

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины**

**Э. А. НАДЫРОВ**

# **КУРС ЛЕКЦИЙ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ЦИТОЛОГИИ**

**Учебно-методическое пособие  
для студентов 5 курса лечебного и медико-диагностического факультетов  
медицинских вузов, врачей клинической лабораторной диагностики**

**Гомель  
ГомГМУ  
2014**

УДК 616-018.1 (072) (042.3/.4)

ББК 28.05 я73

Н 17

**Рецензенты:**

кандидат биологических наук,  
заведующий лабораторией молекулярной генетики  
Республиканского научно-практического центра  
радиационной медицины и экологии человека

***А. Е. Силин;***

кандидат биологических наук,  
врач клинической лабораторной диагностики  
клинико-диагностической лаборатории  
Республиканского научно-практического центра  
радиационной медицины и экологии человека

***Н. И. Шевченко***

**Надыров, Э. А.**

Н 68 Курс лекций по клинической цитологии: учеб.-метод. пособие для студентов 5 курса лечебного и медико-диагностического факультетов медицинских вузов, врачей клинической лабораторной диагностики / Э. А. Надыров. — Гомель: ГомГМУ, 2013. — 88 с.  
ISBN 978-985-506-645-4

В учебно-методическом пособии изложены на современном уровне основные цитологические методы, вопросы диагностики опухолевых заболеваний.

Составлено в соответствии с учебными типовыми программами на основании материала, изложенного в базовом учебнике по клинической цитологии и методических рекомендациях кафедры.

Предназначено для студентов 5 курса лечебного и медико-диагностического факультетов медицинских вузов, а также врачей клинической лабораторной диагностики.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 19 февраля 2014 г., протокол № 2.

**УДК 616-018.1 (072) (042.3/.4)**

**ББК 28.05 я73**

**ISBN 978-985-506-645-4**

Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2014

## ЛЕКЦИЯ 1

### ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ. ТЕХНИКА ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

**Клиническая цитология** — признанный полноценный метод морфологического анализа, основанный на изучении и оценке клеточного материала, полученного различными способами из патологического очага.

В Республике Беларусь клиническая цитология является разделом клинической лабораторной диагностики (традиционно исследование клеточного состава входит в комплекс клинических лабораторных анализов, таких как кровь, пунктаты, экссудаты, отделяемого различных органов). Однако, в отличие от классических лабораторных методов, которые, как правило, являются количественными, клиническая цитология носит преимущественно описательный характер.

Известно, что цитологическая картина отражает гистологическое строение и во многом гистологические критерии подходят для оценки цитологических препаратов. Это сближает цитологию с другим морфологическим методом — гистологией. В США за последние 30 лет клиническая цитология стала ветвью патологоанатомической диагностики и вошла в обиход 96 % патологоанатомических лабораторий.

Развитие эндоскопической техники, ультразвуковых методов исследования в немалой степени способствовало широкому внедрению цитологического анализа в диагностике новообразований практически из всех органов и тканей организма, ранее не доступных неоперационному морфологическому анализу.

И если ранее клиническая цитология была представлена преимущественно эксфолиативной цитологией (исследование жидкостей — экссудаты, промывные воды; выделений — мокрота, моча; мазков с шейки матки, с поверхности опухолей), то в настоящее время преобладает пункционная цитология. В основном материал для исследований получают посредством пункции опухолевых образований тонкой иглой, пункции под контролем ультразвука, рентгена, компьютерной томографии. Значительную долю исследований в современной клинической цитологии составляют исследования мазков с кусочков, полученных при трепанобиопсии, мазков-отпечатков с операционного и биопсийного материала, мазков щеточкой и соскобы при эндоскопических исследованиях.

В настоящее время диагностическая цитология — наиболее быстро развивающийся раздел патоморфологии. Основным диагностическим направлением клинической цитологии является онкоцитология. В конечном счете цитологический анализ проводится в первую очередь для того, чтобы получить ответ на вопрос о наличии злокачественного новообразования. В процессе дифференциальной диагностики определяется характер патологического процесса и устанавливаются воспалительные, реактивные, пролиферативные и предраковые изменения, а также доброкачественные опухоли.

Цитологическое исследование является одним из эффективных методов диагностики на любом этапе прогрессии опухоли. Оно дает возможность показать характер и степень выраженности пролиферации клеток, диагностировать злокачественные опухоли при любой локализации в любой стадии процесса. Цитологическое исследование позволяет с достаточно высокой достоверностью не только констатировать наличие злокачественного новообразования, но и в большинстве случаев определить гистогенез (происхождение, тканевую принадлежность) и степень дифференцировки опухоли. Последнее весьма важно для клиники, так как чувствительность к различным химио- и лучевым воздействиям во многом определяется степенью дифференцировки новообразования. Уровень дифференцировки опухоли может быть использован в качестве довольно значимого прогностического показателя.

Цитологический анализ позволяет оценивать характер выраженности пролиферации эпителия, выделяя группу дисплазий и на основании формировать группы «повышенного риска». Цитологическое исследование позволяет осуществлять наблюдение за характером клеточных изменений эпителия у лиц групп «повышенного риска», что фактически невозможно с помощью других морфологических методов.

В настоящее время успехи в обеспечении здоровья населения во многом зависят от проведения массовых профилактических осмотров и в первую очередь групп с повышенным риском различными заболеваниями, особенно злокачественными новообразованиями.

Ранняя и своевременная диагностика опухолей организационно складывается из 2-х этапов:

1. Массовое обследование населения (скрининг всей популяции или только групп повышенного риска) для выявления опухолей или признаков, не позволяющих исключить опухоль.

2. Уточняющая диагностика в отобранных во время скрининга сравнительно небольших группах.

На 1-м этапе к цитологическому исследованию как скрининг-тесту предъявляются особые требования и прежде всего высокая чувствительность (т.е. высокая частота обнаружения клеток опухоли у больных со злокачественными новообразованиями и низкое число так называемых «ложноотрицательных» результатов) при однократном исследовании материала. Так, цитологическое исследование мазков с шейки матки является высокоэффективным скрининг-тестом по раку этой локализации, ибо примерно в 10 раз повышается выявляемость опухолей, по сравнению с визуальной выявляемостью. При этом значительно увеличивается относительная частота обнаружения рака в ранних и доклинических стадиях.

На 2-м этапе ранней диагностики опухолей, наряду с необходимостью высокой чувствительности, к цитологическому методу предъявляется требование высокой специфичности. Для цитологического исследования на 1-м этапе высокая специфичность является менее важным показателем, поскольку результаты скрининга всегда проверяются на 2-м этапе цитодиагностики.

## **Характер и способы получения цитологического материала**

1. Цитологическое исследование пунктионного материала.

Цитологическое исследование пунктатов, полученных тонкой иглой (тонкоигольная биопсия) из опухолей, опухолеподобных образований, уплотнений любой локализации: головы, шеи, молочной, щитовидной железы, лимфатических узлов, костей, мягких тканей конечностей, кожи, легких, средостения, органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

2. Цитологическое исследование эксфолиативного материала.

Цитологическое исследование секретов, экскретов, отделяемого и соскобов с поверхности эрозий, язв, ран, свищей, мокроты, промывных вод, экссудатов, трансудатов.

3. Цитологическое исследование эндоскопического материала.

Исследование материала, полученного при бронхоскопии, катетеризации бронхов, эзофаго-, гастро-, дуодено-, лапаро-, ректоромано-, колоно-, цистоскопии и других видах эндоскопического обследования при любой локализации патологического процесса.

4. Цитологическое исследование биопсийного и операционного материала.

