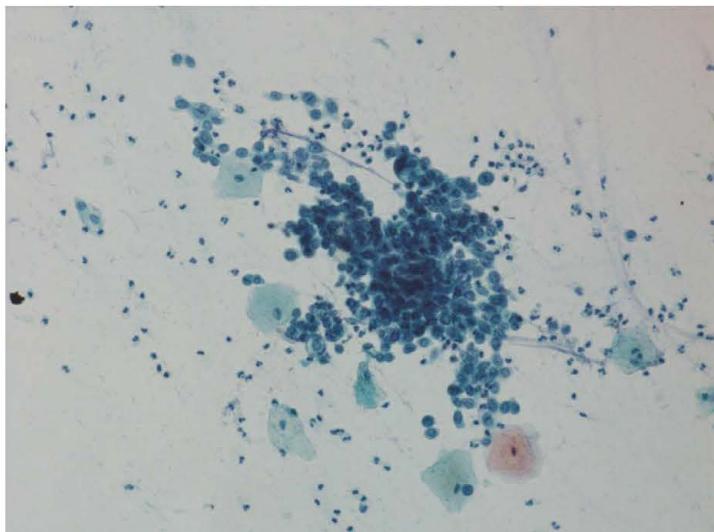
- 1) NILM 2) ASC-H 3) HSIL 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 46. 41 years old



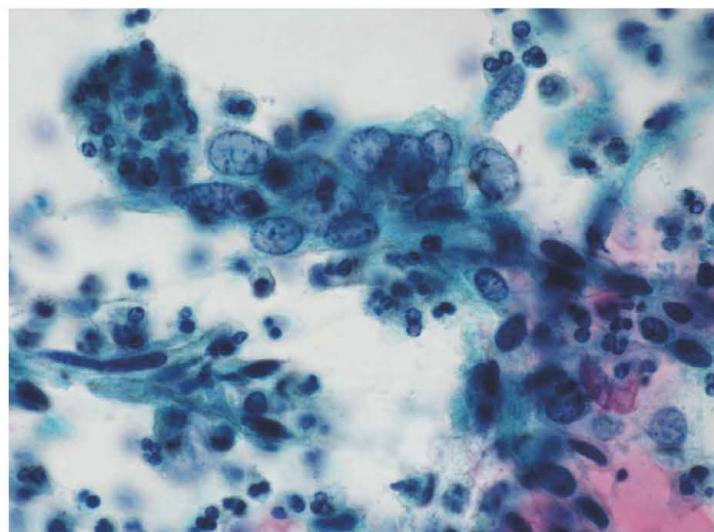
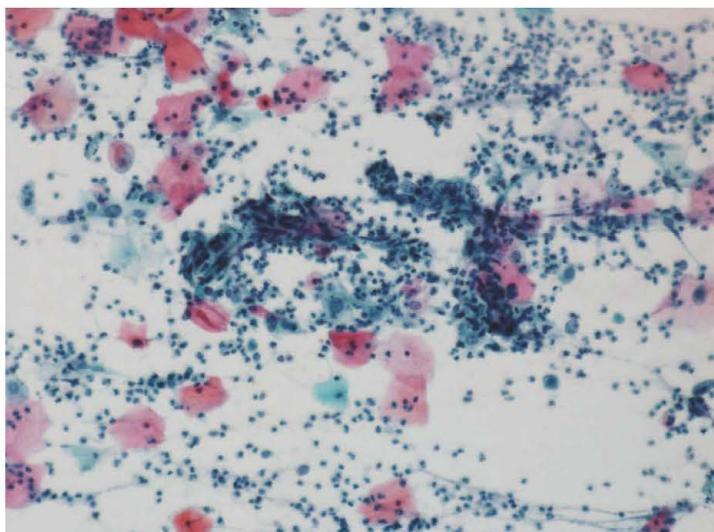
- 1) NILM 2) AGC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 47. 38 years old



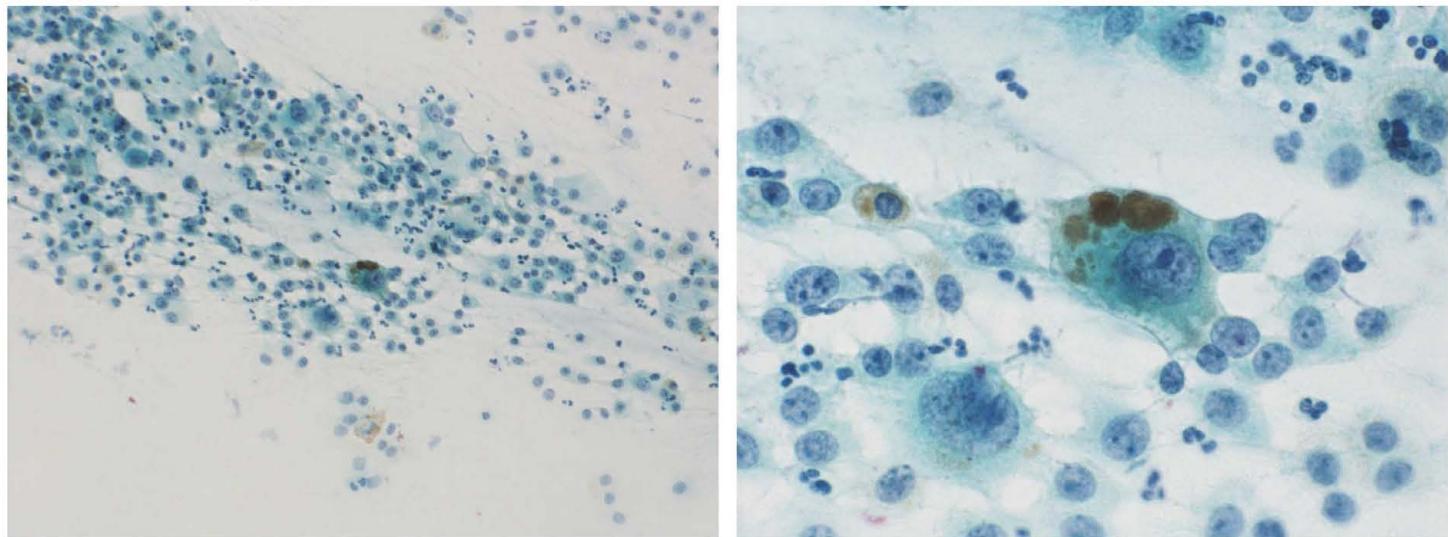
- 1) NILM 2) HSIL 3) SCC 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 48. 37 years old



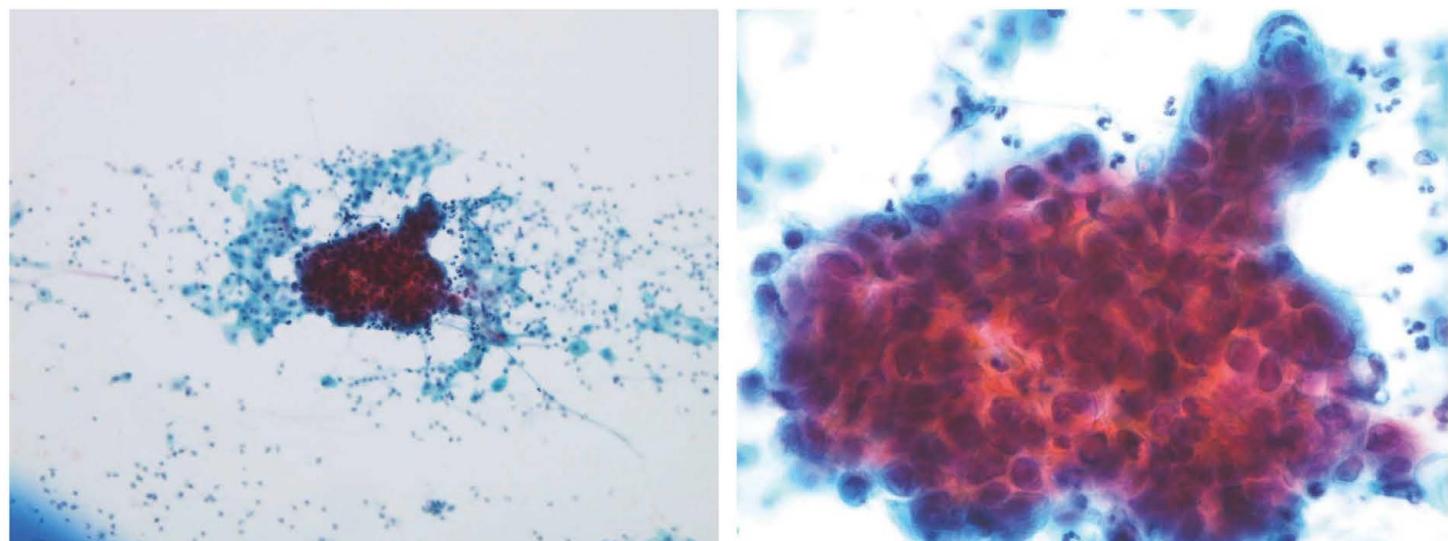
- 1) ASC-H 2) HSIL 3) SCC 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 49. 57 years old



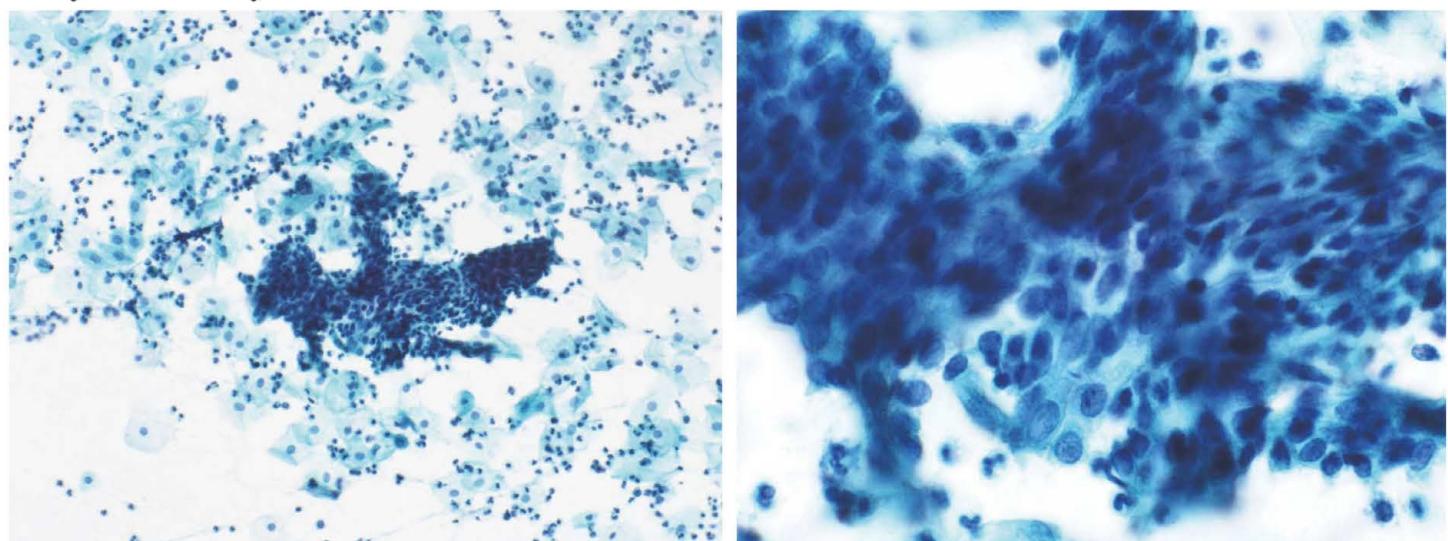
- 1) NILM 2) HSIL 3) SCC 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 50. 62 years old



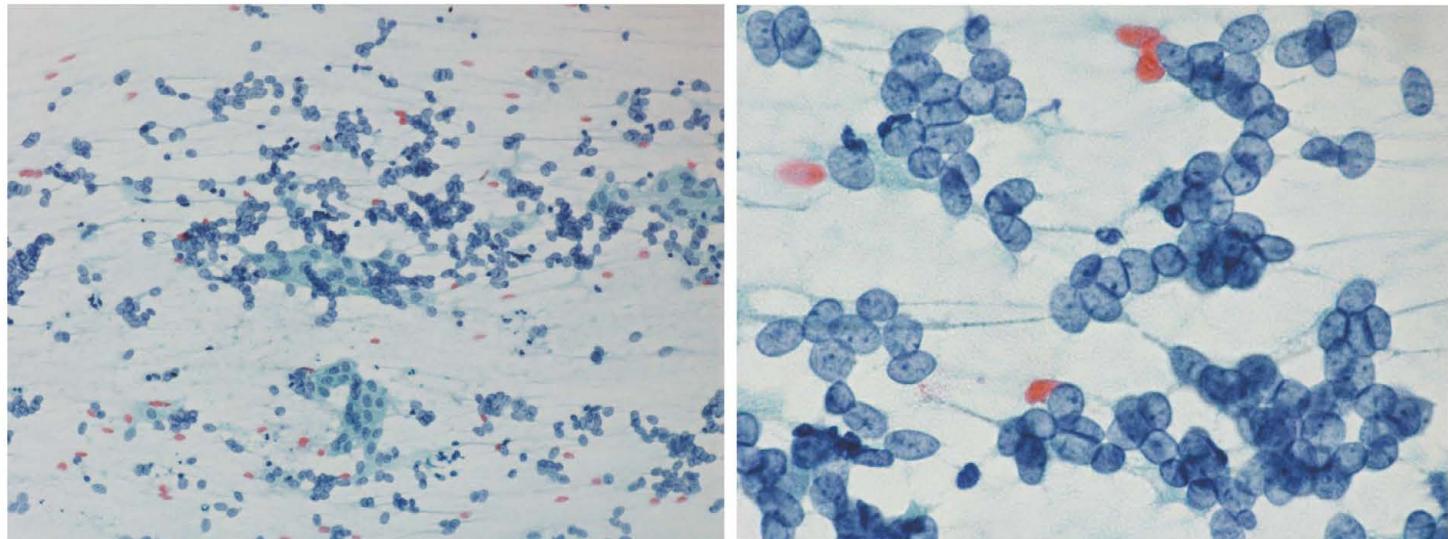
- 1) NILM 2) AGC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 51. 80 years old



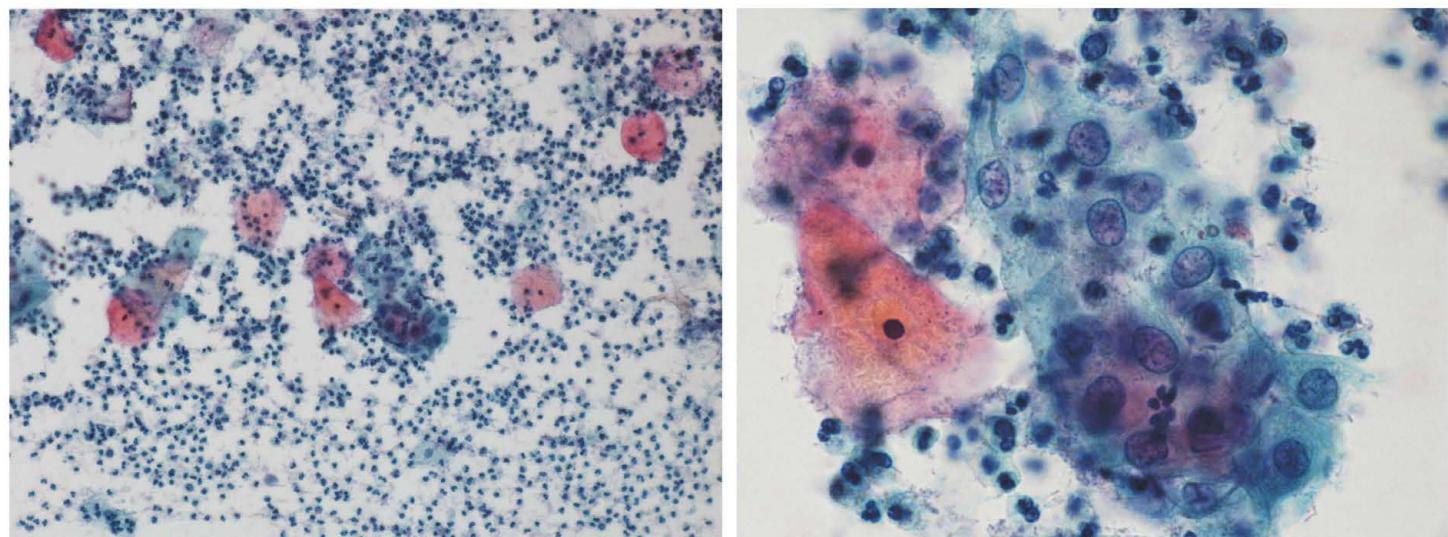
- 1) NILM 2) ASC-H 3) SCC 4) AGC 5) Adenocarcinoma

Случай 52. 54 years old



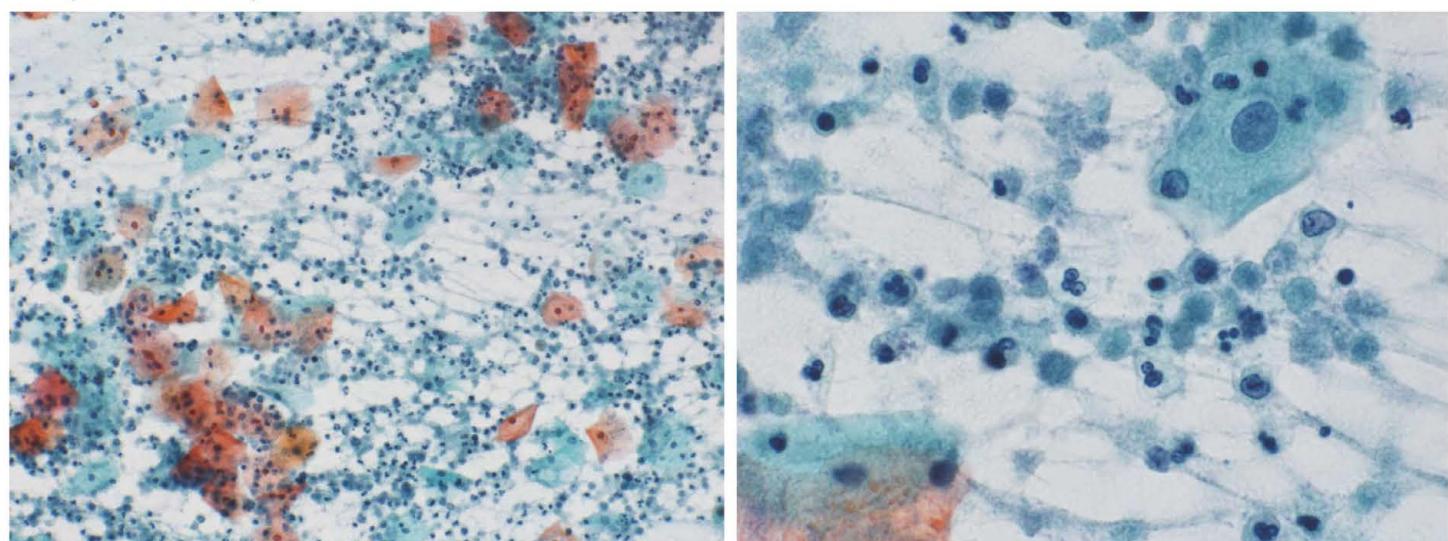
1) NILM 2) HSIL 3) SCC 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 53. 24 years old



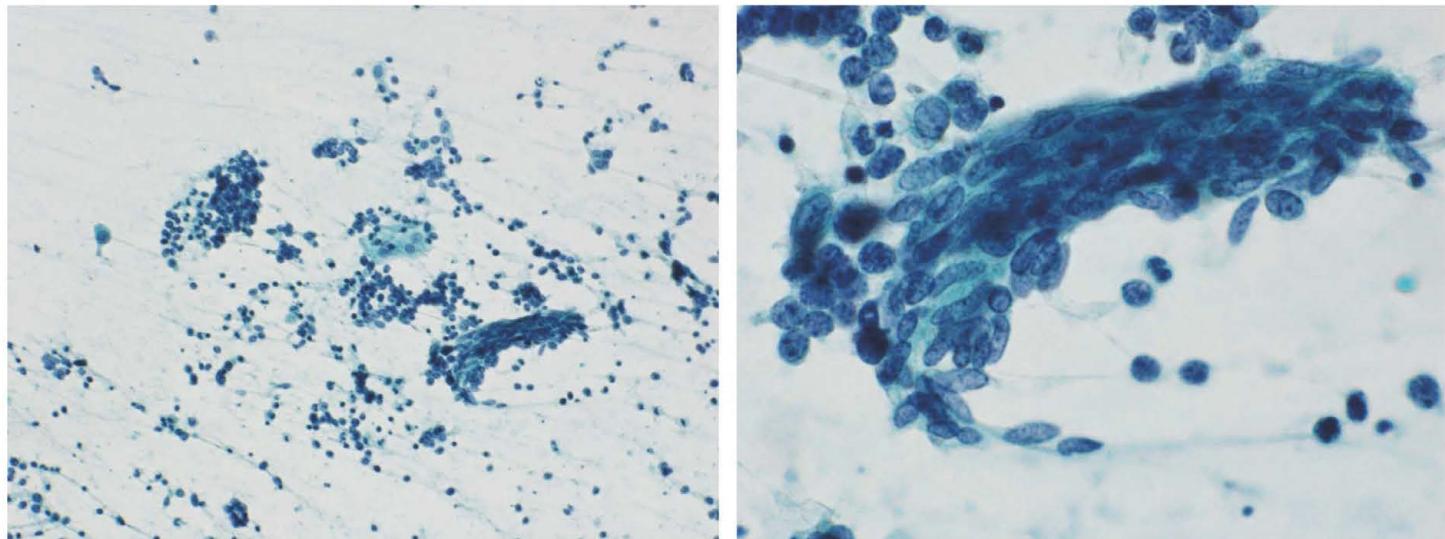
1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) SCC