Цитологическое исследование мазков-отпечатков, соскобов с биопсийных кусочков и операционного материала.

5. Цитохимическое исследование материала.

Гликоген, липиды, ДНК, РНК, ферменты и др.

6. Определение полового хроматина в клетках опухоли.

7. Цитологическое исследование материала, полученного при профилактических осмотрах населения.

8. Исследование вагинального эпителия и уроцитогрaмм.

## **Методики приготовления цитологических препаратов, методы окраски**

Материал наносят на стекло и аккуратно делают мазки т.к. клетки очень ранимы, а наличие большого количества разрушенных клеток мешает правильной диагностике. Из жидких пунктатов мазки готовят подобно мазкам крови. При использовании цитологического метода во время оперативного вмешательства помимо мазков можно приготовить и мазки-отпечатки, с помощью прикосновения предметного стекла к исследуемой ткани. Жидкости, полученные при пункции, центрифугируют, из осадка готовят мазки.

Наиболее распространенными красителями являются: краска Гимза-Романовского, Лейшмана, Май-Грюнвальда, Паппенгейма, Папаниколау и их модификации.

Существуют специальные методы окраски цитологических препаратов: на гемосидерин — краситель Перлса, выявление бактерий (краситель Лефлера, окраска по Граму, краситель Циля).

## Методика микроскопического исследования материала

Цитологический анализ включает: обработку присланного материала, приготовление цитологических препаратов, окраску, микроскопию, трактовку цитологической картины, заключение, в котором дается оценка полученного материала определяется характер процесса (доброкачественный или злокачественный). При возможности устанавливается нозологическая единица согласно принятым морфологическим классификациям.

Оценка цитологической картины так же, как и при гистологическом исследовании, осуществляется с обязательным привлечением данных клиники и других методов исследования (анамнез, клинические проявления, результаты рентгенологического, эндоскопического и других методов исследования). В связи с этим в сопровождающем материал направлении должно быть:

- фамилия, имя, отчество, пол и возраст больного;
- каким образом и откуда получен материал;
- в каком виде направляется (жидкость, стекла-мазки), количество;
- краткий анамнез с обязательным указанием на наличие и характер вредного воздействия, предшествующего лечению (в особенности гормонального, лучевого, химиотерапии);
- данные других методов исследования (рентген, эндоскопия и др.), при подозрении на системное заболевание (гемобластозы) — анализ крови;
- описание *status localis*;
- клинический диагноз.

Существенную роль для правильного заключения играют быстрота получения, хорошая фиксация и окраска материала.

Описание цитологической картины должно проводиться по одной схеме и включать в себя: осмотр при малом увеличении (обзор) и при иммерсии. Особое внимание следует обращать на следующее:

1. Фон препарата, наличие и характер межклеточного вещества.
2. Количество и расположение клеток, образование комплексов или структур, сохранность клеточных границ.
3. Размеры и формы клеток.
4. Ядро — форма и размеры, расположение и окрашиваемость.
5. Ядерно-цитоплазматическое соотношение.
6. Характер строения хроматина.
7. Ядрышки — количество, форма, размеры, четкость границ.
8. Цитоплазма — объем, окраска, четкость границ, секреция, включения, вакуолизация.
9. Наличие многоядерных клеток, фигур деления (атипичные митозы).

Фон препарата часто имеет большое диагностическое значение. Фонном препарата могут быть элементы периферической крови или воспаления, сопровождающего опухолевой процесс, клеточный детрит, межклеточное вещество. Фон препарата в виде межклеточного вещества может иметь

диагностическое значение при определении тканевой принадлежности опухоли (хрящобразующие опухоли) или гистологической формы (слизеподобные аденокарциномы).

Количество клеток в мазке определяется прочностью межклеточной связи, обилием стромы. Богатый клеточный состав бывает в низкодифференцированных опухолях, лимфомах и др. Единичные опухолевые клетки встречаются при остеопластической (склеротической) остеогенной саркоме, фиброзирующих раках и др.)

Расположение клеток, образование комплексов или структур является одним из важных диагностических признаков. Так, для рака характерно образование самых разнообразных комплексов, наряду с разрозненно расположенными клетками. Наличие типичных железистоподобных, тубулярных, папиллярных структур позволяет говорить об аденокарциноме. В опухолях мезенхимальной природы клеточные элементы располагаются преимущественно разрозненно, хотя могут быть синцитиальные пласты и скопления без формирования определенных структур, тяжи клеток. В саркомах клетки иногда располагаются в виде пучков. Розеткоподобные структуры могут определяться в самых различных новообразованиях (опухоль Юинга, аденокарцинома, хемодектома, синовиальная саркома и др.).

*Ядро:* форма — округлая, овальная полигональная (неправильная), вытянутая (веретенообразная), бобовидная, в виде перекрученного жгута, булавовидная и др.

*Размеры клетки:* мелкие (примерно размеры лимфоцита), средних размеров, крупные, гигантские.

*Расположение ядра:* в центре, эксцентрично, занимает почти всю клетку, «голое» ядро («голаядерная» клетка). Необходимо обращать внимание на комплексы ядер, напластовывание ядер.

*Окрашиваемость ядра:* гипохромия, гиперхромия.

Сдвиг ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу ядра (клетка ядерного типа), в пользу цитоплазмы (клетка цитоплазматического типа).

*Строение и распределение хроматина:* равномерное, неравномерное; хроматин тонкодисперсный, мелкозернистый, грубозернистый, глыбчатый, конденсация хроматина по краю ядерной мембраны.

*Строение ядерной мембраны:* сохранена, четкие контуры, нечетко очерчена, имеются разрывы, прослеживается не на всем протяжении.

*Ядрышки:* просматриваются, не просматриваются, количество, форма (округлая, неправильная, разнообразные по форме и размерам, четкость границ).

*Цитоплазма:* обильная, умеренная, скудная, цвет (голубой, сероголубой, розовый, розово-фиолетовый и др.), окрашена равномерно, неравномерно, стекловидная, включения (зерна, пылевидная зернистость, пенная цитоплазма и др.), признаки секреции, четкость границ (четкие, неровные, сливается с фоном), вакуолизация. Существенным признаком является характер цитоплазмы, наличие в ней включений. Так кератоз цитоплазмы значительного количества клеток позволяет предположить плоскоклеточный ороговевающий рак, наличие гранул меланина — меланому.

## Формирование заключений по цитологическому анализу

При цитологическом исследовании следует придерживаться четырех основных типов ответов заключений.

*Тип I.* Уверенное заключение о наличии злокачественного новообразования дается при обнаружении значительного числа клеток, обладающих в совокупности всеми признаками злокачественности. К такому типу заключения, если представляется возможным, добавляется суждение о гистологической форме злокачественного новообразования. Например: обнаруженные клеточные элементы принадлежат злокачественному новообразованию — раку (плоскоклеточному). Если гистологическая форма опухоли не распознается или нет полной уверенности в правильном ее распознавании, эта часть ответа может быть выражена в предположительной форме. Если цитологическое исследование позволяет с уверенностью установить другой характер поражения, исключив новообразование, цитолог дает соответствующее заключение.

*Тип II.* Предположительное заключение о наличии злокачественного новообразования дается при небольшом числе обнаруженных атипичных клеток, которые обладают всеми или ведущими признаками злокачественности, и также в случаях, когда имеются какие-либо сомнения в правильности учета признаков злокачественности, обусловленные деструкцией клеток или техническими погрешностями в приготовлении препарата (перекрашенность препарата, плохая фиксация, непрозрачность клеточных структур, вследствие толстого слоя мазка). Предположительный ответ может также сопровождаться уточнением гистологической формы новообразования. Например: обнаруженные клеточные элементы подозрительны по принадлежности к злокачественному новообразованию (раку, саркоме).

*Тип III.* Ответ по анализу носит описательный характер. После описательной части необходимо сделать следующее заключение: «На основе обнаруженных клеток установить диагноз не представляется возможным», или «Определить принадлежность обнаруженных атипичных клеток к злокачественному новообразованию не представляется возможным». Такие ответы даются в тех случаях, когда обнаруженные клетки имеют недостаточно четко выраженные признаки злокачественности или если многие признаки визуализируются, но встречены у единичных клеток.

*Тип IV.* Разновидность описательного ответа с целью ответить на определенное задание клиницистов — найти клеточные элементы злокачественного новообразования в присланном материале. Поэтому за описательной частью ответа должно последовать заключение, что в доставленном материале клеток, принадлежащих злокачественному новообразованию, не найдено.

## ЛЕКЦИЯ 2

### ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

#### Характер материала и способы его получения для цитологического исследования при заболеваниях ротовой полости и ее производных, пищевода. Патологические процессы

Локализация патологических процессов в полости рта и ее производных позволяет визуально обследовать их и проводить гистологические и цитологические исследования. При этом эффективность цитологической диагностики довольно высока. Материалом для цитологического исследования при заболеваниях полости рта служат соскобы с изъязвленной поверхности новообразования, пунктаты опухолей, кистозных полостей, отпечатки с разреза удаленного во время операции новообразования. Эпителий полости рта и ее производных является многослойным плоским неороговевающим. Лишь плоский эпителий твердого неба, губы вблизи кожи в нормальных условиях ороговевают и по структуре напоминают эпителий кожи, но без блестящего слоя.

Основными патологическими процессами органов ротовой полости являются *лейкоплакия, плоскоклеточная папиллома, хронические язвенно-воспалительные процессы, ретенционные кисты (образуются при обтурации протоков желез опухолями и нарушении оттока секрета), опухолях малых слюнных желез, раке.*

В цитологических препаратах при *лейкоплакии* слизистой органов полости рта с увеличенными ядрами и ядрышками, встречаются единичные эпителиальные клетки. В цитологических препаратах соскоба папилломы отмечается обилие клеток срединного и парабазального типа с увеличенными, в основном однородными ядрами. У больных с язвенно-воспалительным процессом полости рта и ее производных в цитогамме, кроме лимфоцитов, гистиоцитов, встречаются также фибробласты и клетки скваматозного эпителия базального и парабазального типа с укрупненными ядрами и ядрышками. При туберкулезном поражении органов полости рта в мазках встречаются эпителиоидные клетки и клетки Лангханса.

К цитологическому исследованию материала из пищевода прибегают для подтверждения диагноза *рака* или исключения его в случаях пептических язв, лейкоплакий, папиллом, аденом. Материал для цитологического исследования поражений пищевода получают при эзофагогастрофиброскопии. В цитологических препаратах пептической язвы пищевода имеются нейтрофилы, лимфоциты, плазмциты и элементы сквамозного эпителия поверхностных и более глубоких слоев; в препаратах при *лейкоплакии* — сквамозный эпителий поверхностного типа, *плоскоклеточной папилломы* — сквамозный эпителий срединного типа, *аденомы* — эпителий призматического типа.

Так как слизистая полости рта и ее производных, а также пищевода, выстлана многослойным плоским преимущественно неороговевающим эпителием, то наиболее часто встречаемой формой рака в начальном отде-

ле пищеварительной трубки является плоскоклеточный рак. Значительно реже в начальном отделе пищеварительной трубки возникают иные формы рака: аденокарцинома, цилиндрома, мукоэпидермоидная опухоль, железисто-плоскоклеточный и недифференцированный рак.

### **Способы получения цитологического материала при заболеваниях желудка**

Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки занимают основное место в гастроэнтерологии. Многие заболевания, такие, как хронический гастрит, язвенная болезнь, рак желудка, по своей частоте значительно опережают частоту поражений других органов системы пищеварения.

Рак желудка занимает ведущее место среди злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Биохимические и физико-химические методы, предложенные для диагностики рака желудка, не нашли широкого практического применения в силу их недостаточной специфичности. В связи с этим понятен интерес клиницистов к методам, облегчающим распознавание ранних форм рака желудка. Среди них в настоящее время широко используют метод цитологической диагностики рака желудка.

В последнее время наиболее часто материалом для цитологического исследования при поражениях желудка служат мазки-отпечатки с кусочков слизистой оболочки, опухоли, язвы, полипа желудка, полученные с помощью биопсийных щипцов гастрофиброскопа.

### ***Цитологическая классификация доброкачественных и злокачественных поражений и рака желудка***

I. Доброкачественные процессы (полипы, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка).

1. Кишечная метаплазия.
2. Пролиферация эпителия.
3. Выраженная пролиферация эпителия.
4. Резко выраженная пролиферация эпителия с атипией клеток.

II. Рак.

1. Аденокарцинома:
  - а) высокодифференцированная;
  - б) с низкой степенью дифференцировки;
  - в) с выраженным слизеобразованием;
  - г) перстневидноклеточный рак.
2. Недифференцированный рак.
3. Плоскоклеточный рак.

III. Карциноид.

IV. Неэпителиальные опухоли:

1. Доброкачественные.
2. Злокачественные.

V. Гематопоэтические и лимфоидные опухоли.

Эпителий желудка представлен однослойным призматическим железистым эпителием, который называют покровно-ямочным. Эпителий секреторных отделов фундальных желез представлен главными клетками, вырабатывающими пепсиноген и обкладочными, принимающими участие в выработке соляной кислоты. Клетки покровно-ямочного эпителия в цитологических препаратах имеют кубическую или неправильно округлую форму, с эксцентрично расположенными, округлыми, хорошо очерченными ядрами. Главные клетки в цитологических препаратах средних размеров, округлой формы, с круглыми центрально расположенными ядрами и темными, базофильно окрашенными гранулами. Обкладочные клетки крупнее главных, имеют центрально расположенные округлые ядра и относительно широкую, светлую, оксифильно окрашенную цитоплазму. Эпителиальные клетки кардиальных и пилорических желез в цитологических препаратах представлены клетками небольших размеров, округлой формы, с широкой, резко вакуолизированной цитоплазмой, центрально расположенными небольшими гиперхромными ядрами — клетки, вырабатывающие слизь.

### **Гастроцитограмма при хроническом гастрите и язвенной болезни и полипозе желудка**

В гастроцитограммах больных *хроническим гастритом* выражено количество сегментоядерных лейкоцитов, располагающихся большими скоплениями, небольшими группами и поодиночке, а также лимфоцитов и плазматических клеток. Количество последних возрастает при обострении хронического гастрита. В цитологических препаратах при хроническом гастрите встречается небольшое количество эритроцитов, клеток плоского и бронхиального эпителиев. В случаях гастрита с резко пониженной секреторной функцией желудка в мазках бывают видны многочисленные скопления микробов и бактерий. Наряду с описанием фона мазков больных хроническим гастритом необходимо обратить внимание на характер изменений клеток слизистой оболочки желудка, так как в цитограммах встречаются как неизменные клетки призматического эпителия, так и клетки с признаками атипии (от едва уловимых до выраженных). Атипия проявляется увеличением размеров ядра, ядрышек, неравномерным распределением хроматина. Многие авторы считают, что по гастроцитограммам больных хроническим гастритом нельзя судить о той или иной форме гастрита. У больных хроническим атрофическим и атрофически-гиперпластическим гастритом в цитологических препаратах могут встречаться атипичные клетки с некоторыми морфологическими признаками злокачественности: увеличением размеров клеток, увеличением ядер, наличием грубой, глыбчатой структуры хроматина. Обнаружение таких клеток в мазках у больных хроническим гастритом может стать источником ложно-положительного цитологического диагноза в пользу рака.