Случай 54. 48 years old



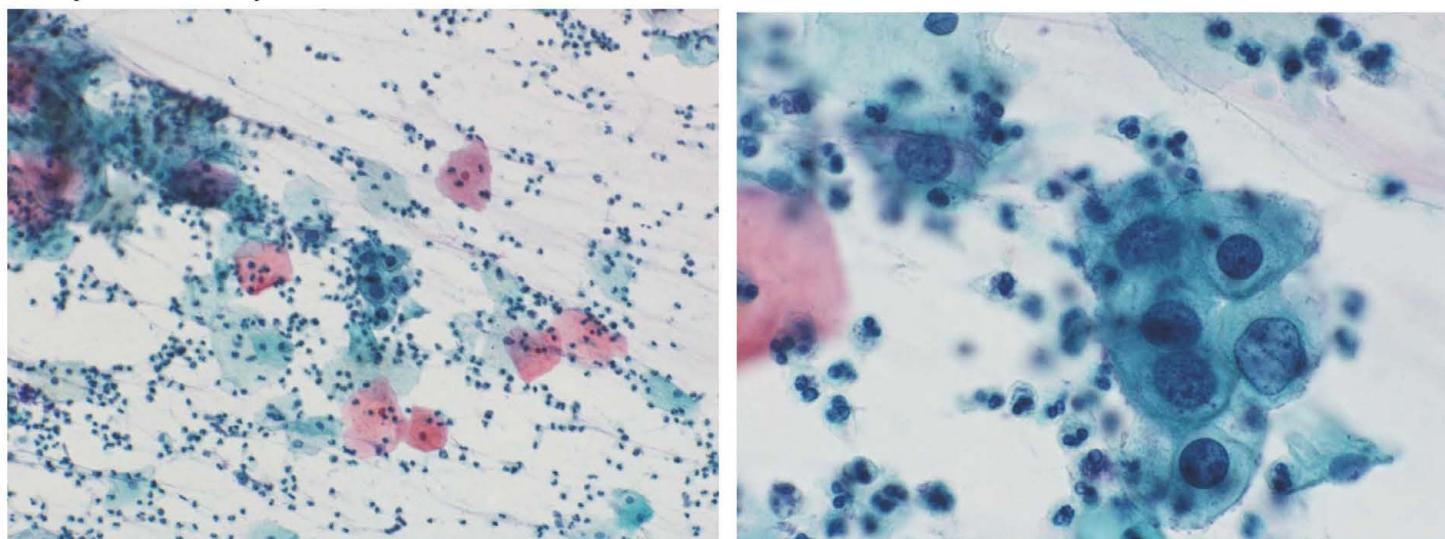
1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) SCC 5) Other

Случай 55. 35 years old



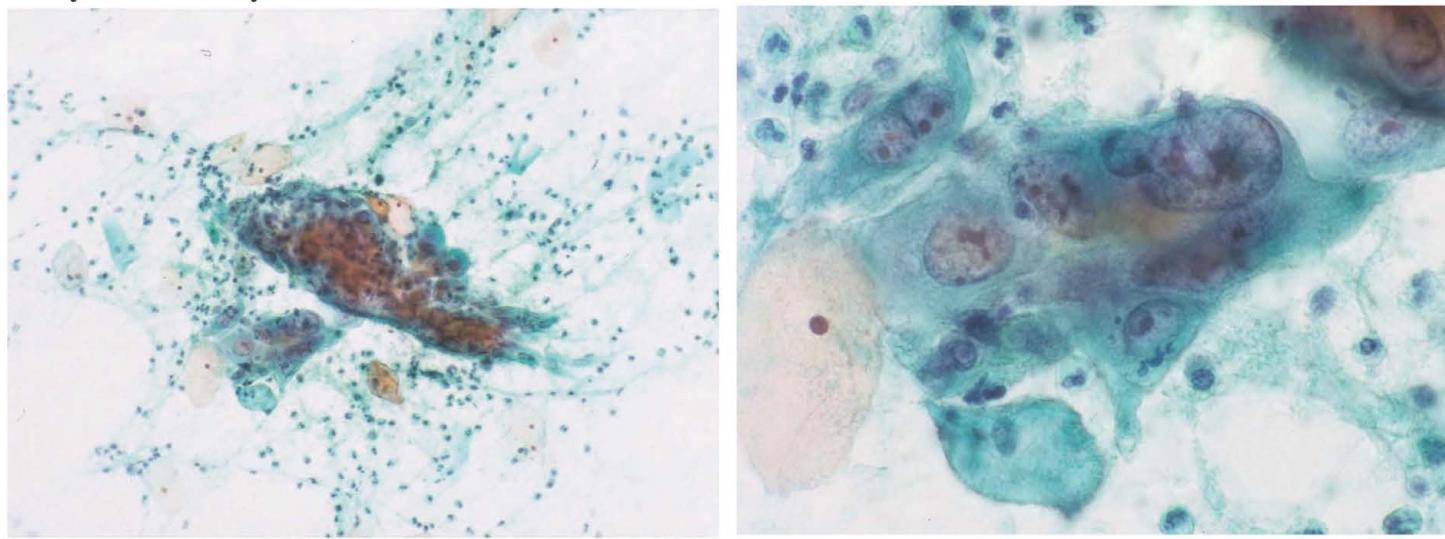
- 1) NILM 2) HSIL 3) SCC 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 56. 38 years old



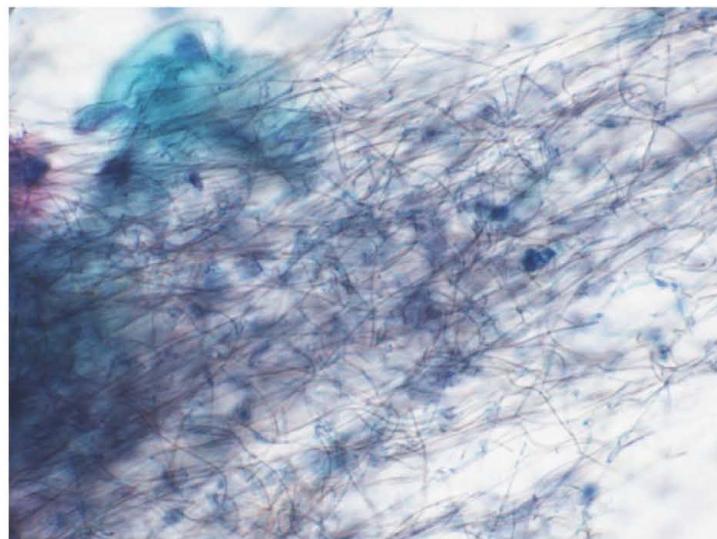
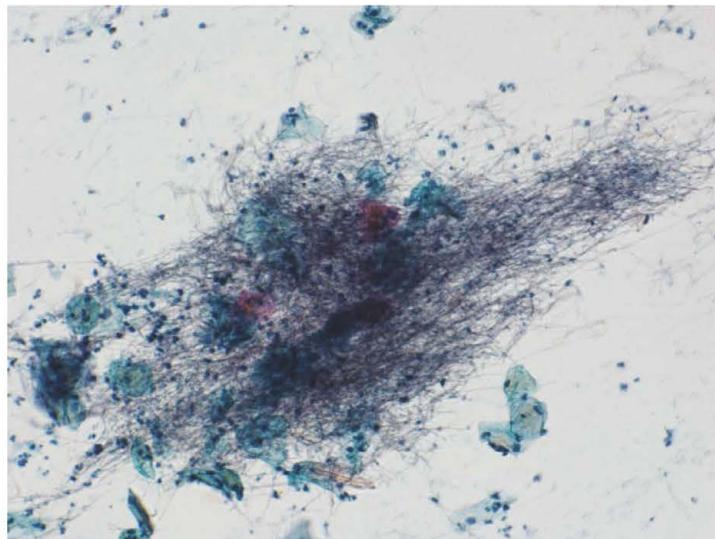
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 57. 24 years old



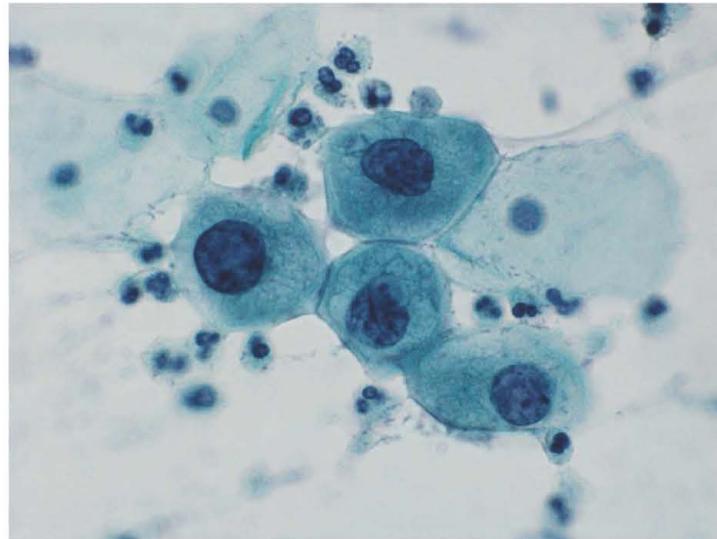
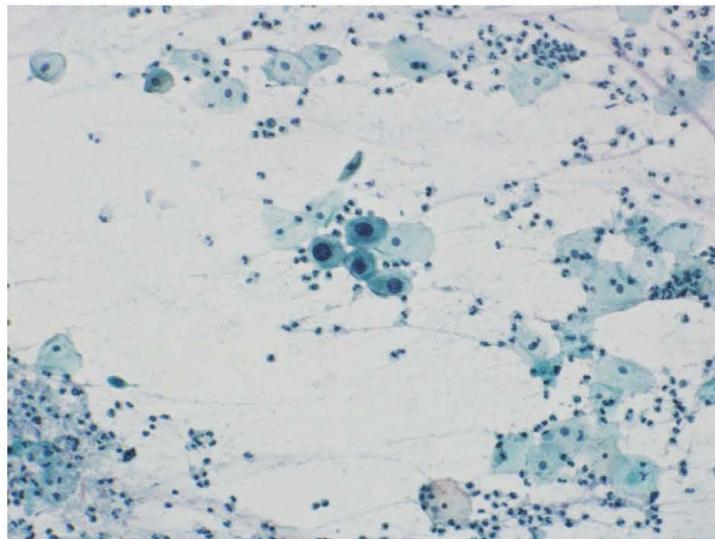
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) SCC 5) Other

Случай 58. 27 years old



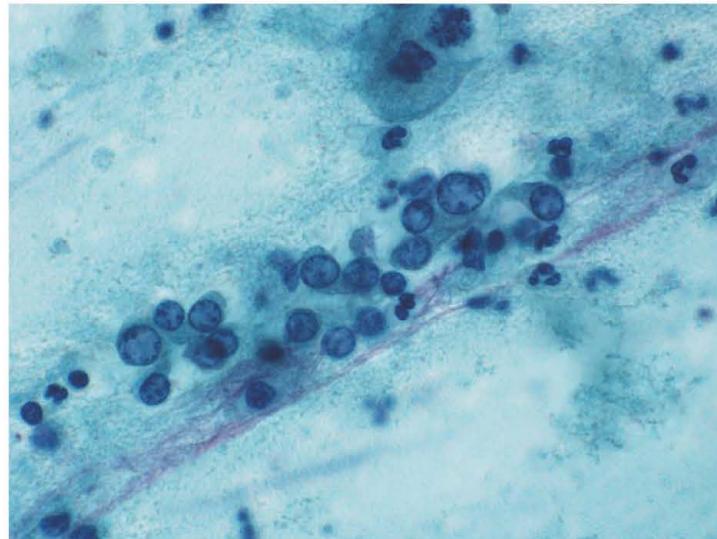
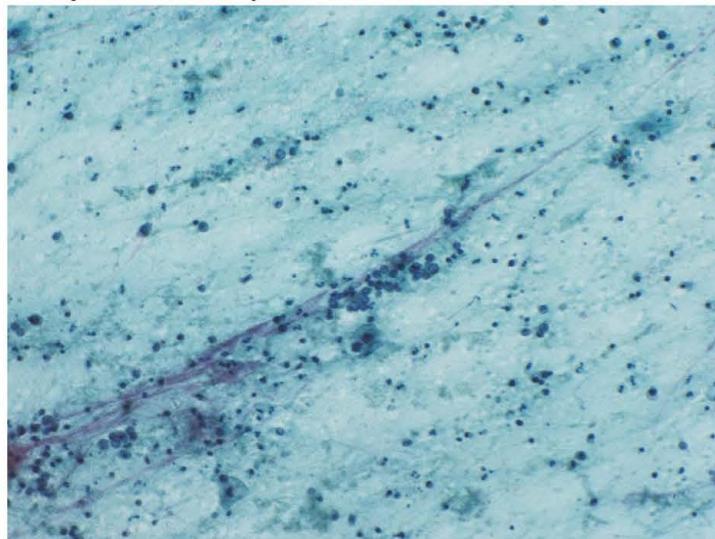
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 59. 55 years old



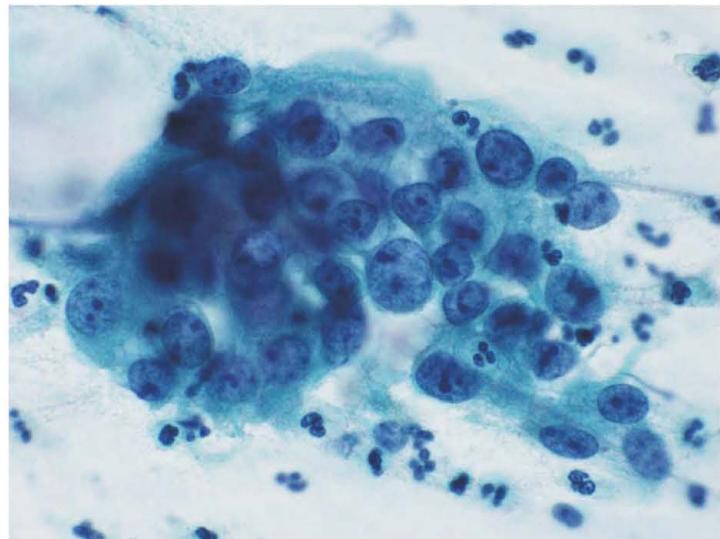
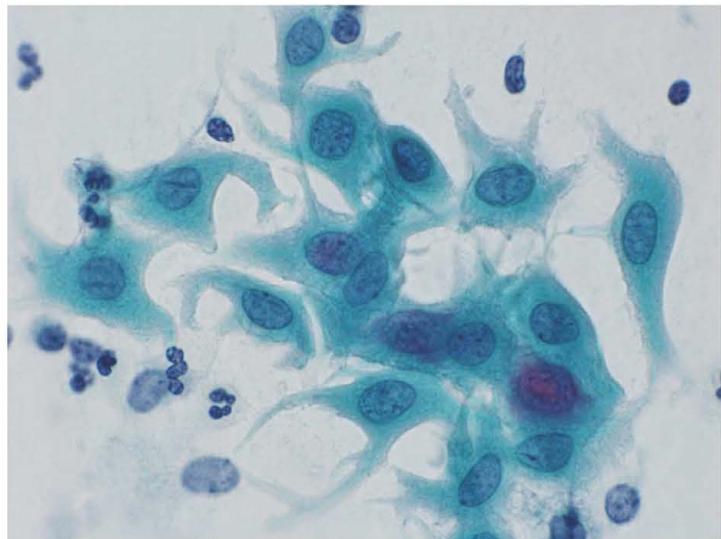
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 60. 53 years old



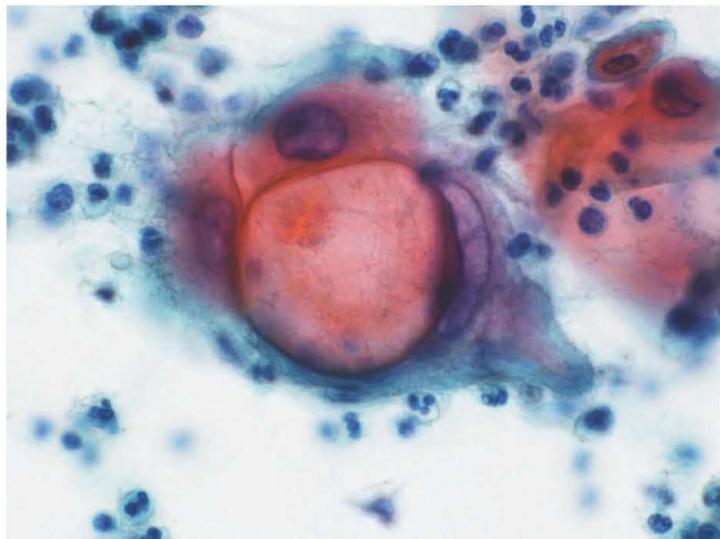
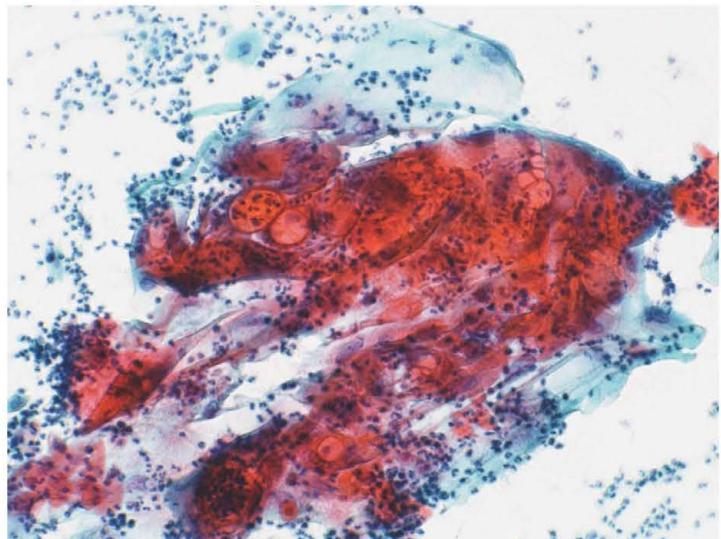
- 1) NILM 2) ASC-H 3) HSIL 4) SCC 5) Adenocarcinoma

Случай 61. 43 years old



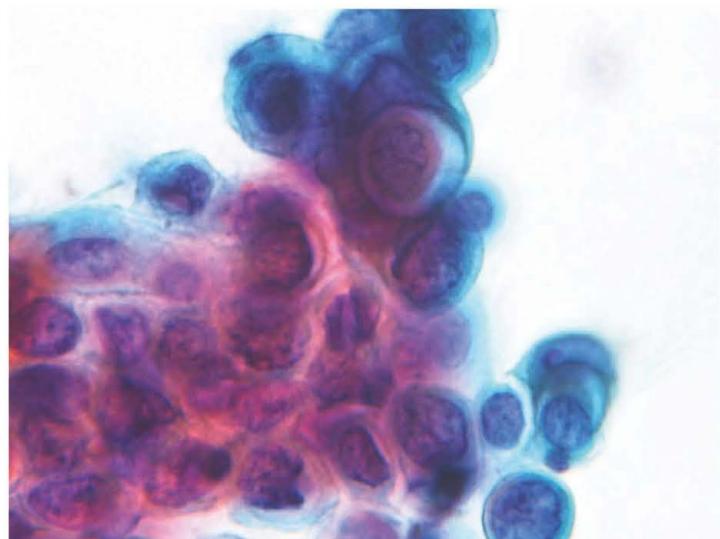
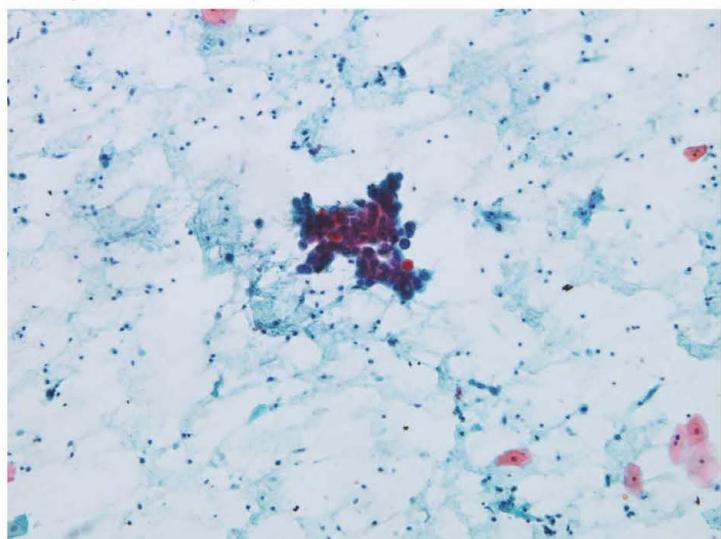
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 62. 74 years old