При наличии *язвы желудка* в цитологических мазках отмечается клеточный детрит, фибрин, скопления «голых» ядер, большое число нейтро-

филов, зоинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов, макрофагов. Эпителиальные клетки слизистой желудка при язве претерпевают те же изменения, что и при гастрите. Причем при длительно незаживающей язве желудка в мазках встречаются разрозненно лежащие крупные атипические клетки причудливой формы с явлениями дискариоза и фигурами митоза.

Цитологические исследования при хроническом гастрите и язвенной болезни проводят как в плане дифференциальной диагностики между доброкачественными поражениями и раком, так и с целью выявления ранних форм рака.

Цитологическое исследование смыва и мазков-отпечатков у больных *полипозом желудка* проводится обычно в плане дифференциальной диагностики между малигнизированным и доброкачественным полипом, что нередко позволяет установить правильный диагноз до операции, таким образом, определить объем оперативного вмешательства. В цитологических препаратах при гиперпластических полипах обнаруживаются группы и пласты клеток покровно-ямочного эпителия, иногда определяются пролиферация и кишечная метаплазия эпителия; в том или ином количестве встречается эпителий желез, преимущественно пилорического типа. Выраженность признаков атипии клеток не позволяет в ряде случаев исключить озлокачествление, и цитологическом заключении высказать подозрение на малигнизацию процессов.

### **Цитологическая картина при различной степени пролиферации покровно-ямочного эпителия**

При *пролиферации покровно-ямочного эпителия* клетки средних размеров в мазках располагаются в виде групп, пластов, железистоподобных и папиллярных образований. Отмечается беспорядочное расположение клеток в скоплениях, нечеткость межклеточных границ. Выражен клеточный и ядерный полиморфизм. Обнаруживается в препарате небольшое число митозов.

При выраженной пролиферации покровно-ямочного эпителия так же отмечается беспорядочное расположение клеток в скоплениях, нечеткость межклеточных границ. Однако клетки имеют большие размеры, более крупные ядра с грубым строением хроматина.

При резко выраженной пролиферации покровно-ямочного эпителия с атипией среди пролиферирующих клеток обнаруживаются крупные полиморфные клетки, расположенные беспорядочными скоплениями, комплексами. Ядра таких клеток крупные, часто неправильной формы, грубым рисунком хроматина и наличием гипертрофированных нуклеол. Встречаются клетки с фигурами митоза.

### **Кишечная метаплазия**

*Кишечная метаплазия* — образование островков эпителия кишечного типа в слизистой оболочке желудка. Напомню, что эпителий кишечника является однослойным призматическим каемчатым. В нем, помимо много-

численных каемчатых энтероцитов встречаются и увеличиваются по направлению к подвздошной кишке бокаловидные клетки, вырабатывающие слизь. По мнению некоторых авторов говорить о кишечной метаплазии можно лишь при обнаружении в мазках бокаловидных клеток, цитоплазма которых окрашивается муцикармином.

### **Цитологическая картина при аденокарциноме желудка различной степени дифференцировки**

#### *Злокачественные новообразования желудка*

Из злокачественных опухолей в желудке преобладает аденокарцинома. В зависимости от степени клеточной дифференцировки и функциональных особенностей опухолевых клеток выделяют аденокарциному с высокой и низкой степенью дифференцировки и аденокарциному с выраженным слизеобразованием.

*Аденокарцинома с высокой степенью дифференцировки* клеток имеет 2 типа цитогрaмм. Первый тип характеризуется наличием относительно мoноморфных опухолевых клеток, средней величины, без выраженного ядерного полиморфизма. Клетки имеют цилиндрическую, кубическую форму, располагаются в виде железистоподобных и папиллярных структур, реже беспорядочными скоплениями. Ядра в клетках располагаются эксцентрично, округлой формы, крупные, с неравномерным распределением хроматина. У части ядер видны нуклеолы. Цитоплазма клеток обильная, часто вакуолизированная, окрашена базофильно. Второй тип цитогрaмм при аденокарциноме желудка с высокой степенью дифференцировки характеризуется наличием клеток кишечного типа — высоких призматических с эксцентрично расположенными ядрами овальной или палочковидной формы, грубым рисунком хроматина, резко базофильной вакуолизированной цитоплазмой, и единичных клеток типа бокаловидных со слизистыми вакуолями в апикальной части.

*Аденокарцинома желудка с низкой степенью дифференцировки* клеток характеризуется наличием полиморфных опухолевых клеток с резко выраженными признаками атипии. Они располагаются преимущественно комплексами, беспорядочными скоплениями, редко образуя железистые и папиллярные структуры. Раковые клетки крупные, чаще неправильно округлой формы с эксцентрично расположенными ядрами. Ядра большие, округлой, часто уродливой формы занимают большую часть клетки. Преобладают ядра с грубым рисунком хроматина. Цитоплазма клеток от слабо до резко базофильной, негомогенная, часто вакуолизированная. Часто в клетках видны фигуры митоза и амитоза.

*Аденокарцинома с выраженным слизеобразованием* характеризуется наличием в цитологических препаратах слизи в виде тяжелой, бесструктурных волокнистых масс розовато-фиолетового цвета. Клеток, как правило немного и располагаются они небольшими скоплениями, разрозненно,

иногда образуя железистоподобные структуры. Раковые клетки средней величины, цилиндрической, овальной или округлой формы, гиперхромные. Цитоплазма базофильна с розоватыми включениями. Иногда, встречаются единичные перстневидные и слизистые клетки.

### **Цитологическая картина при перстневидно-клеточном, недифференцированном и плоскоклеточном раке желудка**

*Перстневидно-клеточный рак* характеризуется наличием в цитологических препаратах перстневидных и «слизистых» клеток, а также внеклеточной слизи. Перстневидные клетки имеют округлую форму, уплощенное ядро, смещенное резко на периферию. Большая часть цитоплазмы перстневидных клеток занята бесцветной вакуолью. «Слизистые» клетки средней величины имеют эксцентрично расположенное овальное ядро и светлую вакуолизированную цитоплазму, часто содержащую включения в виде розоватых гранул.

*Недифференцированный рак желудка* характеризуется наличием резко анаплазированных, относительно мономорфных клеток с занимающим почти всю клетку большим ядром, округлой или неправильной формы, нежным рисунком хроматина; часто отмечается вакуолизация ядер. Ядрышки обнаруживаются примерно в 25 % ядер. Цитоплазма представляет узкий ободок, базофильная, иногда без четких границ. Часто в ядрах видны фигуры митоза.

*Плоскоклеточный рак* как самостоятельная форма опухоли встречается в желудке чрезвычайно редко; в большинстве случаев — это опухоль, прорастающая из пищевода в кардинальный отдел желудка. При этом варианте опухоли клетки отличаются большим полиморфизмом, форма их полигональная, округлая, неправильная, вытянутая, причудливая. Ядра располагаются в центре клеток, разнообразны по форме, размерам, структуре хроматина. Цитоплазма широкая, гомогенная, окраска от базофильной до почти бесцветной.