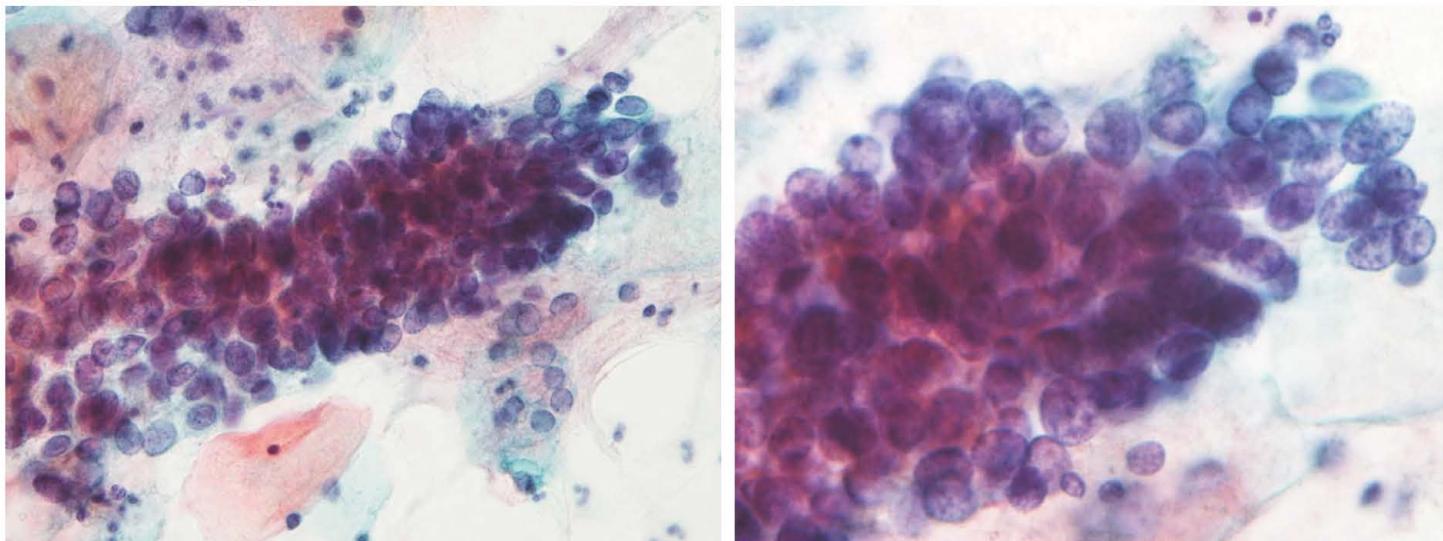
- 1) NILM 2) LSIL 3) HSIL 4) SCC 5) Adenocarcinoma

Случай 63. 39 years old



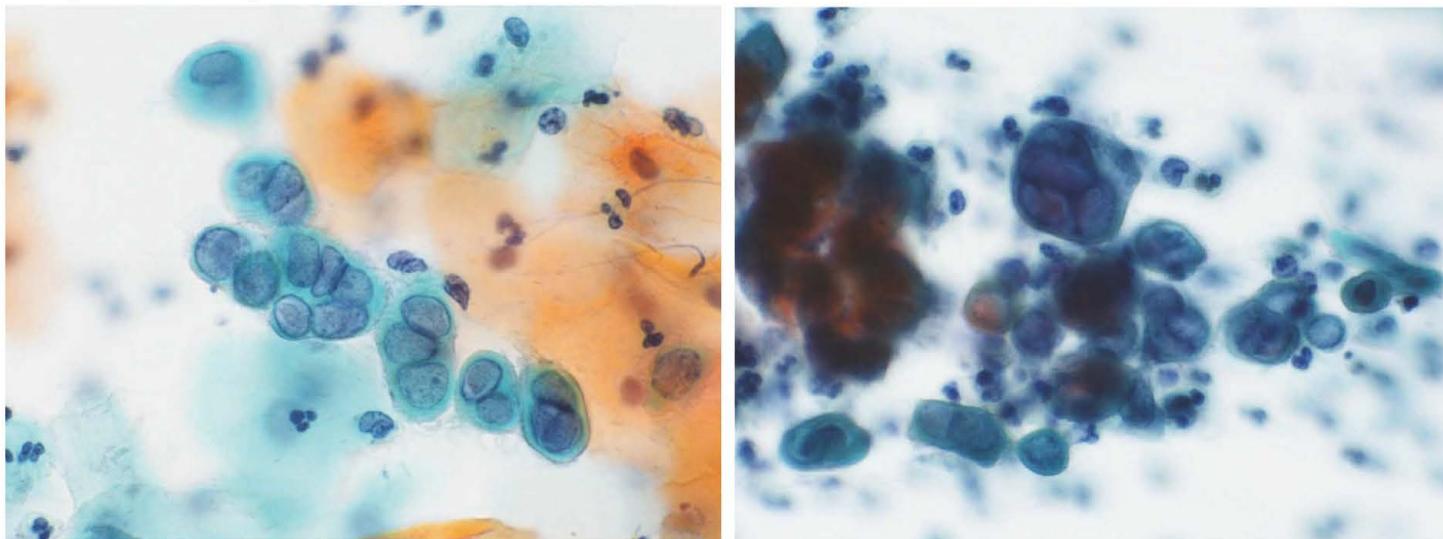
- 1) ASC-H 2) HSIL 3) SCC 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 64. 42 years old



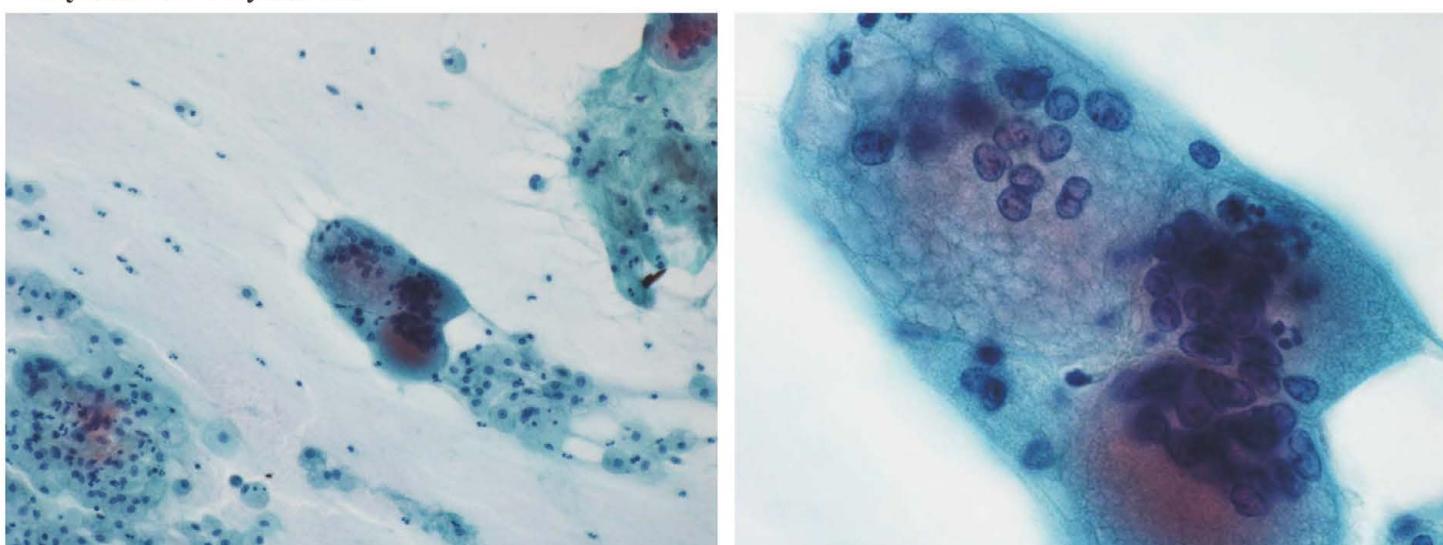
- 1) ASC-H 2) HSIL 3) AGC 4) AIS 5) Adenocarcinoma

Случай 65. 34 years old



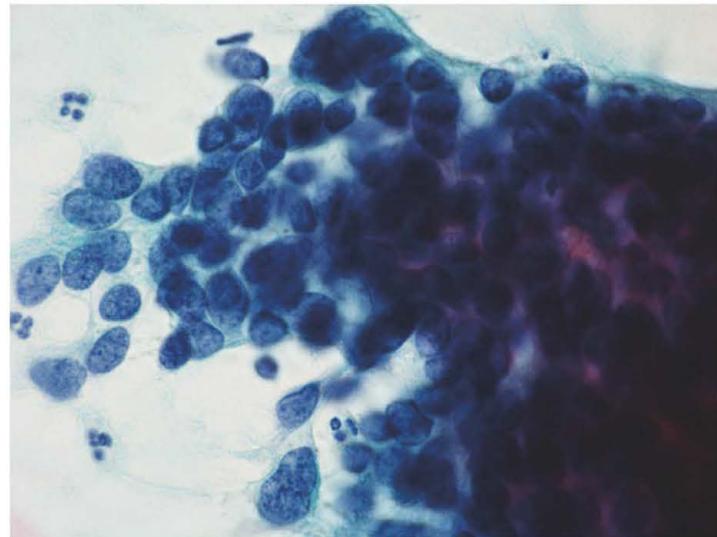
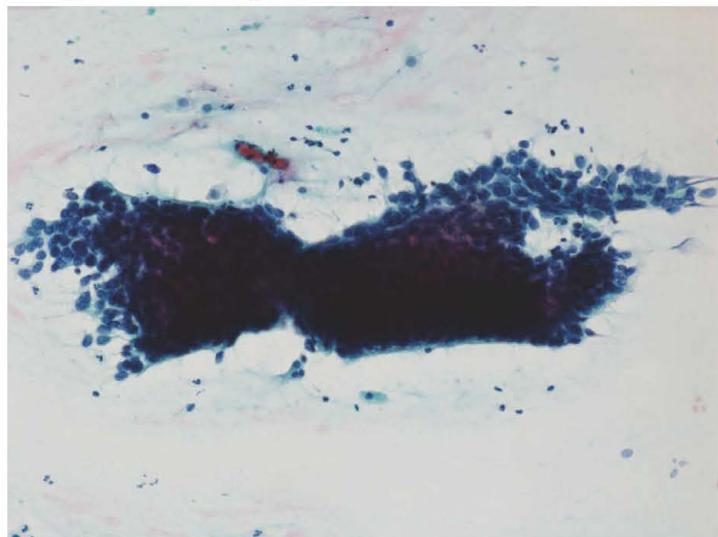
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) HSIL 5) SCC

Случай 66. 74 years old



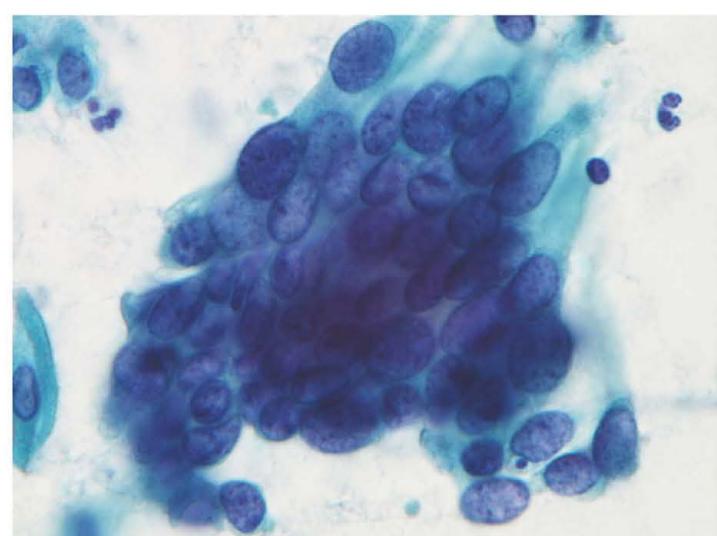
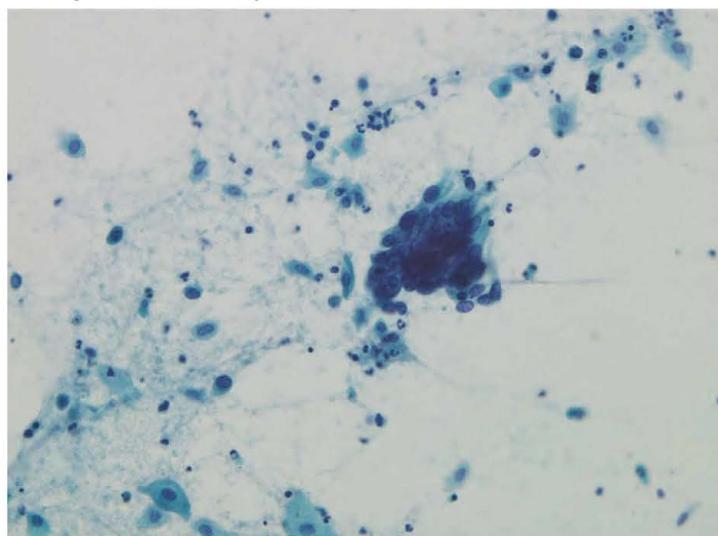
- 1) NILM 2) ASC-US 3) LSIL 4) AGC 5) Adenocarcinoma

Случай 67. 85 years old



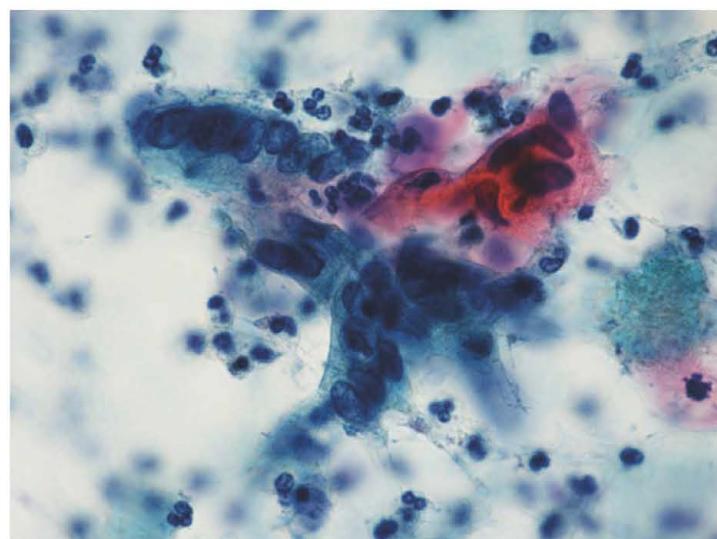
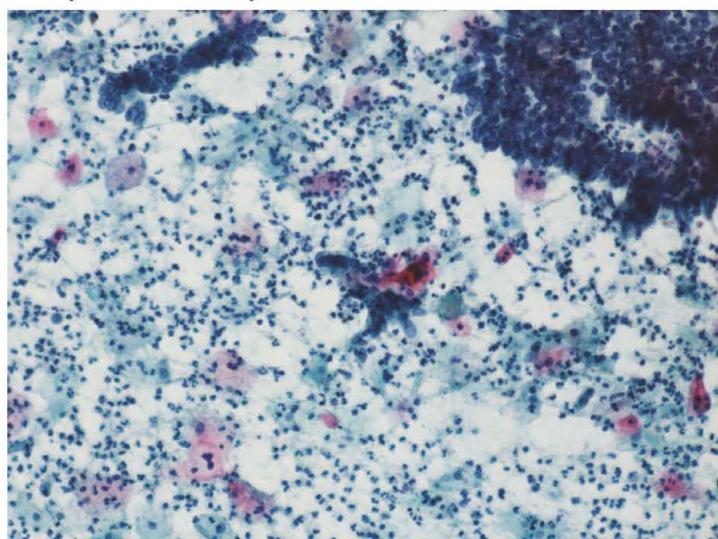
- 1) NILM 2) ASC-H 3) HSIL 4) SCC 5) Adenocarcinoma

Случай 68. 34 years old



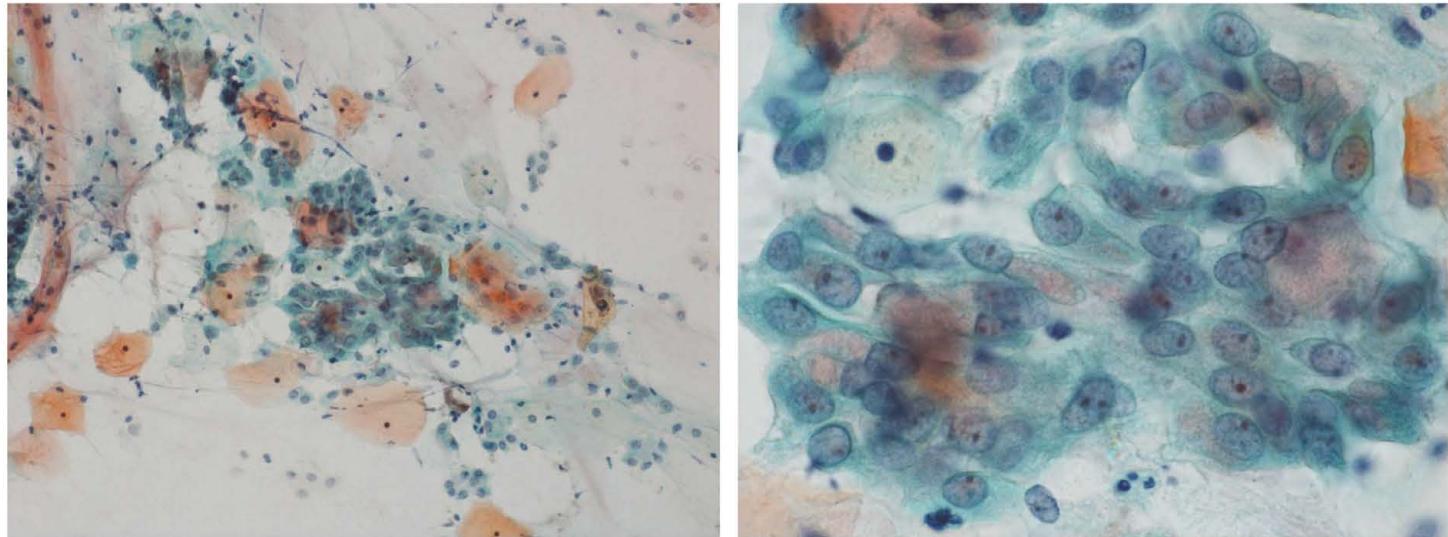
- 1) ASC-H 2) HSIL 3) SCC 4) AGC 5) Adenocarcinoma

Случай 69. 38 years old



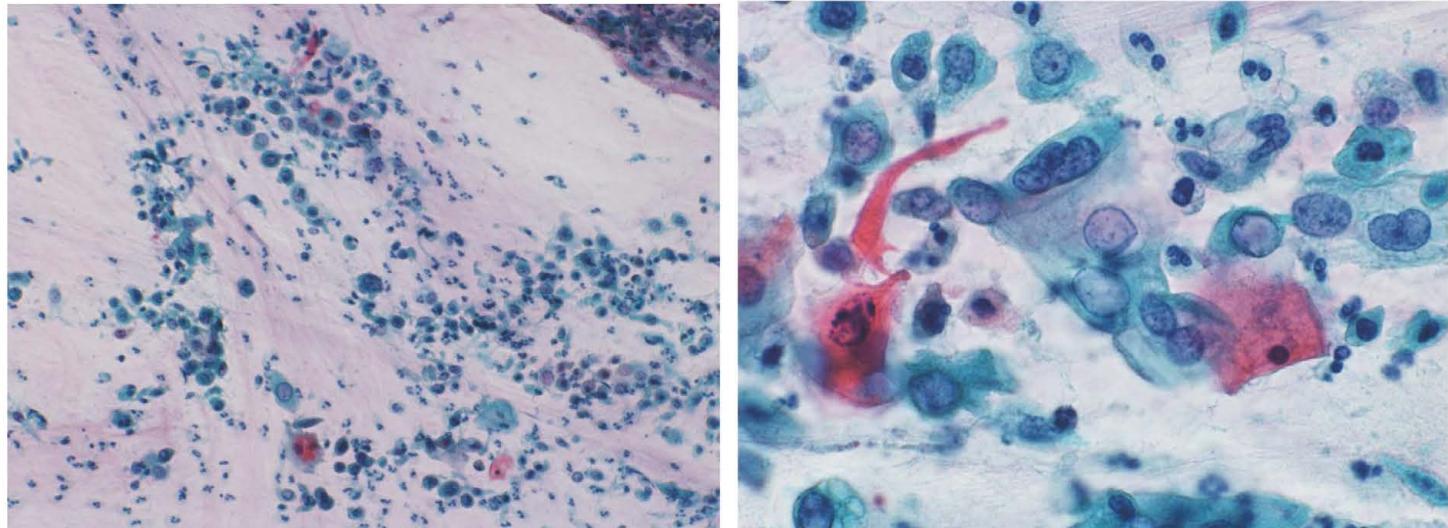
- 1) HSIL 2) SCC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 70. 68 years old



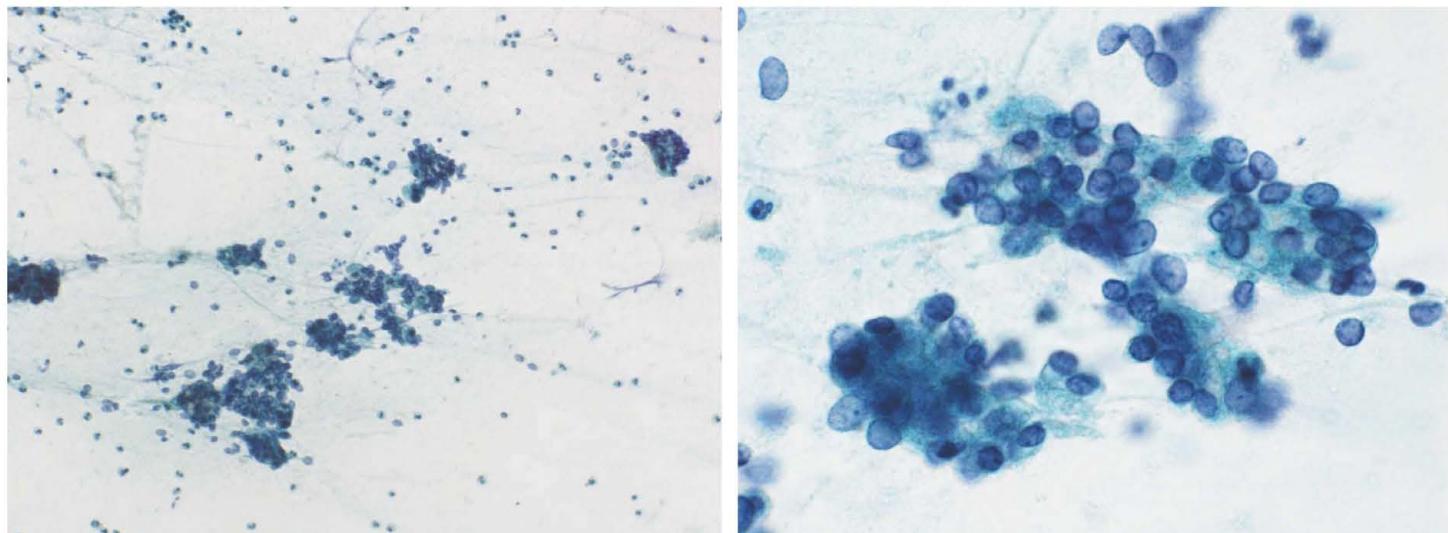
- 1) NILM 2) HSIL 3) SCC 4) AIS 5) Adenocarcinoma

Случай 71. 37 years old



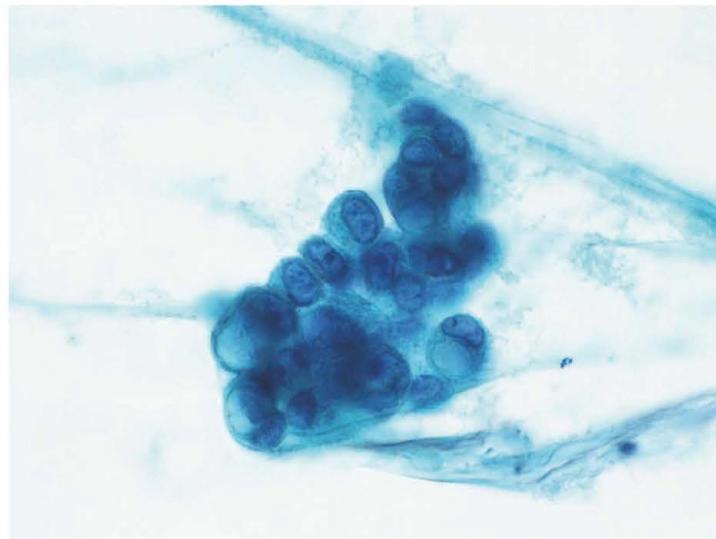
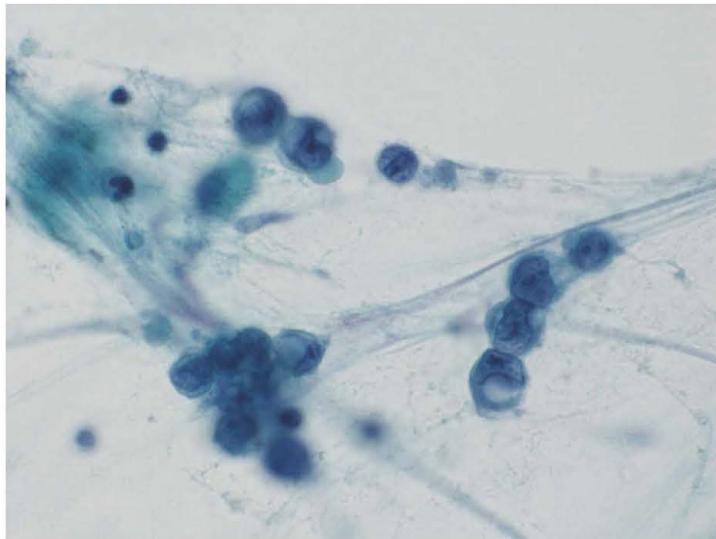
- 1) ASC-H 2) HSIL 3) SCC 4) AGC 5) Adenocarcinoma

Случай 72. 57 years old



- 1) HSIL 2) SCC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 73. 57 years old



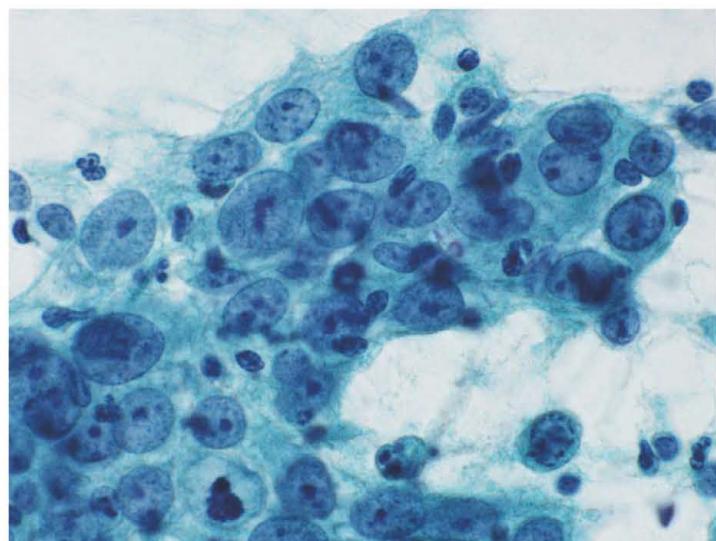
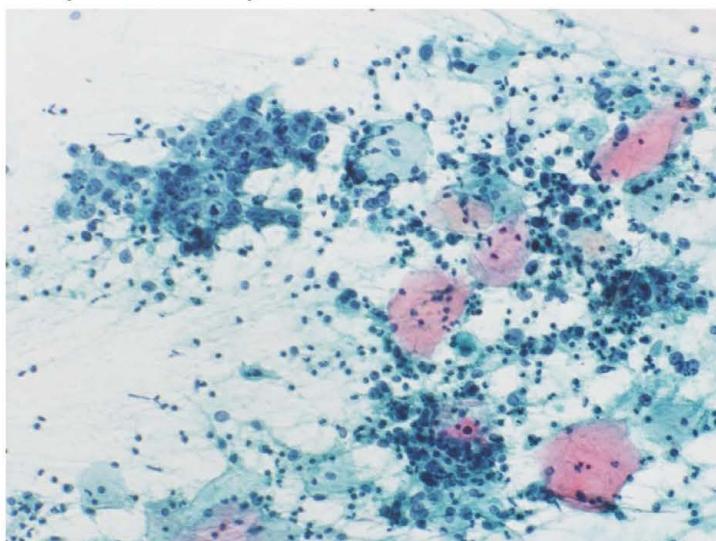
- 1) ASC-H 2) HSIL 3) SCC 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 74. 41 years old



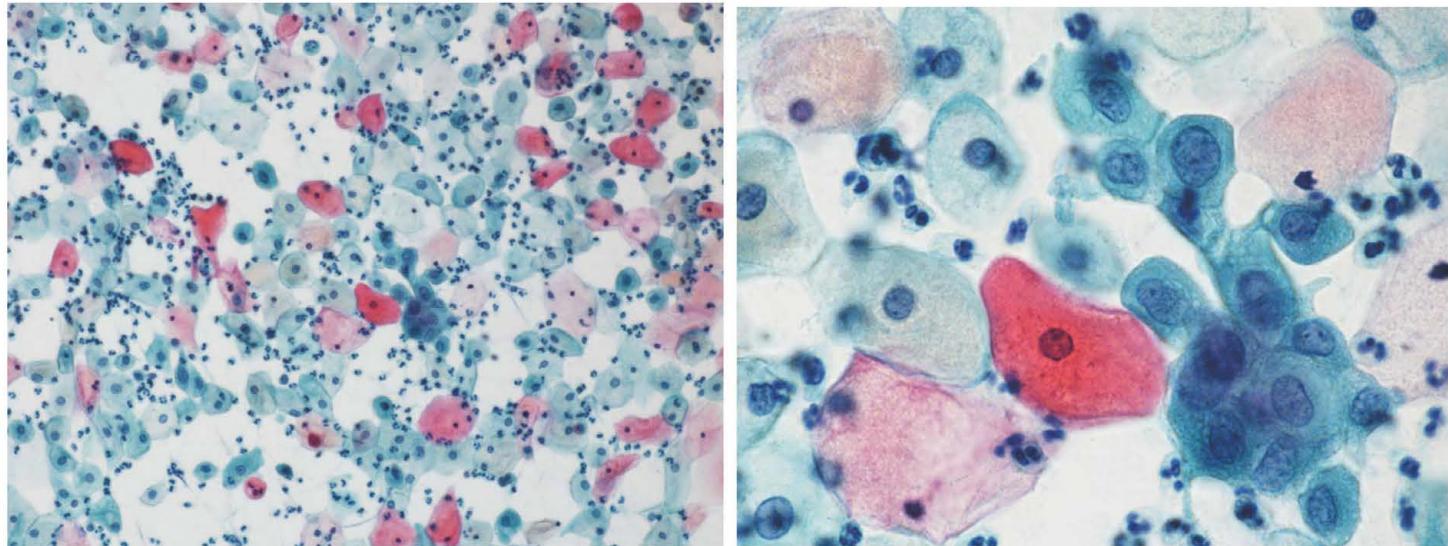
- 1) NILM 2) ASC-H 3) AGC 4) AIS 5) Adenocarcinoma

Случай 75. 80 years old



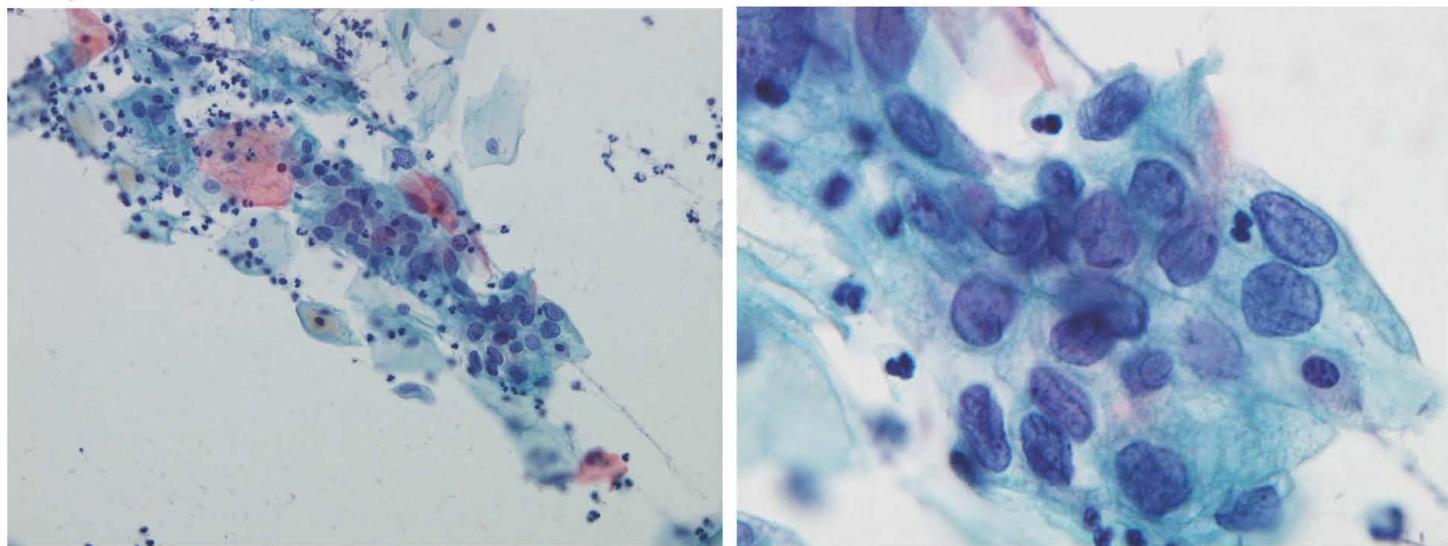
- 1) ASC-H 2) HSIL 3) SCC 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 76. 57 years old



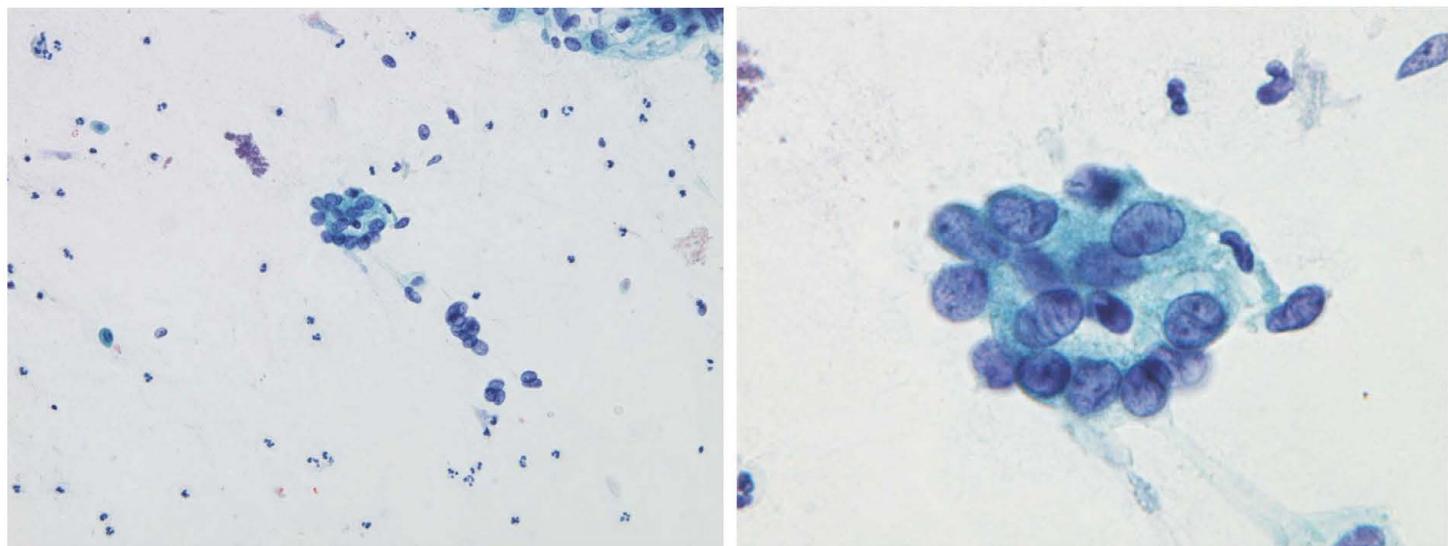
1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 77. 24 years old



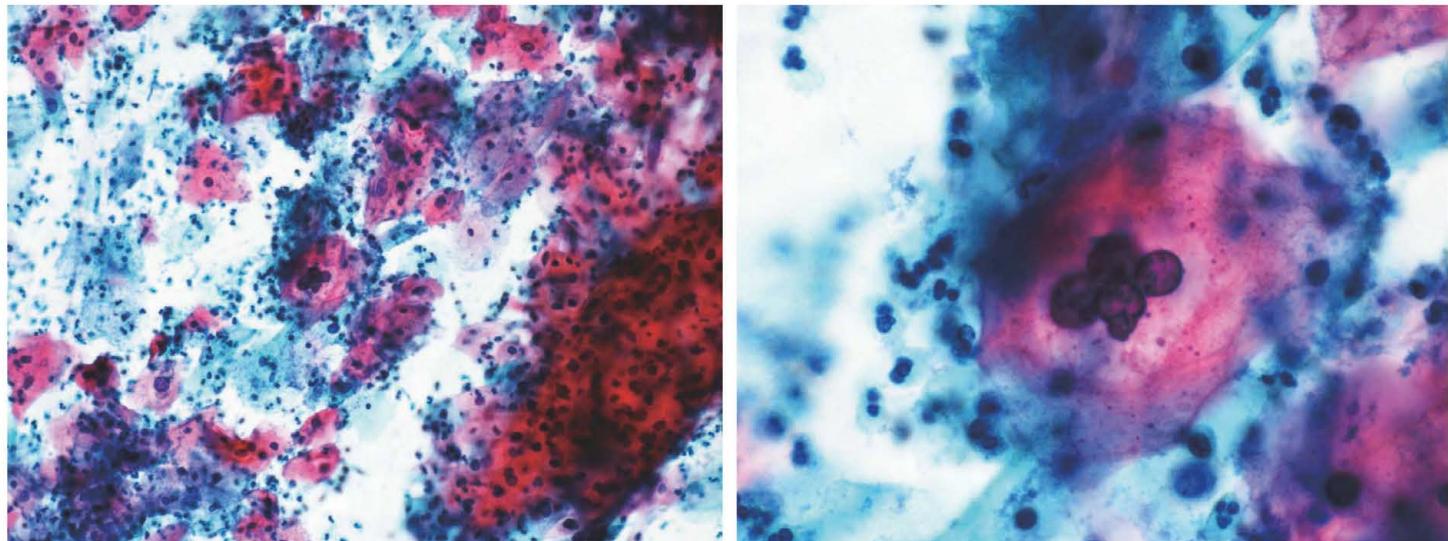
1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 78. 80 years old



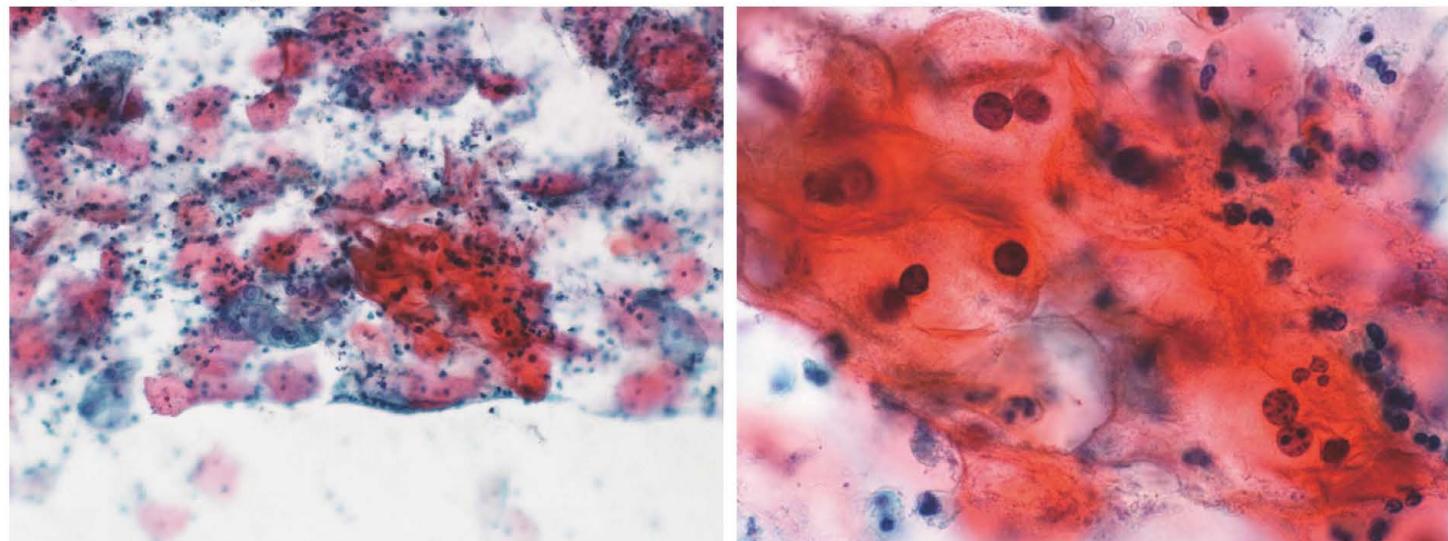
1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 79. 38 years old