### ***Характер материала и способы его получения для цитологического исследования при заболеваниях толстой кишки.***

Согласно Международной гистологической классификации опухолей кишечника все опухоли классифицированы соответственно его отделам: опухоли тонкой кишки, червеобразного отростка, толстой кишки, анального канала и анального края. Следует отметить, что новообразования кишечника чаще всего встречаются в толстой кишке. При поражении различных отделов толстой кишки, вплоть до подвздошной, материалом для цитологического исследования чаще всего являются мазки-отпечатки с биопсированного кусочка опухоли или измененной слизистой оболочки толстой кишки, полученные при помощи щипцов колонофиброскопа или сигмофиброскопа, а также мазки, полученные нейлоновой щеточкой, с изъязвленной поверхности кишки. Исследуют также мазки, полученные

тупфером при ректороманоскопии. Мазки можно приготовить из материала, оставшегося на ректоскопе, а также с резиновых перчаток после пальцевого исследования прямой кишки. При расположении опухоли около ануса можно выполнить соскоб с поверхности опухоли или ее пункцию.

### **Цитологическая классификация опухолей кишечника**

I. Изменения кишечного эпителия при полипах, выявленных при эндоскопическом исследовании:

1. Пролиферация эпителия.
2. Выраженная пролиферация эпителия с атипией клеток.

#### **II. Рак**

1. Аденокарцинома с:
  - а) высокой степенью дифференцировки клеток;
  - б) умеренной степенью дифференцировки клеток;
  - в) низкой степенью дифференцировки клеток;
  - г) выраженным слизеобразованием.
2. Перстневидно-клеточный рак.
3. Недифференцированный рак.
4. Плоскоклеточный рак.
5. Базально-клеточный рак.

#### **III. Меланома.**

#### **IV. Карциноид.**

#### **V. Неэпителиальные опухоли.**

1. Гематопоэтические и лимфоидные опухоли.

Следует напомнить, что эпителий большей части толстой кишки представлен однослойным призматическим каемчатым эпителием с преобладанием в нем бокаловидных клеток, вырабатывающих слизь.

На основании цитологического исследования материала биопсий диагностировать аденомы (тубулярные, ворсинчатые, смешанные) — доброкачественные эпителиальные опухоли и опухолеподобные поражения кишечника (гамартомы, гетеротопия эпителия желудка, ювенильные, гиперпластические, лимфоидные, воспалительные полипы и др.) невозможно. Однако в цитологических препаратах при аденомах, как правило, определяется различная степень выраженности пролиферации и его атипии.

Из эпителиальных злокачественных опухолей в тонком и толстом кишечнике преобладает аденокарцинома. По степени дифференцировки выделяют высоко-, умеренно- и низкодифференцированную.

### **ЛЕКЦИЯ 3**

## **ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ**

#### **Гистофизиологические особенности лимфатического узла**

Лимфатические узлы располагаются по ходу лимфатических сосудов, являются органами лимфоцитопоза, иммунной защиты и депонирования протекающей лимфы. В лимфатических узлах происходит антигензависимая пролиферация и дифференцировка Т- и В-лимфоцитов в эффекторные клетки, образование клеток памяти.

#### **Методика диагностической пункции патологически измененных лимфатических узлов**

До проведения диагностической пункции клиницист обязан собрать тщательный анамнез, провести осмотр больного, учесть локализацию и особенности измененных лимфатических узлов. При этом обязательно должна учитываться и морфологическая картина периферической крови.

Манипуляция при диагностической пункции по своему характеру приравнивается к хирургической и проводить ее следует в специальном помещении типа перевязочной или малой операционной. Перед пункцией необходимо добиться хорошей фиксации пораженного лимфатического узла, что достигается положением больного лежа или стоя. Так, при подозрении на лимфогранулематоз для пункции выбираются узлы средней плотности. Необходимо помнить, что при наличии только одного увеличенного лимфатического узла, в котором имеется признак распада, диагностическая пункция должна быть произведена из более плотных его участков.

Перед пункцией кожа над избранным лимфатическим узлом, как и вокруг него, обрабатывается 95 % этиловым спиртом. Обезболивание новокаином не применяется. Для пункции используется игла диаметром, не превышающим 1,0–1,5 мм. Аспирация материала производится 20-граммовым шприцем с хорошо притертым поршнем. Вначале иглу без шприца вводят в фиксированный пальцами левой руки увеличенный лимфатический узел. Затем шприц с опущенным поршнем соединяют с введенной в узел иглой, после чего, резко и одноразово оттягивая поршень, насасывают содержимое узла. Удерживая в оттянутом положении поршень, отъединяют шприц от иглы. Опуская поршень до конца, шприц вновь соединяют с иглой и повторяют насасывание. При отсутствии видимого содержимого в шприце насасывание можно повторить, иглу же можно проводить без усилий в разные направления. Такое изменение направления иглы, как и повторные насасывания, осуществляется с целью получения большего количества клеточного материала, а также получения его из разных участков пораженного лимфатического узла.

В конце пункции, не опуская поршень, шприц снимают с иглы для сохранения аспирата в игле, не давая ему возможности при возникновении разницы давления рассеиваться по стенкам шприца или же выдавливаясь предварительно из иглы при опускании поршня. Игла извлекается отдельно от шприца. Появляющаяся кровь прижимается стерильным тампоном. Место прокола смазывается йодом или бриллиантовой зеленью. Участок над проколом можно также заклеить бактерицидным пластырем. Если в просвете шприца имеется малое количество содержимого, оно выдавливается без иглы на предметное стекло. Обычно содержимое помещается в просвете иглы. Извлеченная из лимфатического узла игла насаживается на шприц с оттянутым поршнем. Опусканием поршня содержимое выдувается из иглы на предметное стекло. Такая операция повторяется 2–3 раза, с тем чтобы все содержимое иглы перенести на предметное стекло.

Мазок готовят путем равномерного распределения материала по стеклу легким скольжением боковой поверхностью иглы, использованной для произведенной пункции. Легкое скольжение иглы без нажима необходимо с целью предотвращения разрушения легкотравмируемых опухолевых клеток. При обильном содержимом пунктата делается большее количество мазков с использованием всего материала.

### **Классификация патологических процессов в лимфатических узлах**

1. Гиперпластические процессы и воспаление.
2. Опухоли (лимфомы):
  - а) лимфома Ходжкина (лимфогрануломатоз);
  - б) неходжскинские лимфомы.
3. Метастатические поражения.

### **Гиперпластические процессы и воспаление**

*Острый лимфаденит.* Морфологически в таких лимфатических узлах преобладает экссудативный компонент воспаления. Проллиферативный компонент в начале воспаления представлен в них преимущественно клетками пролимфоцитами.

Количество сегментоядерных лейкоцитов зависит от степени выраженности в лимфатическом узле воспалительного процесса. Их особенно много при гнойном процессе. В сегментоядерных лейкоцитах появляется токсическая зернистость, многие из них подвергаются распаду.

При выраженном гнойном лимфадените резко уменьшается количество лимфоидных клеток, которые при рассматривании многих полей цитологического препарата обнаруживаются в виде редких разрозненно расположенных клеток, а также групп и небольших скоплений. Со временем появляются макрофаги-гистиоциты, производные моноцитов периферической крови. Как макрофаги-гистиоциты, так и лейкоциты располагаются среди розоватых масс фибрина.

*При хроническом неспецифическом лимфадените* в пунктате из лимфатического узла содержится большое количество пролимфоцитов, лимфобластов и иммунобластов. Количество лимфобластов может достигать 85–87 % от общего числа клеточных элементов лимфатического узла. В меньшем количестве обнаруживаются лимфоциты. Со стороны лимфоидных клеток часто видны митозы.