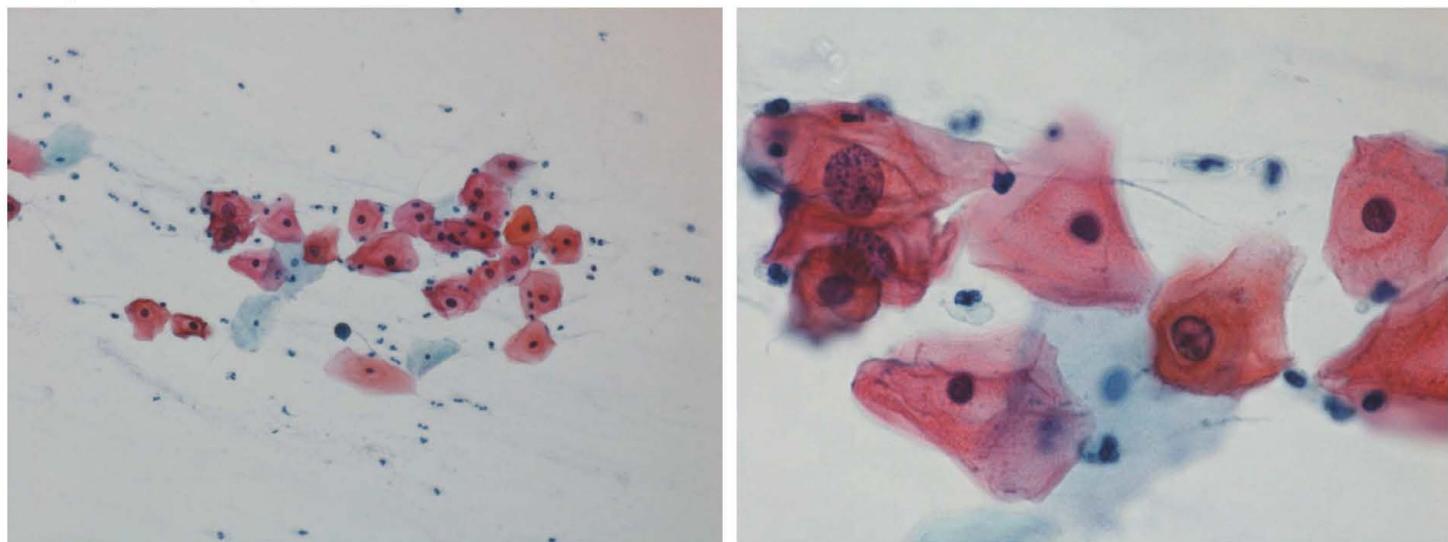
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 80. 23 years old



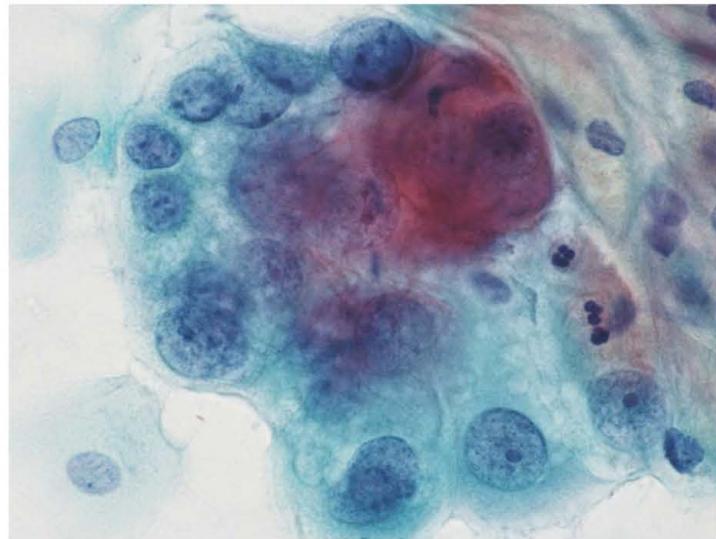
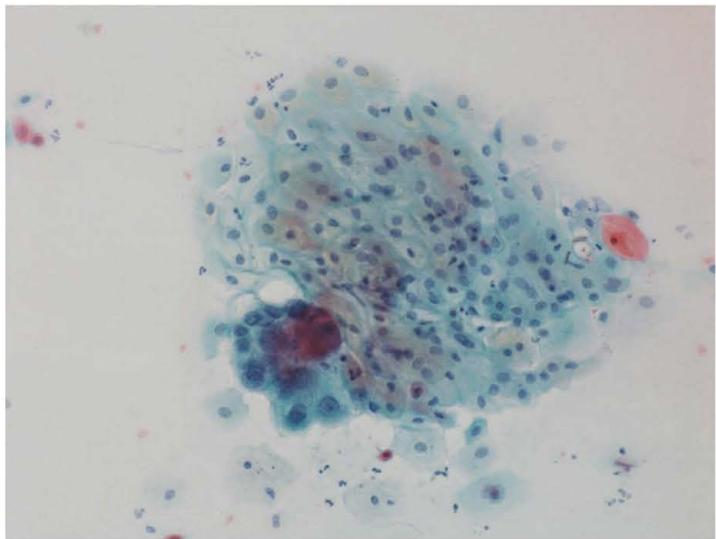
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 81. 80 years old



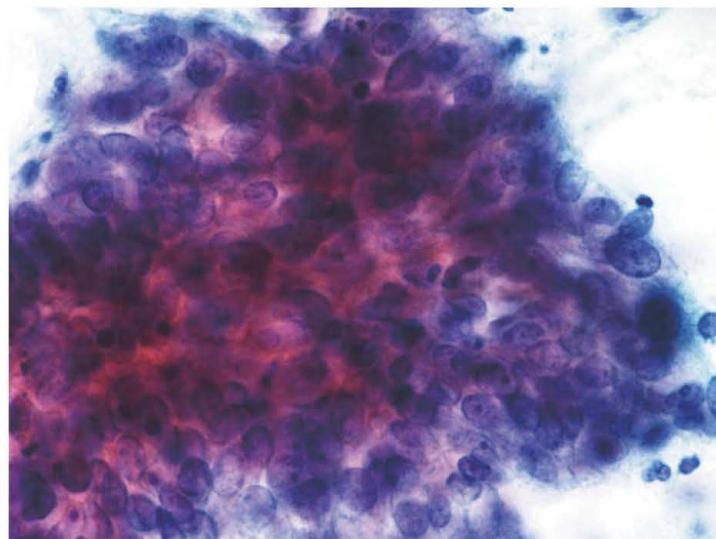
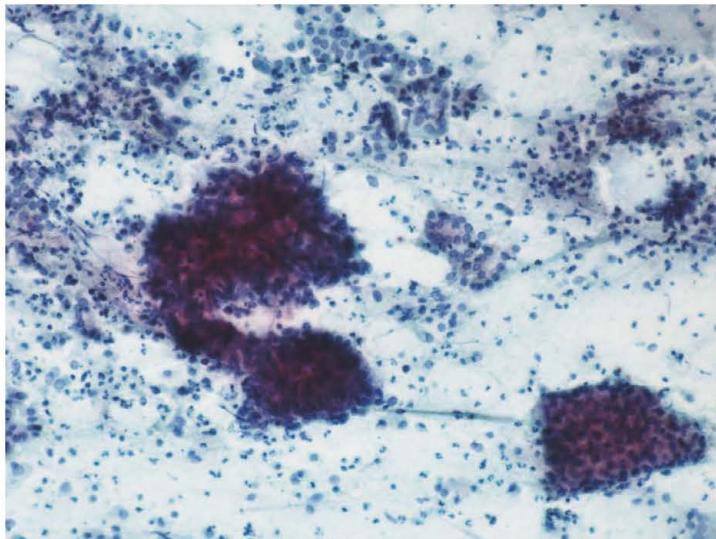
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) LSIL 5) HSIL

Случай 82. 43 years old



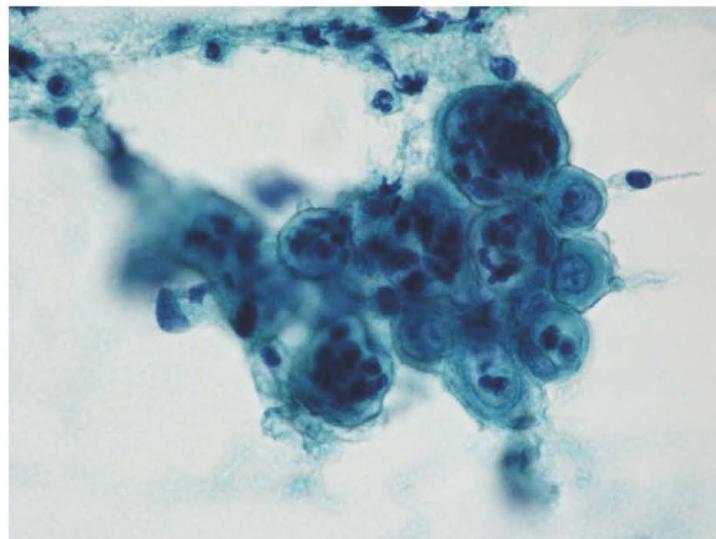
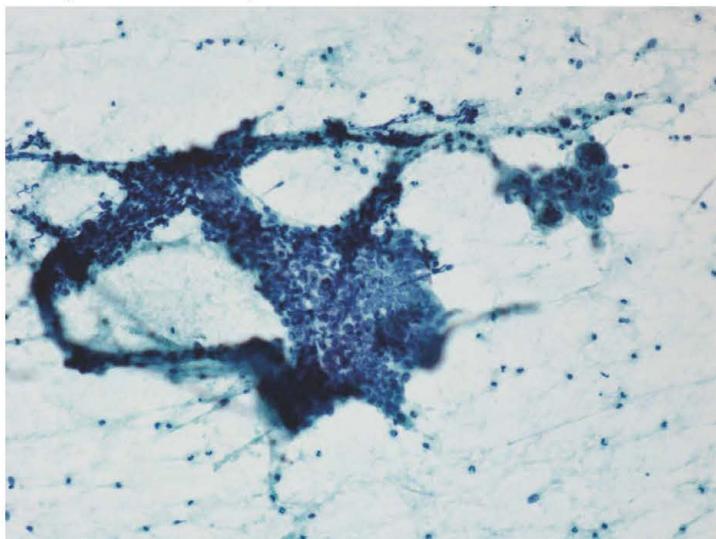
- 1) NILM 2) HSIL 3) AGC 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 83. 59 years old



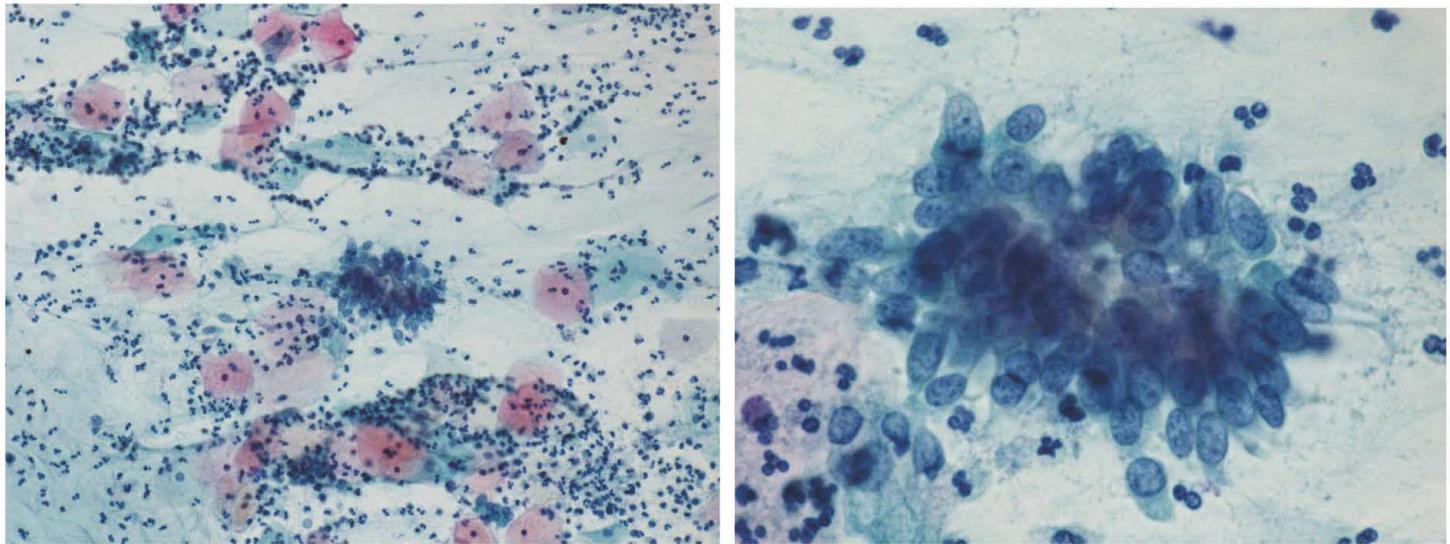
- 1) HSIL 2) SCC 3) AGC 4) AIS 5) Adenocarcinoma

Случай 84. 48 years old



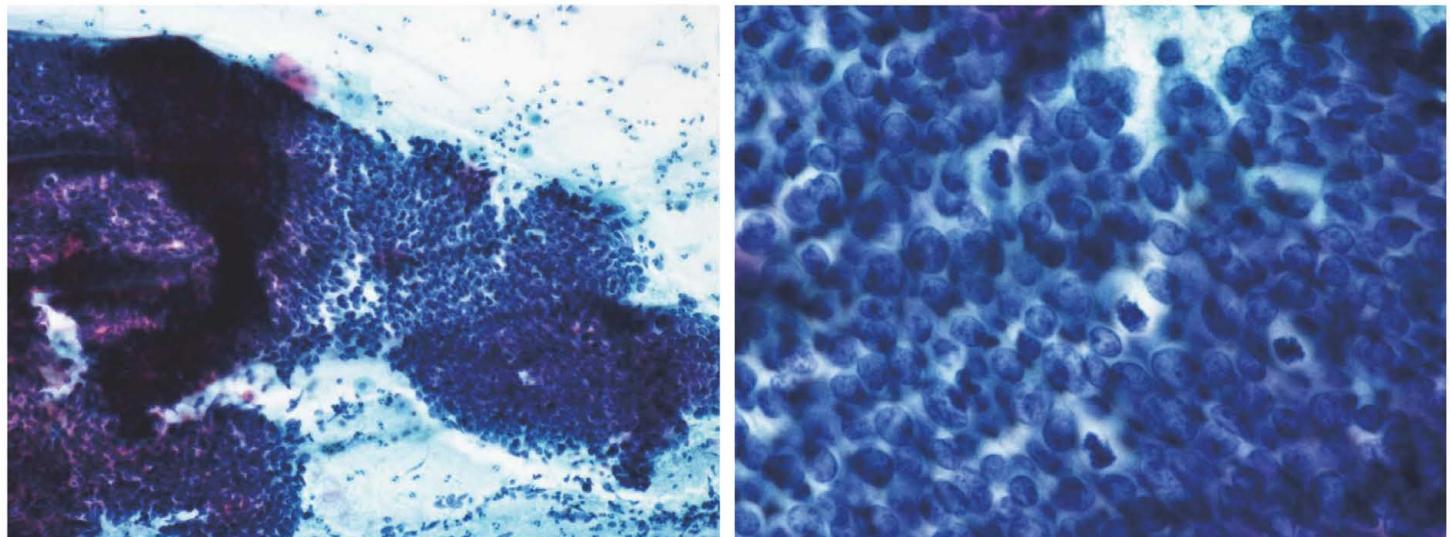
- 1) NILM 2) HSIL 3) SCC 4) AGC 5) Adenocarcinoma

Случай 85. 36 years old



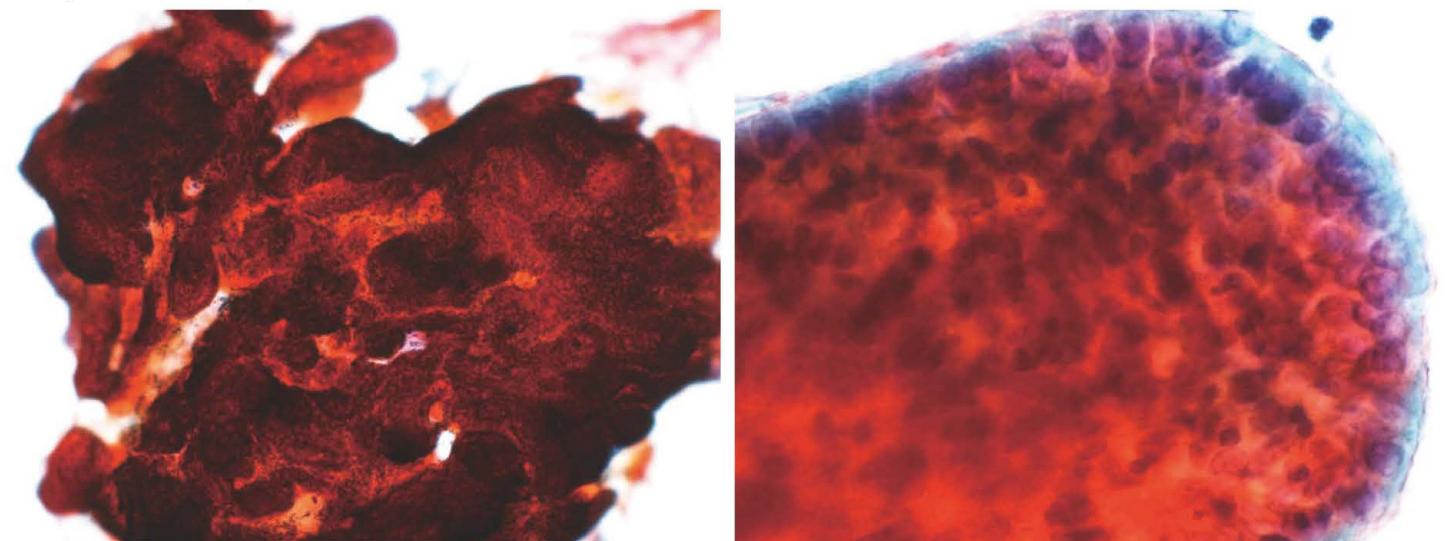
- 1) NILM 2) AGC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 86. 70 years old



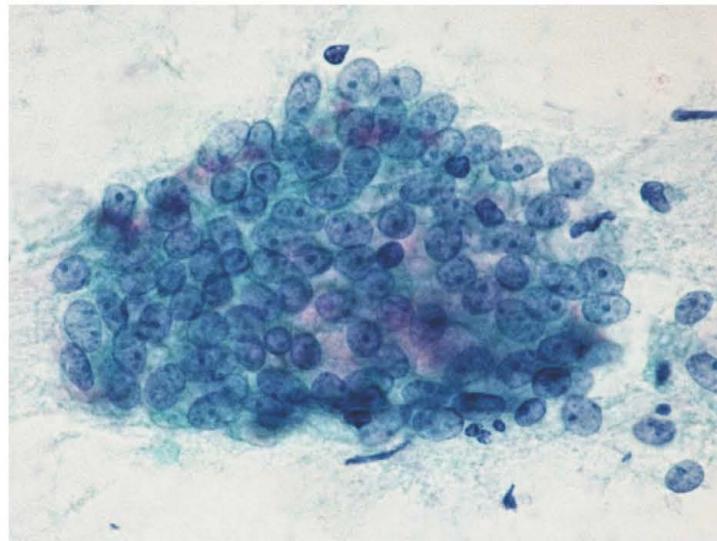
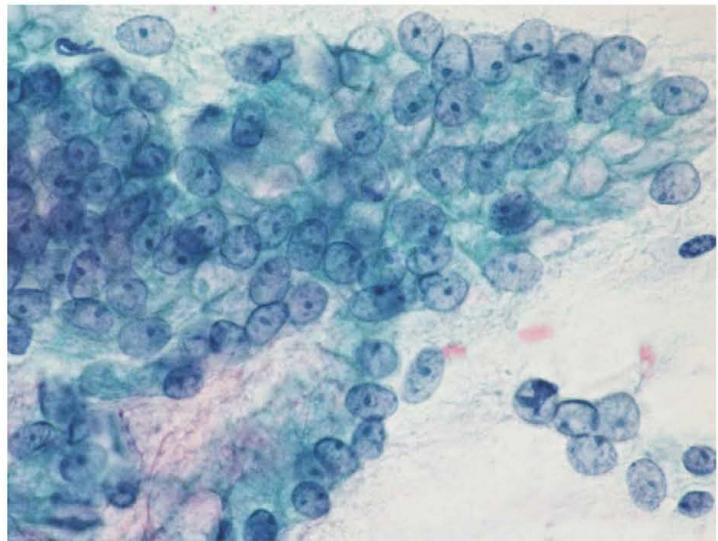
- 1) HSIL 2) SCC 3) AGC 4) AIS 5) Adenocarcinoma

Случай 87. 48 years old



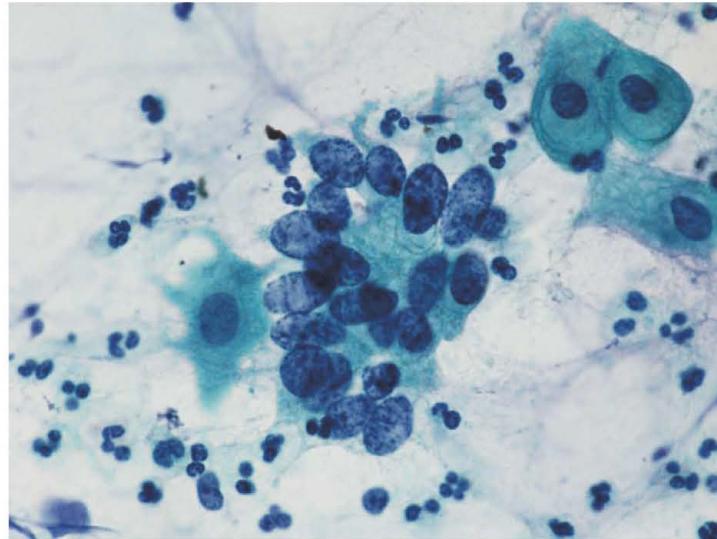
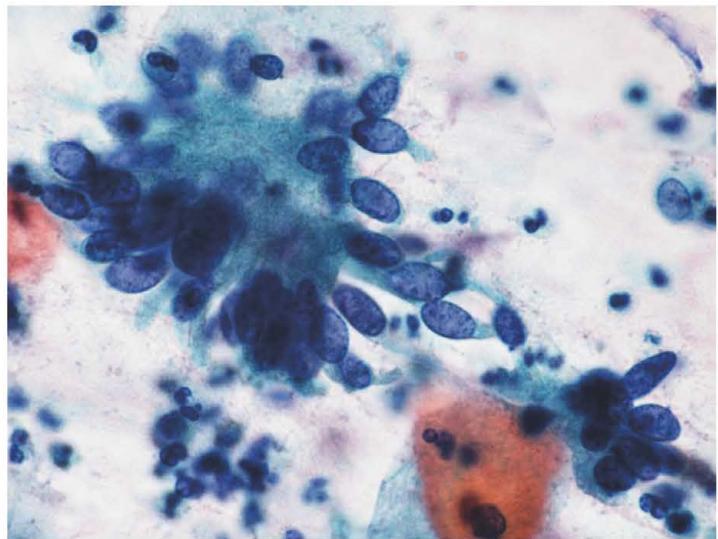
- 1) NILM 2) HSIL 3) SCC 4) AGC 5) Adenocarcinoma

Случай 88. 39 years old



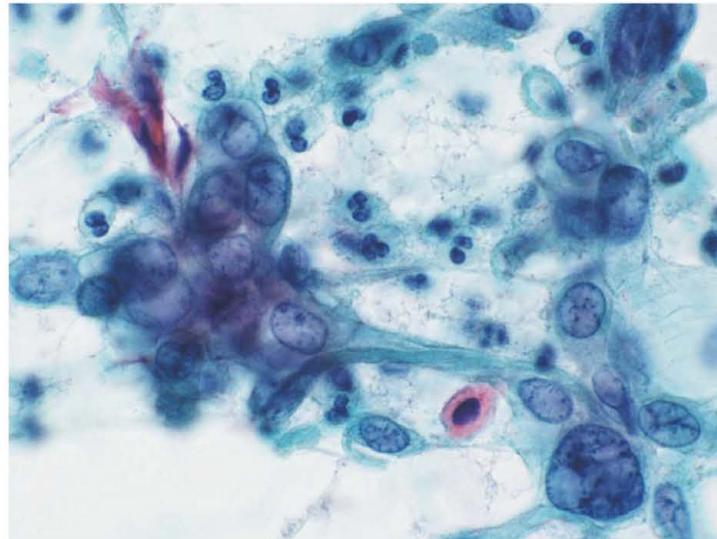
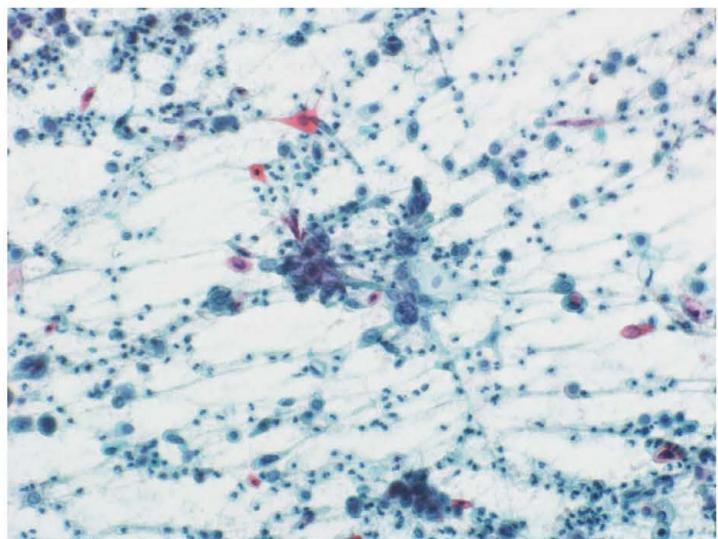
- 1) NILM 2) AGC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 89. 41 years old



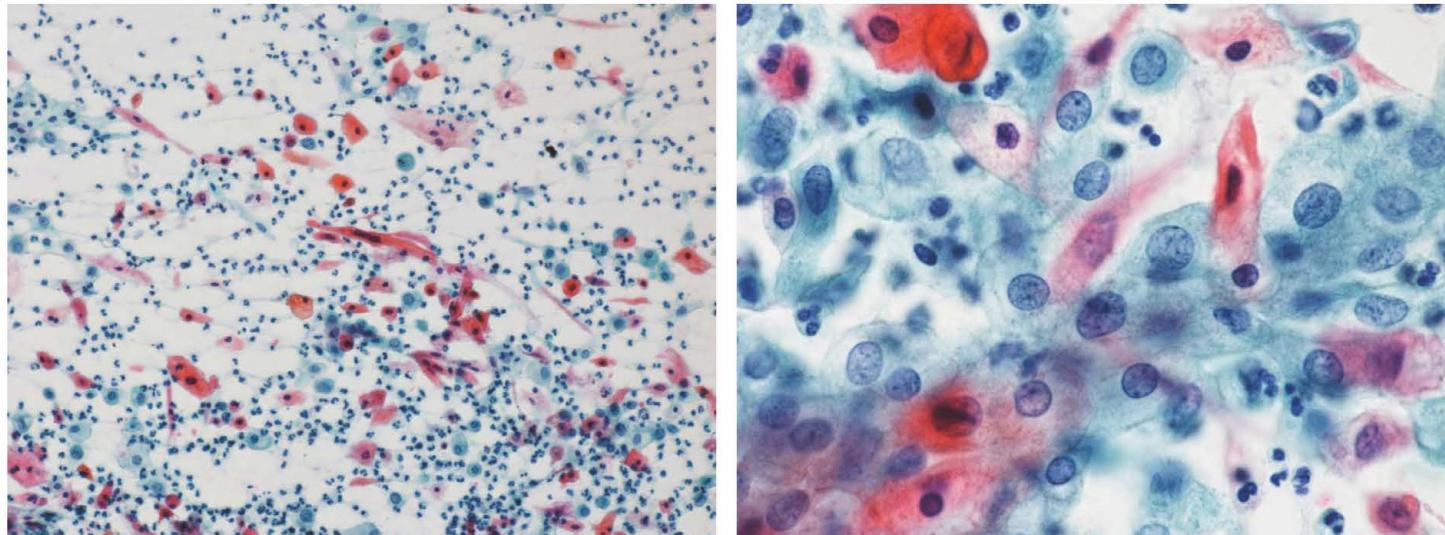
- 1) HSIL 2) SCC 3) AGC 4) AIS 5) Adenocarcinoma

Случай 90. 72 years old



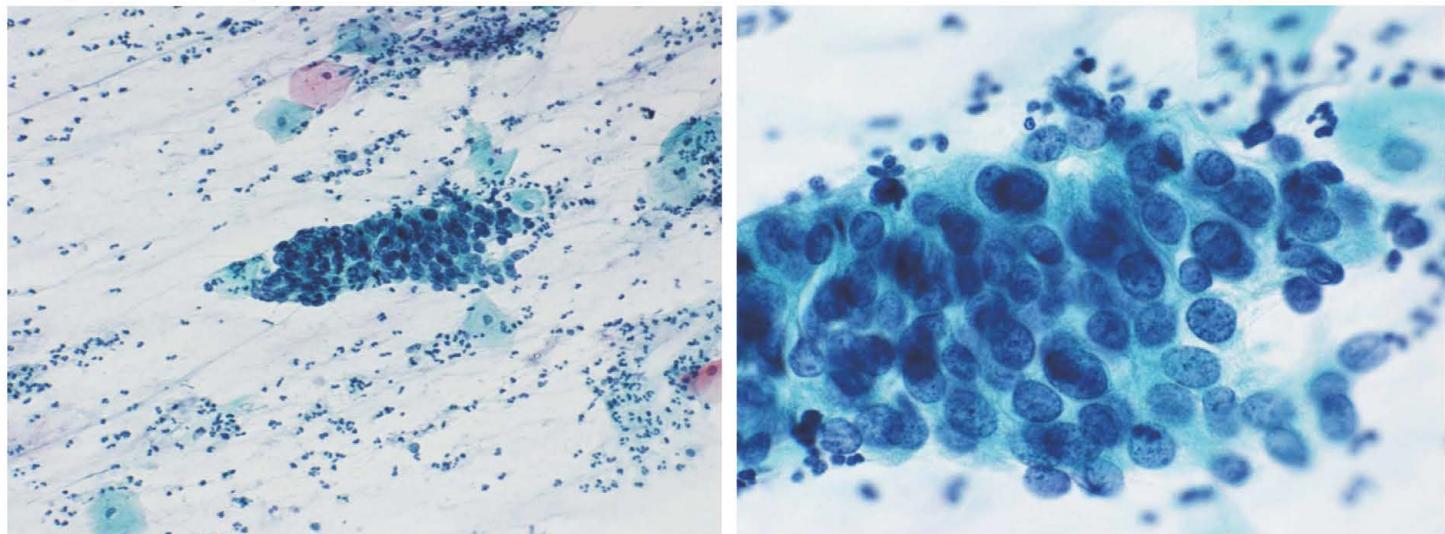
- 1) HSIL 2) SCC 3) AGC 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 91. 39 years old



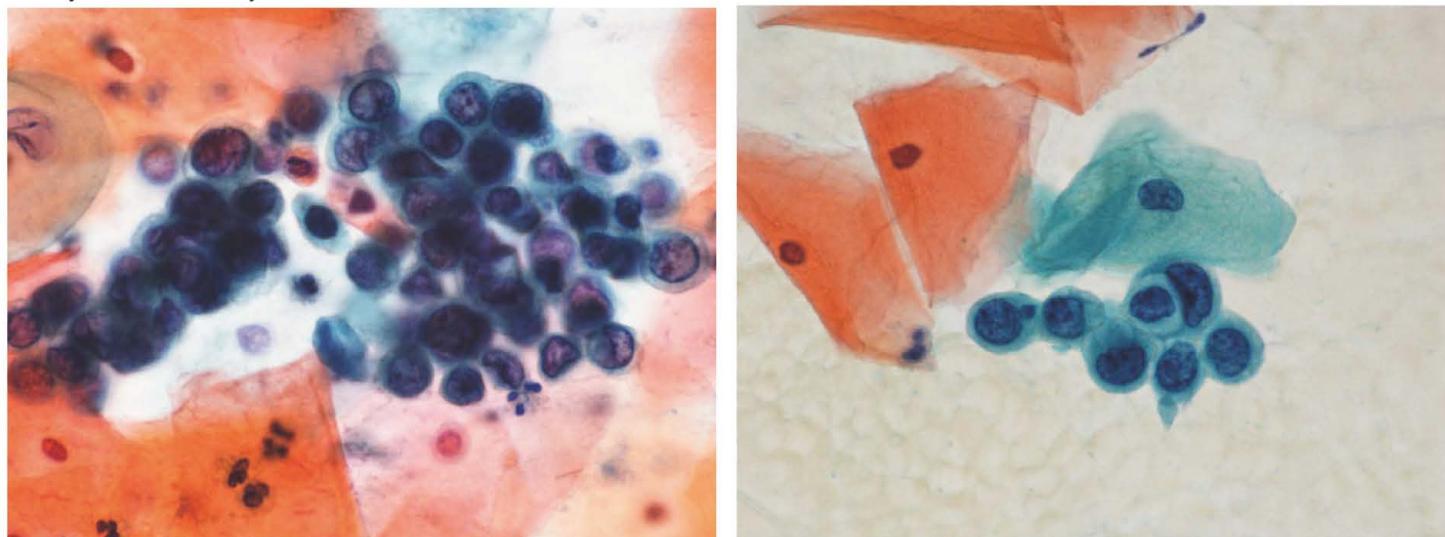
- 1) NILM 2) ASC-US 3) LSIL 4) HSIL 5) SCC

Случай 92. 41 years old



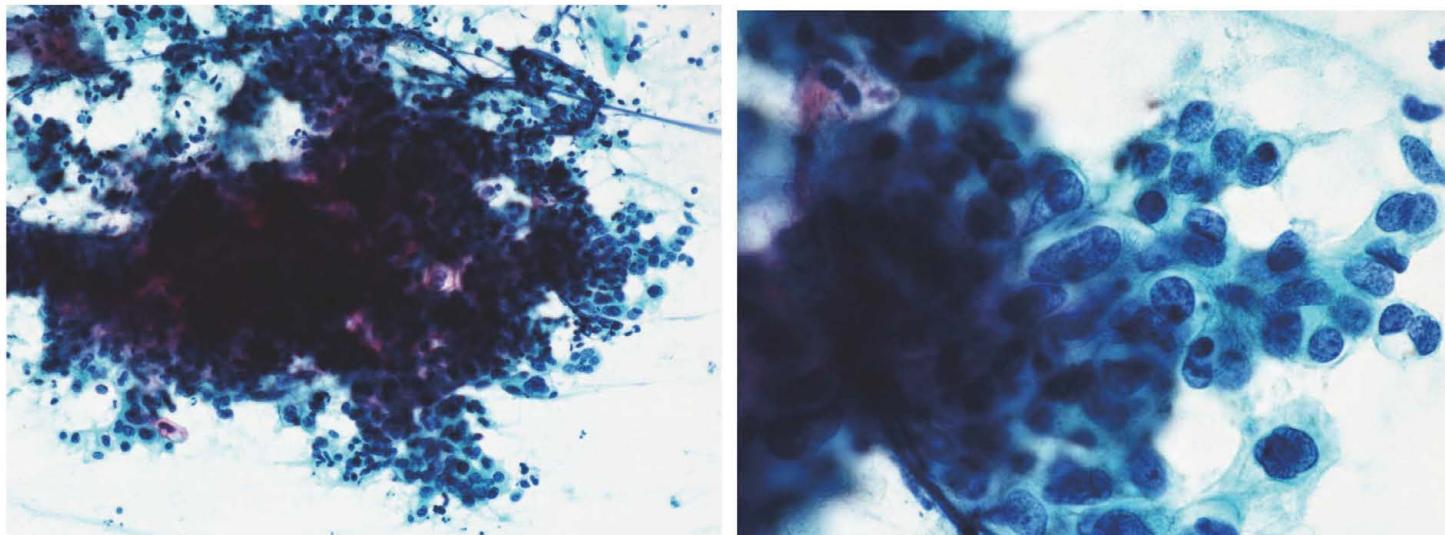
- 1) HSIL 2) SCC 3) AGC 4) AIS 5) Adenocarcinoma

Случай 93. 45 years old



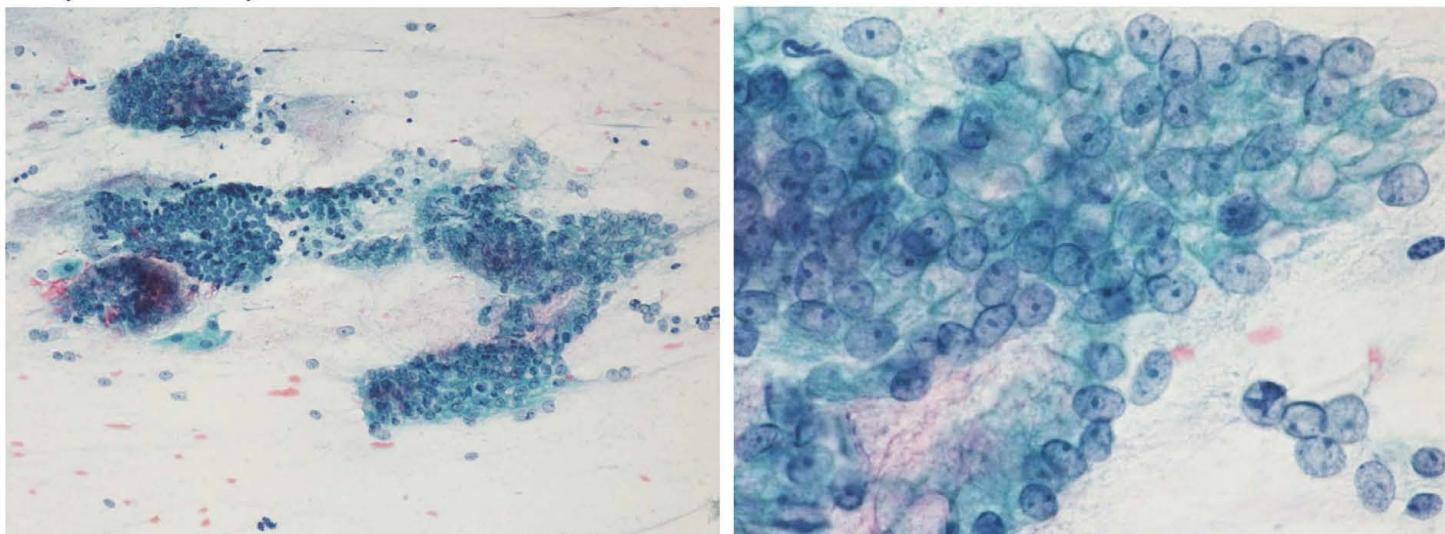
- 1) HSIL 2) SCC 3) AGC 4) AIS 5) Adenocarcinoma

Случай 94. 55 years old



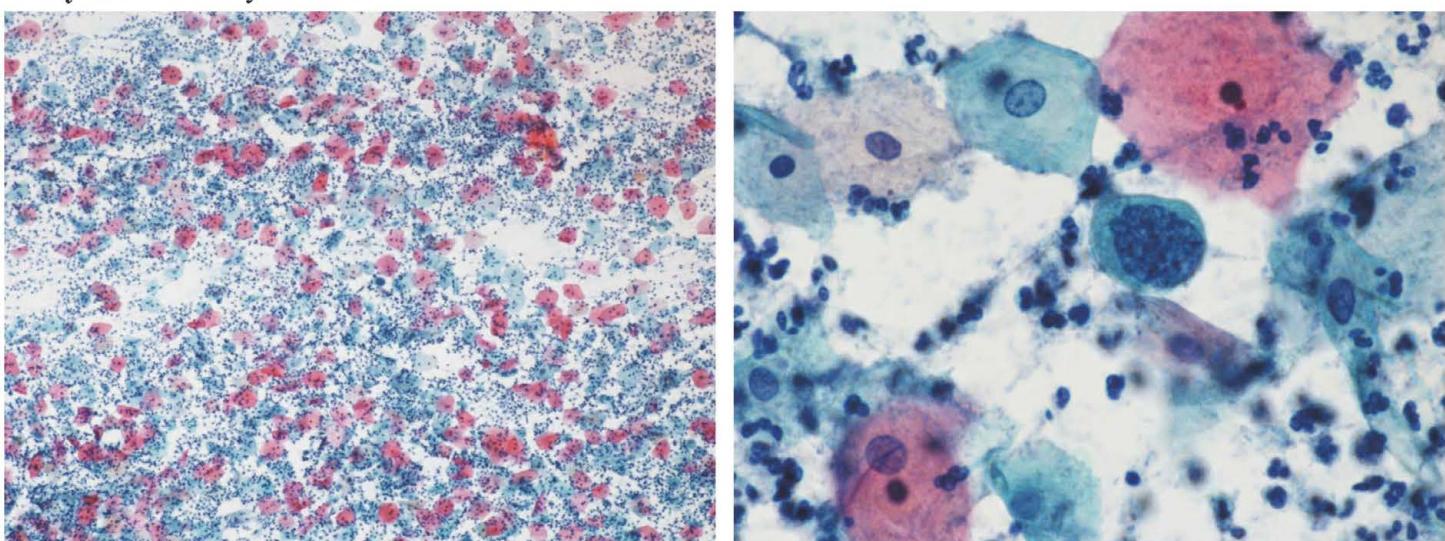
- 1) ASC-H 2) HSIL 3) SCC 4) AIS 5) Adenocarcinoma