Наряду с перечисленными клетками определенной морфологической структуры, в пунктате присутствуют лимфоидные клетки, которые по своим морфологическим признакам в определенной степени отличаются от типичных лимфобластов и иммунобластов. Эти клетки морфологически трудно интерпретируемы и в литературе имеют различные названия, в том числе «лимфоиды». В пунктатах постоянно присутствуют фолликулярные макрофаги, легко различимые по своим крупным размерам, округло-овальным ядрам и фагоцитированным в них частицам разрушенных клеток, особенно разрушенных ядер, окрашенных в красновато-фиолетовый или темно-синий цвет. Наличие фолликулярных макрофагов (клеток типа «звездного неба») свидетельствует об активном процессе распада клеток в фолликулах лимфатического узла.

При длительном воспалительном процессе в пунктате из лимфатического узла обнаруживаются тканевые эозинофилы, тучные и эпителиоидные клетки. Среди указанных клеточных элементов особое внимание привлекают эпителиоидные клетки. По форме одни из них округло-овальные, довольно крупные и достигают в диаметре до 30 мкм. Контур их цитоплазмы четкий или слабо контурирован от остального фона мазка. Сама цитоплазма окрашивается неравномерно слабобазофильно. В цитоплазме изредка могут быть обнаружены вакуоли или мелкие розоватые гранулы. Ядра — овальной или продолговатой формы, нередко напоминающие конфигурацию почки. Хроматин — мелкозернистой структуры, окрашивается в светлые тона. Ядрышки мелкие, в количестве одного-двух, встречаются непостоянно. Другие эпителиоидные клетки — вытянутой формы, с удлинёнными или палочковидными ядрами. Структура хроматина в них нежно-зернистая, как бы прозрачная. В ядрах просматривается по одному и более мелких ядрышек. Цитоплазма подобных по форме эпителиоидных клеток также слабо контурируется от фона мазка, гомогенная. Эпителиоидные клетки располагаются разрозненно и группами. Чаще всего обнаружение эпителиоидных клеток в пунктате из лимфатического узла связано с поражением саркоидозом и туберкулезом. Реже эпителиоидные клетки встречаются при лимфогранулематозе, в частности при лимфогистио-цитарном варианте опухоли.

### **Цитологическая диагностика лимфом**

Лимфома — это злокачественное заболевание лимфатической ткани, характеризующееся увеличением лимфатических узлов и (или) поражением различных внутренних органов, в которых происходит бесконтрольное

накопление «опухолевых» лимфоцитов. Лимфоцит — клетка крови, являющаяся главным компонентом иммунной системы организма. При лимфоме в результате неограниченного деления «опухолевых» лимфоцитов их потомки заселяют лимфатические узлы и (или) различные внутренние органы, вызывая нарушение их нормальной работы. Термином «лимфома» обозначают большое количество различных видов заболевания, существенно отличающихся друг от друга по своим проявлениям и подходам к их лечению. Все лимфомы разделяют на 2 большие группы: лимфогранулематоз (другое название болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы.

Термином неходжкинские лимфомы обозначают довольно большую группу лимфом, которые не являются болезнью Ходжкина (лимфогранулематозом). Решение о принадлежности лимфомы к группе неходжкинских лимфом или к болезни Ходжкина принимается после цито- и гистологического исследования образца биопсированной ткани. Если при микроскопическом исследовании находят специфические для болезни Ходжкина клетки Березовского-Штернберга-Рида, то ставят диагноз болезни Ходжкина. Если эти специфические клетки не находят, то лимфому относят к группе неходжкинских.

В клинической практике применялось несколько систем классификации лимфом. В каждой системе использовалась своя терминология, что приводило к большим затруднениям как в работе патологов, так и клиницистов. В 1982 г. была предложена рабочая формулировка. Она основывалась на исследовании более тысячи случаев лимфомы, проведенном Национальным институтом рака (США), и была предложена как система, которая может перевести терминологию одной классификации в терминологию другой классификации, чтобы облегчить оценку результатов клинических исследований. Рабочая формулировка не имела целью дополнять системы классификаций, уже находящихся в использовании. Однако спустя годы оказалось, что это как раз то, что может помочь существующей ситуации. В рабочей формулировке все лимфомы разделены на три большие категории: низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности. Однако многие клиницисты считают, что принципиально существует 2 категории лимфом: медленно текущие лимфомы, которые в большинстве случаев неизлечимы, и агрессивно-текущие лимфомы, при которых можно добиться излечения. В целом, первой категории соответствуют лимфомы низкой и промежуточной степени злокачественности по рабочей формулировке, а второй — высоко злокачественные лимфомы.

#### *Степень злокачественности*

##### ***Низкая:***

- диффузная, из мелких лимфоцитов;
- фолликулярная, преимущественно из мелких клеток с расщепленными ядрами;
- фолликулярная, из смеси мелких клеток с расщепленными ядрами и крупных клеток;

***Промежуточная:***

- фолликулярная, преимущественно из крупных клеток;
- диффузная, из мелких клеток с расщепленными ядрами;
- диффузная, из смеси мелких и крупных клеток;
- диффузная, крупноклеточная.

***Высокая:***

- крупноклеточная, иммунобластная;
- лимфобластная;
- из мелких клеток с нерасщепленными ядрами;

***Разные.***

Общим для лимфом является однородность клеточного состава цитогрaмм. Клетки опухоли округлые, располагаются рассыпчато, реже — ограниченными полями, однако в одной плоскости, с четко видимыми межклеточными границами. Расположение ядер в клетках эксцентрично. Ядра округлые или слегка уплощенные, соответственно более широкому сектору цитоплазмы.

Частным цитологическим критерием, позволяющим верифицировать типы лимфом, является структура ядер опухолевых клеток. Так, для ядер пролимфоцитарной лимфомы характерна мелко-глыбчатая, хлопьевидная структура хроматина; для лимфобластной и иммунобластной — свойственны ядра с мелкозернистым или сетчатым хроматином, которые по сравнению с ядрами пролимфоцитарной лимфомы окрашиваются светлее.

Для лимфобластной и иммунобластной лимфом характерным признаком является присутствие в ядрах ядрышек. При наличии одного ядрышка оно чаще располагается в центре ядра. Специфичностью лимфобластной лимфомы с извитыми ядрами является морфологическая структура ядер — их выраженный полиморфизм.

Если цитологическая диагностика лимфомы при диффузном росте опухоли не представляет затруднений, то диагностика нодулярной лимфомы на клеточном уровне намного сложнее. Это обусловлено тем, что при нодулярной лимфоме в лимфатическом узле сохранены участки обычной или гиперпластически измененной лимфоидной ткани. Полученные из данных участков клетки после произведенной пункции могут составлять основную массу клеток мазка.

Отсутствие при этом опухолевых клеток, как и малое их количество, с одной стороны, и сходство их с клетками зародышевых центров фолликулов — с другой, не позволяют с уверенностью верифицировать или диагностировать лимфому.

Из доброкачественных неспецифических процессов в лимфатическом узле лимфому необходимо отличать от гиперпластического лимфаденита, обусловленного реактивным состоянием лимфоидной ткани. В отличие от мономорфной клеточной картины лимфомы, при гиперпластическом неспецифическом лимфадените пунктат представлен различными по морфологии клетками лимфоидного ряда: пролимфоцитами, лимфобластами и иммунобластами. Количество лимфобластов может достигать до 85–87 %

всего клеточного состава мазка. В меньшем количестве встречаются лимфоциты, плазматические клетки. В пунктате присутствуют клетки, которые по своим морфологическим признакам в определенной степени отличаются от типичных лимфобластов и иммунобластов. Морфологически они трудно интерпретируемы и в литературе имеют различные названия, в том числе «лимфоиды». В пунктате постоянно обнаруживаются фолликулярные макрофаги, легко различимые по своим крупным размерам, округло-овальным ядрам и фагоцитированным частицам разрушенных ядер, окрашенных в красновато-фиолетовый или темно-синий цвет. Наличие фолликулярных макрофагов (клеток типа «звездного неба») свидетельствует об активном процессе распада клеток в фолликулах лимфатического узла.