Случай 95. 39 years old



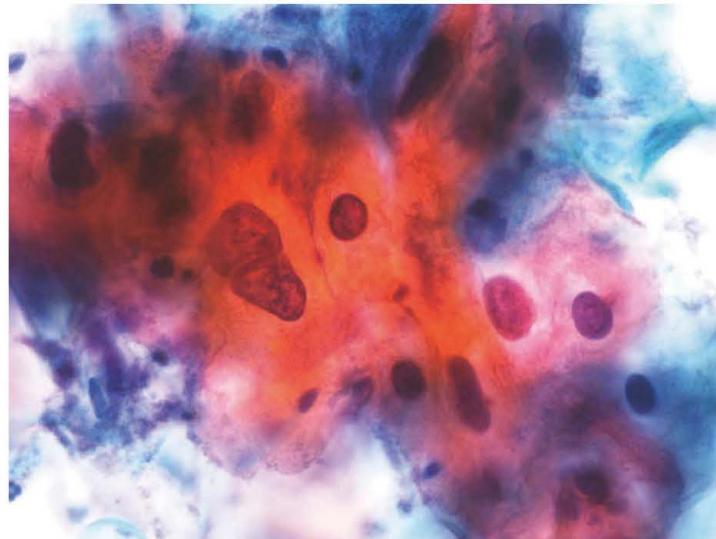
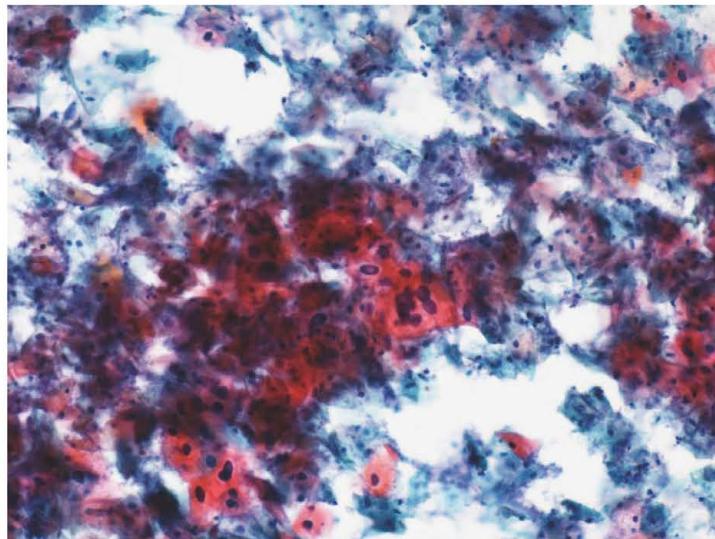
- 1) NILM 2) AGC 3) AIS 4) Adenocarcinoma 5) Other

Случай 96. 35 years old



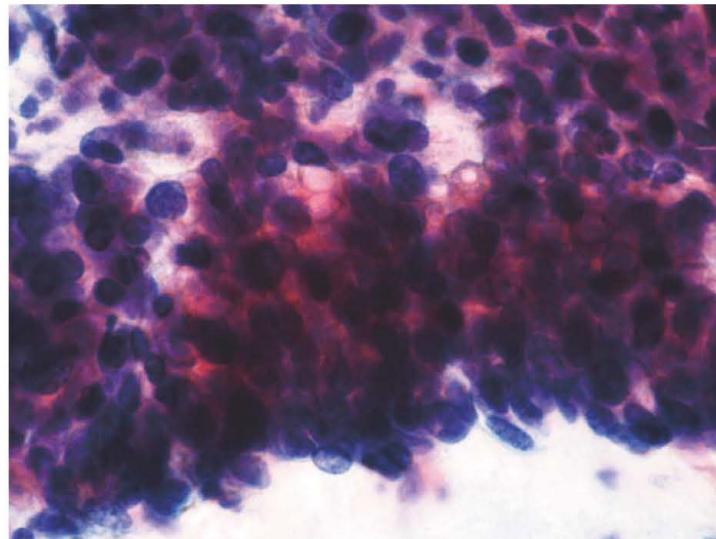
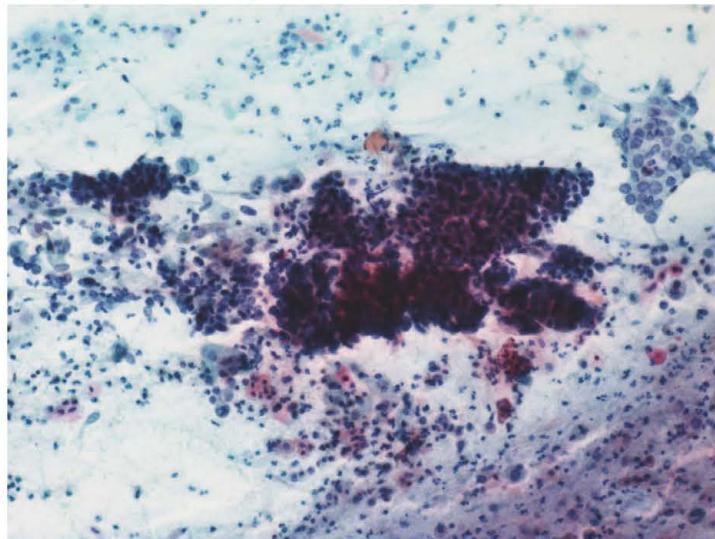
- 1) NILM 2) ASC-US 3) ASC-H 4) HSIL 5) SCC

Случай 97. 32 years old



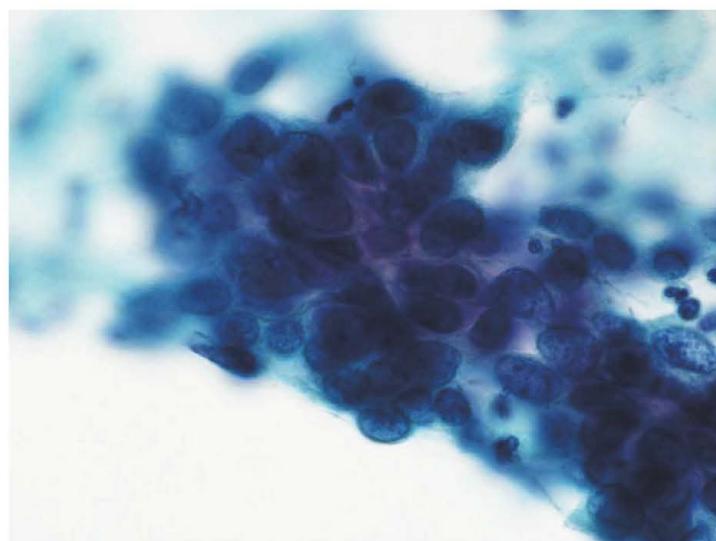
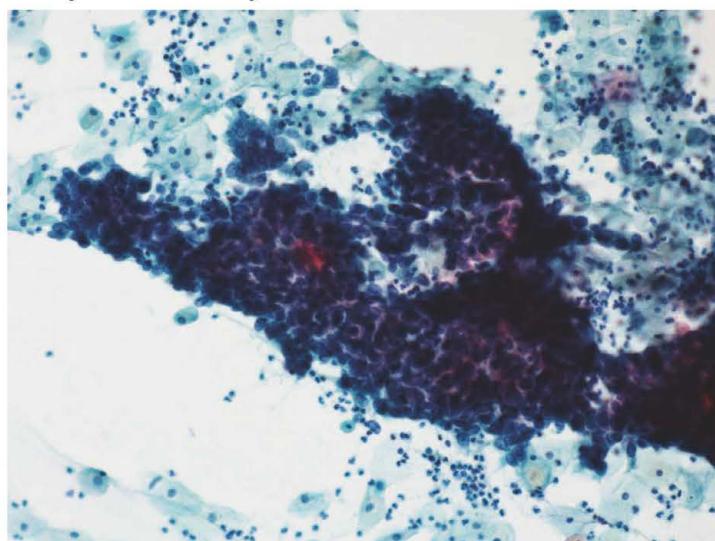
- 1) ASC-US 2) ASC-H 3) LSIL 4) HSIL 5) SCC

Случай 98. 52 years old



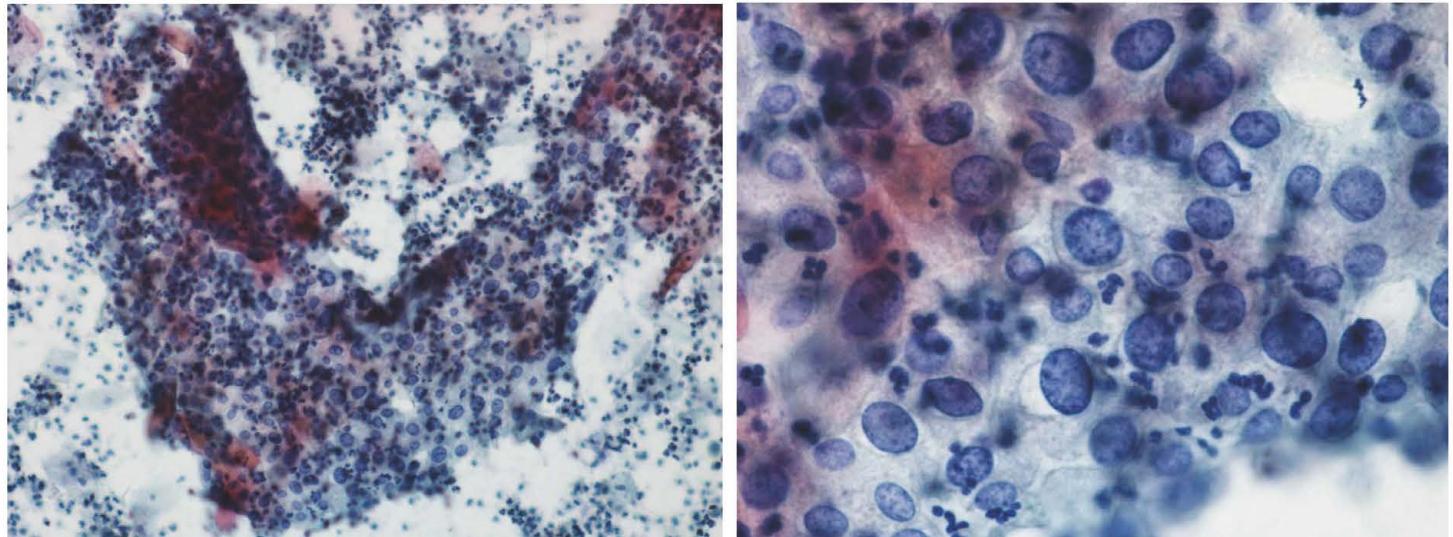
- 1) NILM 2) HSIL 3) SCC 4) AGC 5) Adenocarcinoma

Случай 99. 45 years old



- 1) NILM 2) ASC-H 3) HSIL 4) SCC 5) Adenocarcinoma

Случай 100. 31 years old



- 1) NILM 2) ASC-H 3) HSIL 4) SCC 5) Adenocarcinoma

Ответ и объяснение

Случай 1. NILM/ Репаративная клетка

Клетки располагаются пластами, напоминающими течение воды. Отмечается увеличение ядер с заметными эозинофильными ядрышками, но хроматин не гиперхромный.

Случай 2. NILM/ Трихомонадная инфекция

В фоне мазка выраженная нейтрофильная лейкоцитарная инфильтрация с наличием множества крошечных паразитов, трихомонад. Оранжевые и светлоzelеные клетки плоского эпителия имеют слегка увеличенные набухшие ядра. Эти клетки следует оценивать как эпителий без изменений (NILM с трихомониазом), хотя они выглядят как, при изменении эпителия неопределенного значения (ASC-US). Трихомониаз является инфекцией, передающейся половым путем (ИППП). Это очень распространенная инфекция, к счастью, она излечима. После лечения, при необходимости, следует рекомендовать повторное обследование.

Случай 3. NILM/ Гистиоциты

Характерные особенности гистиоцитов. Рассмотрите скопление маленьких круглых клеток с пенистой цитоплазмой и подковообразно изогнутыми ядрами

Случай 4. Другое/ Мелкоклеточный рак

На фоне некроза видны мелкие атипические круглые клетки. Клетки со скучной цитоплазмой, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, расположены в виде скоплений со слабыми межклеточными связями, иногда с расположением в виде «цепочек» и «упакованных ядер».

Случай 5. NILM/ Репаративные клетки после лучевой терапии

Регенеративные клетки, которые обнаруживаются после радиотерапии тяжелыми частицами при adenокарциноме шейки матки. Это клетки с набухшими ядрами, выраженным анизокариозом но без гиперхромии, скопления клеток располагаются в виде пластов.

Случай 6. NILM/ Грибковые инфекции

Чрезмерный рост грибков (*Candida*), на фоне нейтрофильных лейкоцитов, видны псевдогифы

Случай 7. NILM/ Ключевые клетки

Ключевые клетки, характеризуют бактериальный вагиноз (БВ). БВ - это инфекция влагалища, вызванная *Gardnerella vaginalis*, которая возникает при изменении нормального баланса бактерий. БВ обычно не вызывает никаких других проблем со здоровьем. Однако может создать проблему, особенно у беременных или при попытке забеременеть. Ключевые клетки - это плоские клетки влагалища, которые будучи покрыты бактериями, приобретают характерный зернистый рисунок.

Случай 8. NILM/ Актиномикозы

Актиномикоз возник у пациентки длительно носившей внутриматочное контрацептивное средство (ВМС). При остром воспалении в мазке присутствуют частички псевдофиламентного материала, часто с острым угловым разветвлением, в виде неравномерно распределенных нитей; на периферии могут содержать набухшие нити с клубками.

Случай 9. NILM/ Нормальные клетки эндометрия

Нормальные клетки эндометрия в фазе менструального отторжения. Несмотря на то, что их может быть трудно отличить от HSIL из-за высокого Я/Ц соотношения и гиперхромных ядер, бледная цитоплазма и эксцентрическое расположение ядер позволяет судить о них, как о железистых клетках. Обратите внимание на клиническую информацию о менструальном цикле.

Случай 10. ASC-US

Небольшое количество гиперкератотических клеток, имеющих вид «раковых жемчужин». Отсутствует фон, предполагающий злокачественность, такой как кровоизлияние, некроз и другие явно атипичные клетки.

Случай 11. HSIL/ CIN3/ CIS

Видны скопления овальных клеток на фоне слизи. Они похожи на «голые» ядра (высокое Я/Ц соотношение и скудная цитоплазма) с выраженной гиперхромией, утолщением контуров ядер, а набухший внешний вид ядер указывает на CIS.

Случай 12. HSIL/ CIN3 / CIS

Плотные клеточные скопления на чистом фоне. Ядерный хроматин с выраженной гиперхромией в сочетании с набухшим видом. Ядрышки незаметные.

Случай 13. LSIL/ CIN1/ легкая дисплазия

На чистом фоне видны поверхностные и промежуточные клетки с легкой ядерной атипиеи.

Случай 14. LSIL/ CIN1/ легкая дисплазия с койлоцитарной атипиеи

Поверхностные клетки с легкой ядерной атипиеи на чистом фоне. Также видны четкие околоядерные просветления, что свидетельствует о ВПЧ-инфекции.

Случай 15. LSIL/ CIN1/ легкая дисплазия

Поверхностные клетки с легкой ядерной атипиеи. Дифференциальный диагноз включает LSIL и ASC-US.

Случай 16. HSIL/ CIN2 to 3/ умеренная и тяжелая дисплазия

Атипия промежуточных и, парабазальных клеток, иногда встречаются двуядерные клетки.

Случай 17. HSIL/ CIN2/ умеренная дисплазия

Обнаружены промежуточные клетки с атипиеи ядер. Также видны четко очерченные просветления вокруг ядер, что свидетельствует о наличии ВПЧ-инфекций.

Случай 18. HSIL/ CIN3/ тяжелая дисплазия

Парабазальные клетки с выраженной ядерной атипиеи.

Случай 19. HSIL/ CIN3 / тяжелая дисплазия

Небольшие скопления клеток, в цитоплазме которых поглощенные нейтрофильные лейкоциты. Несмотря на то, что может быть необходима дифференцировка от эндометриальных клеток, они могут быть оценены как плоские клетки из-за центрально расположенных ядер и плотной светло-зеленой цитоплазмы. Клетки демонстрируют увеличенное, неправильной формы гиперхромное ядро, что указывает на тяжелую дисплазию.

Случай 20. SCC/ ПР (без ороговения)

Клеточные скопления с выраженной гиперхромией ядер видны на некротическом фоне. Скопления клеток имеют высокую клеточность и набухшие ядра с заметными ядрышками.

Случай 21. SCC/ ПР (без ороговения)

На некротическом фоне наблюдаются комплексы атипических клеток с нагромождением ядер. Ядра заметно гиперхромны, с утолщенным контуром и увеличенными эозинофильными ядрышками. Из-за характерных особенностей, таких как зеленовато окрашенная полигональная цитоплазма и центрально расположенное ядро, этот случай может быть диагностирован как плоскоклеточный рак.

Случай 22. SCC/ ПР (ороговевающий тип)

На некротическом фоне содержится множество атипических клеток. Это преимущественно мелкие клетки, с включением причудливых, веретенообразных или в виде головастиков, клеток.

Случай 23. SCC/ ПР (ороговевающий тип)

На некротическом фоне появляется значительное количество атипических клеток. Клетки оранжефильные вытянутые нитевидные клетки и светло-зеленые атипические клетки с выраженным анизокариозом.

Случай 24. AGC-FN, предположительно новообразование / подозревается AIS

На чистом фоне скопления железистых клеток с неравномерным нагромождением ядер. Ядра выходят за пределы цитоплазмы, отмечается выраженный гиперхроматоз и набухший внешний вид. Хотя AIS подозревается, нельзя делать однозначный вывод, надо в этом случае указать как атипия железистого эпителия (AGC), предположительно опухоль.

Случай 25. AIS

На чистом фоне скопления атипических железистых клеток с нагромождением гиперхромных набухших ядер. Клеточные скопления имеет вид «пера» и оцениваются как AIS (аденокарцинома *in situ*)

Случай 26. Аденокарцинома, шейка матки (низкодифференцирована)

На геморрагическом фоне скопления атипических клеток с явно набухшими ядрами с укрупненными эозинофильными ядрышками. Их вакуолизированная цитоплазма свидетельствует о железистом происхождении.

Случай 27. Аденокарцинома/ аденокарцинома шейка матки (высокодифференцированная)

Скопления атипических клеток, с нагромождением гиперхромных ядер. Ядра расположены частоколом среди слизи, окрашенной в красновато-пурпурный цвет.

Случай 28. Аденокарцинома, эндометрия

На геморрагическом фоне видны небольшие скопления железистых клеток со слегка набухшими ядрами. В цитоплазме имеются поглощенные нейтрофилы и заметны выступающие за пределы цитоплазмы ядра.

Случай 29. Аденокарцинома, эндометрия

Случай карциномы эндометрия, обнаруженный у женщины в постменопаузе с аномальным кровотечением. Небольшие скопления из мелких атипических клеток с просветами на геморрагическом фоне. Видны гиперхромные ядра и высокое Я/Ц соотношение.

Случай 30. Аденокарцинома, извне матки (яичников)

Комплексы клеток, обнаруженные в мазке из шейки матки у пациентки с подозрением на карциному эндометрия. Видны вакуолизированные цитоплазмы и увеличенные ядра с заметными ядрышками, вырождающимися в вакуоли. Ядра увеличены и ядрышки также увеличены. В центре комплекса находятся псаммомные тела. Гистологическое исследование выявило первичную серозную аденокарциному яичника.

Случай 31. Аденокарцинома, извне матки (яичников)

У пациентки с клиническим подозрением на опухоль яичника в мазке из шейки матки обнаружены комплексы клеток. Они наблюдаются на атрофическом фоне и состоят из клеток с выраженной атипиею с перекрывающимися увеличенными ядрами. При гистологическом исследовании резецированного яичника выявлена первичная серозная карцинома

Случай 32. ASC-US

На чистом фоне видны клетки со слегка набухшими, неправильной формы ядрами. Был поставлен диагноз ASC-US, а не LSIL, так как ядерная атипия незначительна.

Случай 33. NILM

Метапластические плоские клетки с легкой атипиею, которые диагностируются как ASC-US, а не LSIL.

Случай 34. ASC-US

Случай ASC-US. На чистом фоне обнаруживаются клетки со слегка набухшими ядрами, но уровень ядерной атипии недостаточен для диагностики как LSIL.

Случай 35. ASC-H

Случай ASC-H. Клетки с высоким Я/Ц соотношением, но нет гиперхромии.

Случай 36. ASC-H

Случай ASC-H. Это клетка, демонстрирующая ядерную конденсацию и высокое Я/Ц соотношение, однако нет неправильной формы ядра и гиперхромии. Повторное обследование рекомендуется после лечения эстрогеном, поскольку такие изменения возможны вследствие воспаления или атрофии (старения).

Случай 37. NILM/ Клетки инфицированные вирусом герпеса

Случай герпесной инфекции

Случай 38. AGC-NOS

На чистом фоне обнаруживаются группы железистых клеток, демонстрирующих легкое ядерное нагромождение. Они кажутся нормальными клетками, но такой вывод делать нельзя.

Случай 39. Аденокарцинома, вне матки (толстой кишки)

Раковые клетки в мазке из шейки матки могут обнаруживаться у пациенток с колоректальным раком. На некротическом фоне видны крупные высокие столбчатые клетки с расположением ядер в виде палисада

Случай 40. HSIL/ CIN3/ тяжелая дисплазия и Трихомонады

Случай HSIL, воспалительный фон, вокруг многочисленные трихомонады

Случай 41. NILM/ Нормальные эндоцервикальные призматические клетки

Видны группы нормальных эндоцервикальных клеток с высокой столбчатой цитоплазмой. Нет ни нарушения созревания клеток, ни аномального ядерного расположения.