### **Цитологическая диагностика лимфогранулематоза**

Диагноз лимфогранулематоза основывается на обнаружении причудливых многоядерных гигантских клеток, так называемых, клеток Рид-Штернберга или их одноядерного варианта — клеток Ходжкина, окруженных реактивной воспалительной клеточной реакцией, состоящей из лимфоцитов, гистиоцитов, гранулоцитов, эозинофилов, плазматических клеток и клеток стромы. Природа клеток Рид-Штернберга и клеток Ходжкина до конца неясна, однако ряд признаков указывает на их гемопоэтическое происхождение.

Согласно общепринятой классификации различают 4 основных гистологических подтипа лимфогранулематоза:

- 1) лимфоидное преобладание;
- 2) смешаноклеточный вариант;
- 3) нодулярный склероз;
- 4) лимфоидное истощение.

В последние годы в классификацию было внесено дополнение, касающееся типа нодулярный склероз, который разделен на 2 подтипа: grade 1 и grade 2. Последний отличается частой резистентностью к терапии.

Количество опухолевых клеток (клеток Ходжкина и Березовского-Штернберга) в пунктате из лимфатического узла, пораженного лимфогранулематозом, заметно варьирует от единичных экземпляров до значительного количества. Клетки Ходжкина, как предшественники клеток Березовского-Штернберга, представлены крупными мононуклеарными клетками достигающими в диаметре 20–25 мкм. Форма их округлая, овальная или неправильная. Контур клеток четкий. Крупное ядро располагается в центре клетки или эксцентрично. Структура хроматина зернистая, реже в массе однородной зернистости встречаются неравномерно распределенные более крупные глыбки ядерного вещества. Хроматин окрашивается в розовато-фиолетовый цвет. Контур ядра ровный, четкий. В ядрах содержится по одному крупному ядрышку, достигающему в диаметре величины диаметра пролимфоцита; само ядрышко расположено в центре ядра и окрашивается в голубой цвет. Ядра такой структуры приобретают сходство с свиным глазом. Кроме округлых и овальных изредка обнаруживаются ядрышки неправильной формы. Встреча-

ются клетки Ходжкина, ядра которых содержат два и более ядрышек. Цитоплазма клеток Ходжкина окрашивается в светлый или более темный серовато-голубоватый цвет. В большинстве клеток цитоплазма слегка зернистая, в меньшем количестве отмечается выраженная вакуолизация цитоплазмы.

Клетки Березовского-Штернберга достигают в диаметре до 45 мкм. Они преимущественно округлой формы и могут быть как одноядерные, так и многоядерные. С учетом того, что клетки Ходжкина являются одноядерными, при распознавании моноядерных клеток Березовского-Штернберга основное внимание должно быть уделено неровности контура ядра. В зависимости от формы и количества содержащихся в клетках ядер выделяют 3 типа клеток Березовского-Штернберга.

*Первый тип клеток* — это одноядерные клетки опухоли, в которых на поверхности ядер видны различной глубины вдавливания, придающие ядрам почковидную или многолопастную форму. Хроматин ядер более крупнозернистой структуры. Ядрышки в ядрах таких клеток часто неправильной формы, множественные, располагаются в разных участках ядра. В части клеток ядрышки не просматриваются. Край цитоплазмы клеток ровный или фестончатый. Цитоплазма окрашивается в серовато-голубоватый цвет; по структуре она однородная или неравномерно мелковакуолизированная.

*Второй тип клеток* представляет собой двуядерные («зеркальные») клетки, в которых округлые, эллипсоидные или слегка инвагинированные по форме ядра располагаются параллельно, под углом или частично наслаиваются друг на друга. Ядра содержат округлые или полиморфные крупные ядрышки. Интенсивность окрашивания цитоплазмы клеток неоднородна. Структура самих ядер подобна структуре ядер клеток Ходжкина.

*Третий тип клеток* — это многоядерные клетки, содержащие более двух ядер. Чаще всего ядра в таких клетках наслаиваются друг на друга, а границы между ними прослеживаются не на всем протяжении. Структура их ядер не отличается от структуры ядер 1-го и 2-го типов клеток Березовского-Штернберга. Разница между клетками Березовского-Штернберга 3-го типа заключается в величине ядер, однако в целом они относительно крупные.

### **Цитологическая диагностика метастатических поражений лимфоузлов**

Обнаружение метастазов в лимфатические узлы значительно влияет на прогноз заболевания, выбор методов лечения, нередко имеет самостоятельное диагностическое значение, побуждая к поиску первичного опухолевого очага. На 1-м этапе метастазирования в лимфатических узлах определяется реактивная гиперплазия, опухолевые клетки единичные. По мере роста опухоли увеличивается ее клеточная масса, которая вытесняет нормальную лимфоидную ткань. В цитограмме можно обнаружить группы клеток злокачественного новообразования на фоне лимфоидных элементов или преимущественно клетки опухоли и единичные лимфоциты.

## ЛЕКЦИЯ 4

### ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЖИДКОСТИ СЕРОЗНЫХ ПОЛОСТЕЙ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ, ОПУХОЛЕВЫХ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ

#### **Гистофизиологические особенности строения серозных оболочек**

Стенки грудной, брюшной и тазовой полостей выстланы на значительном протяжении особого рода серозными оболочками (плевра, перикард, брюшина), которые переходят также и на большую часть внутренних органов, содействуя отчасти фиксации их положения. По своему строению серозная оболочка, *tunica serosa*, состоит из волокнистой соединительной ткани, покрытой на своей наружной свободной стороне однослойным плоским эпителием (мезотелием). С подлежащей тканью она соединяется при помощи рыхлой подсерозной клетчатки, *tela subserosa*, не везде одинаково развитой. Свободная поверхность серозной оболочки гладка и влажна, вследствие чего органы, покрытые ею, имеют зеркальный блеск. Благодаря своей гладкости и влажности серозная оболочка уменьшает трение между органами и окружающими их частями при движении. В тех местах, где не имеется серозной оболочки, поверхность органов покрывается слоем волокнистой соединительной ткани, *adventitia* (от лат. — внешняя), которая соединяет органы с соседними частями.

#### **Приготовление цитологических препаратов из осадка жидкостей серозных полостей**

Эвакуацию жидкости проводит врач-клиницист. Доставленная в лабораторию жидкость подвергается центрифугированию. Из осадка готовятся микропрепараты. Окрашиваем стекла по Романовскому-Гимза.

#### **Клеточный состав жидкости серозных полостей в норме**

Серозные оболочки плевральной, перикардиальной и брюшной полостей состоят из мезотелия (однослойный плоский эпителий), расположенного на базальной мембране и нескольких слоев эластических и коллагеновых волокон с сетью кровеносных и лимфатических сосудов. Клетки мезотелия округлые, полигональные, формы неправильных треугольников и ромбов. Для мезотелиального покрова серозных оболочек характерна чрезвычайно высокая реактивность.