Случай 42. NILM/ Нормальные эндоцервикальные призматические клетки

Плоские клетки и скопления столбчатых железистых клеток. Ядерной атипии нет, Отдельные клетки с ресничками.

Случай 43. Аденокарцинома/ Аденокарцинома с минимальными изменениями

Комплексы атипических клеток, с папиллярными структурами и нагромождением ядер. Ядра заметно неправильной формы, с утолщением контуров и увеличенными ядрышками. Цитоплазма содержит желтоватый муцин.

Случай 44. Другие/ Злокачественная лимфома

На геморрагическом фоне видны незрелые лимфоциты с ядерной атипией. Единичные зрелые лимфоциты..

Случай 45. NILM/ Фолликулярный цервицит

Зрелые и незрелые лимфоциты видны на атрофичном фоне. Нет ни атипии, ни гиперхромных ядер.

Случай 46. Аденокарцинома, шейки матки

Комплексы атипических клеток с нагромождением гиперхромных ядер. Расположение ядер палисадом позволяет предположить железистые клетки.

Случай 47. HSIL/ CIN3/ тяжелая дисплазия

Расположение парабазальных клеток с выраженной ядерной атипией на чистом фоне указывает на HSIL. Включения в цитоплазмы идентичных клеток (каннибализм) часто встречается при HSIL.

Случай 48. SCC или HSIL/ микроинвазивный плоскоклеточный рак

Парабазальные клетки с выраженной ядерной атипией на чистом фоне. Причудливая клетка с плотным ядерным хроматином, указывает на микроинвазивный плоскоклеточный рак.

Случай 49. Другое/ Злокачественная меланома (влагалища)

В цитологии шейки матки обнаружен случай злокачественной меланомы влагалища. Гранулы меланина обнаруживаются в опухолевых клетках, проявляющих тяжелую ядерную атипию.

Случай 50. Аденокарцинома, эндометрия

В мазке из шейки матки на геморрагическом фоне наблюдаются стратифицированные клеточные комплексы, клетки с эксцентричными ядрами, с выраженной атипиею и с наличием полости указывает на рак эндометрия. Необходимы дальнейшие исследования шейки матки и эндометрия.

Случай 51. NILM

На чистом фоне видны скопления клеток с компактными ядрами. Ядра маленькие и не атипичные. Клетки получены из цервикального эпителия с атрофическими изменениями, которые трудно отличить от ASC-H. Необходимо рекомендовать повторное обследование после лечения эстрогеном.

Случай 52. NILM

На чистом фоне появляются разрозненные или в виде скоплений клетки, подобные «голым» ядрам. Клетки, демонстрируют такие же ядерные особенности, как и другие клетки, что указывает на такое же происхождение. Их необходимо дифференцировать от HSIL (CIS) и мелкоклеточного рака по клеточной структуре и ядерным признакам.

Случай 53. ASC-US

На воспалительном фоне видны многоядерные плоские клетки. Хотя многоядерные клетки иногда встречаются в нормальном мазке, их ядра немного неправильной формы. Потребуется повторное обследование после противовоспалительного лечения.

Случай 54. NILM

NILM На воспалительном фоне видны нормальные плоские клетки. Также наблюдаются трихомонадо-подобные структуры, но в них отсутствуют ядра и эозинофильные гранулы. Цитоплазма клеток с кариолизисом, иногда сходна с трихомонадой, что требует проведения дифференциального диагноза с трихомонадной инфекцией или некротическим материалом.

Случай 55. Другие/ Мелкоклеточный рак

На геморрагическом фоне видны комплексы атипических клеток со слабыми межклеточными связями. У них скудная цитоплазма и веретенообразное ядро. Также среди них располагаются некоторое количество изолированных атипических клеток, подобные «голым» ядрам и со слабыми межклеточными связями. Примечательно, что в цитологической картине мелкоклеточного рака иногда видны клетки с сохраненной четкой цитоплазмой и различными ядерными особенностями.

Случай 56. HSIL/ CIN2/ умеренная дисплазия

Последующее наблюдение после конизации шейки матки при CIN3. На фоне нейтрофильных лейкоцитов обнаруживаются атипичные поверхностные и промежуточные клетки, что свидетельствует о HSIL/CIN2.

Случай 57. NILM/ репаративные клетки

На чистом фоне видны скопления клеток в виде пластов. Ядра с выраженной атипиею и ядрышками неправильной формы. Слабая либо умеренная гиперхромия. Вид скопления в виде текущего потока распознается при малом увеличении, что и предполагает наличие репаративных клеток. Примечательно, что в репаративных клетках проявляется выраженная атипия ядер, поэтому их необходимо дифференцировать от опухолевых клеток.

Случай 58. NILM/ Лептотрикс

Бактерии Leptothrix видны в виде длинных нитевидных структур с плавными изгибами. Может существовать с трихомонадой.

Случай 59. HSIL/ CIN2/ умеренная дисплазия

На фоне нейтрофильных лейкоцитов наблюдаются промежуточные и парабазальные клетки с атипиею ядер с увеличенным количеством ядерного хроматина, что указывает на HSIL/CIN2-3.

Случай 60. Аденокарцинома, эндометрия

Атипические клетки обнаружены в мазке шейки матки, полученном от пациентки с раком эндометрия. Они появляются на некротическом фоне, характеризуются эксцентричным ядром, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, умеренной неоднородностью размеров. В случае если мазки с шейки матки имеют некротический фон, клиническая информация, такая как возраст пациентки и атипичное генитальное кровотечение, важна для оценки наличия отслоившихся от эндометрия раковых клеток, которые могут быть в малом количестве и небольшими по размеру. Их следует отличать от плоских клеток по ядерным характеристикам, таким как ядерные отклонения.

Случай 61. NILM/ Зрелая метаплазия/ Незрелая метаплазия.

Типичные цитологические признаки зрелой и незрелой плоскоклеточной метаплазии. Особенности незрелой плоскоклеточной метаплазии часто сходны с таковыми для HSIL. У них цитоплазма бледнее и менее гиперхромна, чем при HSIL, но иногда с выраженным ядрышком.

Случай 62. NILM/ реактивно измененные клетки после лучевой терапии

In cervical smear from a case of post-radiation therapy due to cervical squamous cell carcinoma, a large cluster of unusual cells are seen in the inflammatory background. They exhibit two-tone-colored, wide, and vacuolated cytoplasm and swollen nucleus.

Случай 63. SCC/ ПР (без ороговения)

На геморрагическом фоне видны комплексы атипических клеток со значительно увеличенным количеством ядерного хроматина. Ядерная атипия значительна и сопровождается извращенным фагоцитозом «каннибализмом» взаимным ядерным включением. Ядрышко нечеткое.

Случай 64. HSIL/ CIN3/ CIS

На чистом фоне видны скопления клеток с легким наслаждением гиперхромных ядер. Ядра на периферии в виде палисада, со скучной цитоплазмой без муцина, что указывает на CIS. Важно HSIL отличать от AIS, но часто это сложно в случае комбинации AIS и CIS.

Случай 65. NILM/ Герпес инфицированная клетка.

Типичные цитологические особенности клеток, инфицированных вирусом герпеса, которые проявляются упакованными ядрами, ядерными включениями, а также ядрами в виде матового стекла.

Случай 66. NILM/ Гистиоциты

Многоядерные гистиоциты. Многоядерные гистиоциты часто наблюдаются при атрофических изменениях шейки матки.

Случай 67. NILM/ Атрофические изменения.

Этот случай демонстрирует многоклеточные комплексы, состоящие из клеток с плотным ядерным хроматином. Размеры ядер слегка вариабельны, но признаков явной атипии нет. В шейке матки с атрофией, иногда появляются такие изменения, которые трудно отличить от ASC-H или HSIL. Основным пунктом диагностики является изменение свойств хроматина. Повторное обследование после лечения эстрогеном может быть полезным для диагностики.

Случай 68. Аденокарцинома, шейки матки

На геморрагическом фоне видны комплексы атипических клеток с нагромождением ядер. Клетки демонстрируют ядерный палисад и эксцентричное расположение ядер. Ядра увеличены, разного размера, гиперхромны, с утолщенными контурами. Ядрышки не столь выразительны. Эти результаты могут быть трудно отличимы от AIS. Гистологическое исследование подтвердило инвазивную аденокарциному.

Случай 69. Другие/ Железисто-плоскоклеточная карцинома.

На воспалительном и геморрагическом фоне наблюдается большое скопление железистых клеток. Кроме того, видны разрозненные ороговевающие атипические клетки. Случаи, когда видны как атипические железистые, так и плоские клетки не редкость. Однако в систему Bethesda описание аденосквамозной карциномы не включено.

Случай 70. NILM/ Добропачественные железистые клетки.

После гистерэктомии в мазке из шейки матки обнаруживаются доброкачественные железистые клетки. Отсутствие ядерной атипии свидетельствует о доброкачественности. В цитоплазме выявляется муцин. Добропачественные железистые клетки могут иногда появляться после гистерэктомии. Край резекции после гистерэктомии или стенка влагалища представляют собой область многослойного плоского эпителия. Образование железистых клеток может происходить в результате аденоэоза после травмы, слизистой или бокаловидной метаплазии с атрофическими изменениями, а также при десквамации клеток из маточной трубы. Обратите внимание на пример демонстрирующий железистые клетки у пациенток после полной гистерэктомии.

Случай 71. SCC

На некротическом фоне видны разрозненные и изолированные атипические клетки. Это оранжефильтные причудливые и зеленоватые атипические клетки.

Случай 72. Аденокарцинома, шейки матки

На фоне некроза видны комплексы атипических железистых клеток с нагромождением ядер. Ядерные скопления нерегулярные, клетки между собой сцеплены рыхло, с выступающими ядрами. Отмечается неправильность формы и утолщения контуров ядер. Этот случай может быть диагностирован как аденокарцинома на основе особенностей фона и клеточной структуры, хотя он трудно отличим от AIS.

Случай 73. Аденокарцинома извне/ Аденокарцинома молочной железы

Атипически клетки обнаружены в мазке из шейки матки, в анамнезе мастэктомия по поводу рака молочной железы. Представлены мелкие круглые разрозненные клетки с эксцентрично расположенным ядрами и внутрицитоплазматической полостью. Диагноз метастатической аденокарциномы легко ставится на основании анамнеза и цитологических особенностей.

Случай 74. NILM/ трубная метаплазия

Трубная метаплазия эпителиальной клетки цитологически характеризуется цитоплазматическими краевыми пластинками и ворсинками. Иногда они могут проявлять псевдостратификацию ядер. Комплекс с выраженной клеточностью и ядерным палисадом вероятно выглядит патологической структурой, однако ядерный хроматин тонкий и однородный.

Случай 75. SCC/ ПР (неороговевающий тип)

На геморрагическом и некротическом фоне видны крупные зеленоватые клетки. Ядра округлой формы, расположены в центре, с заметным ядрышком. Признаков ороговования нет.

Случай 76. ASC-H

Обнаружены парабазальные клетки с набухшими ядрами. В клетках более низкое Я/Ц соотношение по сравнению с HSIL, хроматин не увеличен.

Случай 77. ASC-H

Обнаружены парабазальные клетки с набухшими ядрами. Они эухроматичны по сравнению с HSIL.

Случай 78. ASC-H

Обнаружены парабазальные клетки с набухшими ядрами. Они эухроматичны по сравнению с HSIL. Одним из дифференциальных диагнозов является незрелая метапластическая клетка.

Случай 79. LSIL/ CIN1/ легкая дисплазия

На воспалительном фоне наблюдаются многоядерные поверхностные клетки. У них увеличен ядерный хроматин и легкая ядерная неравномерность. Также видна характерная особенность, так называемое просветление вокруг ядер.

Случай 80. ASC-US

Поверхностные клетки со слегка увеличенными набухшими ядрами, гиперкератозом и многоядерностью. Иногда затруднителен дифференциальный диагноз с LSIL.

Случай 81. LSIL/ CIN1/ легкая дисплазия

На чистом фоне видны поверхностные клетки с набухшими ядрами. Клетки с высоким Я/Ц соотношением и слегка увеличенным мелкозернистым ядерным хроматином.

Случай 82. AGC-FN/ Аденокарцинома (яичника)

На чистом фоне видны комплексы атипических клеток с набухшими ядрами. У клеток зеленовато-бледная цитоплазма и эксцентрично или центрально расположеннное ядро, округлой и слегка неправильной формы. Подозревается аденокарцинома, но фон чистый, без некроза, что указывает на другое происхождение, не из шейки матки. Случай диагностирован как AGC. Дальнейший анализ выявил эндометриоидную аденокарциному яичника. Тем не менее, трудно оценить яичниковую эндометриоидную карциному с этими цитологическими данными.

Случай 83. Аденокарцинома, эндометрия

Крупные комплексы клеток с ядерным нагромождением вместе с многочисленными цервикальными железистыми клетками видны на геморрагическом фоне. Они формируют криброзную структуру. Ядра округлой формы, слегка нерегулярные по размеру, мелкозернистые, гиперхромные, с утолщением контура и с небольшим ядрышком. Подозрение на эндометриоидную карциному эндометрия. Десквамированные крупные атипические клетки из эндометрия часто обнаруживаются в мазке из шейки матки.

Случай 84. NILM/ Клетки эндометрия

Эндометриальные клетки обнаруживаются в менструальной фазе. Крупные пласти клеток эндометрия иногда получают из глубокой части шейки матки. На большом увеличении показаны железистые клетки эндометрия захватывавшие нейтрофилы в свою цитоплазму, что может потребоваться для дифференциального диагноза с эндометриоидной карциномой. Такие клетки являются признаком нормальных железистых клеток эндометрия, которые часто появляются в менструальной фазе.

Случай 85. AGC-FN

Скопление призматических столбчатых железистых клеток наблюдается на фоне нейтрофильных лейкоцитов. Показана так называемая «перистость», которая демонстрирует выступающие из группы ядра. Ядра при этом выглядят более спокойными, нет явного гиперхроматоза, нет заметных ядрышек. Поскольку AIS невозможно исключить, этот случай был диагностирован как AGC-FN. Гистологическое исследование не выявило особых изменений.

Случай 86. AGC-FN

Обнаружено скопление крупных железистых клеток. Независимо от возраста пациентки, в железистых клетках атрофических изменений не наблюдается. В скоплении видно легкое ядерное нагромождение и митотические фигуры. Поскольку опухолевое поражение нельзя отрицать, оно было диагностировано как AGC-FN. Гистологическое исследование выявило AIS. В случае с некоторыми патологическими митотическими признаками следует учитывать злокачественное поражение.

Случай 87. AGC-NOS

Обнаружено большое скопление железистых клеток. В них много слизи, что указывает на железистые клетки из шейки матки. Из-за выраженного ядерного нагромождения в этом комплексе предполагается структурная атипия. Тем не менее, поскольку на периферии кластера ядра располагаются регулярно, выставлен диагноз AGC-NOS. Из-за того, что они демонстрируют сильное ядерное перекрытие, в этом кластере предполагается структурная атипия.

Случай 88. AGC-FN

Группы столбчатых железистых клеток. В цитоплазмах большое количество слизи, скопления показывают строение «оперения» с выпуклыми ядрами, которые не так сильно гиперхромны, но имеют увеличенные ядрышки. Так как нельзя было отрицать опухолевые изменения, был диагностирован диагноз AGC-FN. Гистологический диагноз выявил LEGH.

Случай 89. AIS

Видны комплексы столбчатых клеток. Демонстрируется так называемое «оперение», которое характеризуется выступающими из скопления набухшими ядрами. Ядра мелкозернистые, гиперхромные, с утолщением контура, без ядрышек.

Случай 90. ПР (неороговевающий тип)

Зеленоватые и оранжеватые атипичные клетки рассеяны и, иногда, группируются на некротическом фоне. Они показывают высокую степень ядерной атипии и кератинизации, но раковых жемчужин нет. Гистологический диагноз: плоскоклеточный рак, неороговевающий тип.

Случай 91. ПР (ороговевающий тип)

Зеленоватые или оранжеватые атипичные клетки разбросаны на некротическом фоне. Ве-ретеновидные причудливые клетки наблюдаются при малом увеличении. Хотя ядерная ати-пия не так значительна, эту картину можно определить как плоскоклеточный рак (SCC), ос-новываясь на некротическом фоне, внешнем виде клеток и цитоплазматических свойствах. В случае высокодифференцированного плоскоклеточного рака (SCC), ядерная атипия иногда не столь значительна, поэтому крайне важно для точного диагноза изучить все результаты исследования, включая фон.

Случай 92. HSIL/ CIN3 / CIS

Множественные клеточные комплексы с увеличенным ядерным хроматином видны на фоне нейтрофильных лейкоцитов. Высокое Я/Ц соотношение, центральное расположение ядер и отсутствие слизи указывает на плоские клетки. Ядрышек не видно. В случае CIS, которую трудно отличить от AIS, цитологические признаки, такие как расположение клеток, цито-плазматические свойства и присутствие слизи, могут быть ключом к дифференциальной ди-агностике.

Случай 93. HSIL/ Подозрение на микроинвазивный плоскоклеточный ра

Видны круглые клетки со значительно увеличенным ядерным хроматином. Они предста-вляют собой атипичные парабазальные клетки, с высоким Я/Ц соотношением и утолщением контура ядер с заметными ядрышками, а иногда проявляют извращенный фагоцитоз (канни-бализм) особенность взаимного включения клеток. Инвазивный рост следует подозревать в случае, если обнаруживаются CIS -подобные клетки с заметным ядрышком, патологической кератинизацией или извращенным фагоцитозом клеток. Фон при микроинвазивном раке мо-жет быть разным, часто от чистого до некротического.

Случай 94. ПР (неороговевающий тип)

Видны скопления клеток с гиперхроматозом и ядерным нагромождением. Они имеют свет-ло-зеленую цитоплазму и центрально расположенное ядро, что указывает на плоские клетки. Ядра округлой формы, со значительно увеличенным зернистым хроматином, но незаметным ядрышком.

Случай 95. AGC-NOS

Комплексы цервикальных железистых клеток видны на чистом фоне. На периферии комплексов массив ядер нерегулярен. Их ядра эухроматичны, но с заметными ядрышками. Хотя это может быть в пределах нормального поражения, был диагностирован AGC-NOS. Гистологический диагноз выявил эндоцервикальную железистую гиперплазию.

Случай 96. ASC-H

Некоторые клетки с высоким Я/Ц соотношением и увеличенным ядерным хроматином видны на фоне выраженного воспаления. Также у них центрально расположенное ядро, что указывает на HSIL (CIN3/тяжелая дисплазия). Однако, из-за небольшого количества этих клеток, диагноз должен быть ASC-H. Не забудьте отметить небольшое количество клеток HSIL, имеющих небольшие размеры.

Случай 97. LSIL/ CIN1/ легкая дисплазия

Оранжевофильтные атипичные клетки видны на фоне многочисленных поверхностных и промежуточных клеток. У них увеличенные гиперхромные ядра неправильной формы, демонстрирующие многоядерность или околоядерное гало.

Случай 98. AGC-NOS

Комплексы с ядерным нагромождением видны на фоне воспалительных клеток. Они демонстрируют ядерный палисад на периферии и содержат в цитоплазме слизь, что указывает на железистые клетки. Их ядра гиперхромные, но другие ядерные особенности, такие как размер и форма, не настолько атипичны, чтобы предполагать AGC-NOS. Действительно, гистологическое исследование не выявило атипических клеток.

Случай 99. HSIL/ CIN3 / CIS

На фоне нейтрофильных лейкоцитов видны скопления с высокой плотностью из атипических клеток с гиперхромными ядрами. Они с центрально расположенными ядрами и отсутствием в цитоплазме слизи. Ядра круглой формы без заметных ядрышек. HSIL, демонстрирующее ядерное нагромождение с высокой плотностью клеток, часто трудно отличить от атипических железистых клеток. Обратите внимание на расположение клеток и наличие слизи.

Случай 100. NILM/ Децидуальные клетки

Пласти клеток обнаруживаются при цитологическом исследовании шейки матки на ранней стадии беременности. Клетки с бледной широкой цитоплазмой и нечеткими клеточными границами, а набухшие ядра слегка нерегулярного размера. Тем не менее, их ядра эухроматичные и правильной формы, что предполагает наличие неопухолевых клеток. Децидуаль-

ные клетки могут быть обнаружены на ранней стадии беременности и иногда необходимы для дифференцировки от ASC или SIL.

Date of issue: 1. April 2020

The person in charge of publishing: Masahiro Nakashima

К. Маңуда, Ж. Елеубаева, Ж. Мусажанова, М. Накашима

Цитологическая диагностика шейки матки - Цветной атлас и самоконтроль -



Department of Tumor and Diagnostic Pathology,
Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan



Казахский Научно Исследовательский Институт Онкологии и
Радиологии, Казахстан



Высшая Школа Медицины, Казахский Национальный
Университет им. аль-Фараби, Казахстан



Казахстанская Ассоциация Цитологов