В нормальных условиях в серозных полостях имеется незначительное количество жидкости, а при раздражении количество ее значительно увеличивается. Клеточный состав серозной жидкости в физиологических условиях отличается значительным многообразием. В ней присутствуют в разных количествах мезотелиальные клетки, макрофаги, лимфоциты, реже зоинофилы, нейтрофилы, тучные клетки. В патологических условиях при нараста-

нии экссудации число смываемых клеточных элементов зависит от характера патологического процесса, стадии его развития и реактивности организма.

Высокая реактивность серозного покрова с постоянной декомплексацией и регенерацией мезотелия обуславливает большое разнообразие мезотелиального клеточного состава жидкостей серозных полостей. Это разнообразие проявляется в общем количестве, соотношении дистрофически измененных и пролиферирующих клеток, их взаимном расположении. В цитологических мазках серозного экссудата мезотелиальные клетки имеют округлые, реже овальные ядра, расположенные в центре, иногда несколько эксцентрично. Хроматиновая сеть в ядре довольно нежная, иногда видно ядрышко. Большая часть цитоплазмы округлая, многогранная, окрашена слабо базофильно. Дистрофически измененные мезотелиальные клетки однотипны при любых патологических процессах. Они преимущественно округлой формы, ядра их в состоянии пикноза, лизиса. Цитоплазма клеток вакуолизированная, имеет пенистый вид, иногда содержит грубые зернистые включения.

Клетки соединительнотканного вида в цитологических препаратах осадка серозных полостей сходны с фибропластами и фиброцитами, располагаются в виде пучков, тяжей, скоплений или разрозненно. Они мелких размеров, веретеновидной формы, с отростками разной длины. Ядра клеток овальные, часто гиперхромные, цитоплазма в большинстве клеток окрашена слабо базофильно.

### **Реактивные изменения мезотелиального покрова серозных оболочек**

#### **Цитологическая диагностика экссудатов и трансудатов**

У больных, у которых серозные оболочки подвергаются патологическим воздействиям, в цитологических препаратах из осадка серозной жидкости выявляются гиперплазированные и пролиферирующие мезотелиальные клетки. Последние обладают выраженными признаками полиморфизма и некоторой атипии: крупные и неодинаковые размеры многих клеток, ядер, гиперхромия цитоплазмы и ядер; часто встречаются двуядерные и вакуолизированные клетки с оттесненным к периферии цитоплазмы ядром. Такие крупновacuолизированные клетки со сдавленным и оттесненным к периферии ядром, иногда принимающим уплощенную форму, могут быть приняты за раковые перстневидные клетки.

В цитограммах жидкости дугласова пространства при доброкачественных опухолях матки и яичника мезотелиальные клетки расположены обычно в виде крупных пластов, имеют округлую, полигональную, ромбовидную или вытянутую форму. Причем выраженная базофилия цитоплазмы мезотелиальных клеток в пласте сочетается обычно с укрупнением размеров и интенсивным окрашиванием ядер. Эти признаки пролиферации мезотелия свойственны всем клеткам одного пласта; в пределах его ядерный и клеточный полиморфизм отсутствует.

При хронической сердечной и печеночной недостаточности мезотелиальные клетки в цитологических препаратах располагаются разрозненно, иногда в виде небольших пластов и скоплений, могут встречаться структуры, сходные с железистыми. Резко выраженных признаков пролиферации с атипией не наблюдается. Большая часть клеток находится в состоянии дистрофии. В некоторых случаях наблюдаются гигантские симпласты округлой или полигональной формы с большим числом мономорфных укрупненных ядер, расположенных скудно в центре или в виде кольца.

При острых воспалительных процессах мезотелиальный клеточный состав в цитологических препаратах представляет наибольшие трудности для правильного распознавания, так как клетки приобретают выраженные признаки атипии и становятся сходными с элементами рака. В мазках преобладают крупные мезотелиальные клетки с резко выраженной базофилией цитоплазмы и гиперхромией ядер, с увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения. В ядрах просматриваются укрупненные ядрышки. Встречаются гигантские и многоядерные клетки, фигуры митоза и амитоза.

Резко выраженная пролиферация мезотелиальных клеток с атипией отмечается также при механическом и химическом повреждении серозного покрова (пункция дугласова пространства, оперативное вмешательство, случайное попадание контрастной массы в серозную полость).

### **Цитологическая характеристика мезотелиомы**

Среди патологических процессов, поражающих плевру, злокачественные новообразования встречаются редко. Это либо первичные поражения плевры, либо рак легкого с распространением на плевру, либо метастазы (те же поражения могут встречаться в брюшной полости и изредка в перикардальной).

Первичное злокачественное новообразование серозных оболочек — мезотелиома представляет значительные трудности для прижизненной диагностики не только на ранних, но и на поздних стадиях заболевания. Заподозрить мезотелиому в цитологических препаратах осадка серозной жидкости и поставить цитологический диагноз мезотелиомы можно в том случае, когда в мазке присутствуют клетки эпителиального и соединительнотканного вида (смешанный тип). Клетки эпителиального характера располагаются в мазках в виде пластов, сосочкоподобных и железистых структур, скоплений и разрозненно. Они однотипны, чаще округлой формы, разной величины, располагаются по размерам. Ядра клеток округлой формы, разной величины, располагаются центрально или эксцентрично. Многие из них гиперхромны. Иногда видны ядрышки. Цитоплазма окружает ядро в виде узкого или широкого ободка, окрашена неравномерно (в одних клетках более интенсивно в центре, в других по периферии). В препаратах встречаются клетки с морфологическими признаками секреции (клетки типа перстневидных). Иногда при мезотелиоме клетки опухоли отличаются выраженным полиморфизмом. При этом клетки опухоли напоминают по цитологическим признакам гиперплазированный и пролиферирующий мезотелий.

## Метастатические поражения брюшины и плевры при раке различных локализаций

Основным клеточным составом экссудата при метастатическом поражении являются мезотелиальные и лимфоидные клетки. Последние отражают реакцию организма на опухоль.

Железистые раки являются наиболее частой причиной поражения серозных покровов. Морфологические особенности опухолевых клеток идентичны в брюшной и плевральной полостях. Однако в процессе дифференциальной диагностики необходимо иметь в виду наиболее частое поражение плевры — при раке легкого и молочной железы. Опухоли других локализаций метастазируют по серозному покрову значительно реже.

Наиболее частой формой злокачественных опухолей яичников являются раки, возникающие из псевдомуцинозных и (или) эпителиальных кист яичников. Одной из таких злокачественных опухолей является папиллярная кистома (пролиферирующая папиллярная цистаденома). Установление этой формы опухоли яичника при цитологическом исследовании экссудата имеет большое практическое значение, поскольку прогноз заболевания может быть благоприятным даже при клинической картине запущенного рака.

Диссеминация по серозному покрову опухоли, возникающей из псевдомуцинозных или эпителиальных кист яичников, сопровождается, как правило, появлением большого числа элементов новообразования в экссудате. Преобладает расположение клеток в виде папиллярных структур, встречаются также и железистоподобные структуры опухоли.

При диссеминации по серозному покрову пролиферирующей папиллярной цистаденомы опухолевые клетки в цитологических препаратах асцитической жидкости отличаются мономорфностью. Это небольшие клетки, чаще округлой формы, с округлыми ядрами, расположенными эксцентрично. Контур ядра четкие, ровные, хроматин окрашен интенсивно.

Еще одной разновидностью рака яичников, часто диссеминирующей по серозному покрову, является папиллярная цистаденокарцинома яичника. Цитограмма экссудата при папиллярной цистаденокарциноме так же, как и при пролиферирующей папиллярной цистаденоме, представлена папиллярными структурами, образованными более крупными и гигантскими клетками или клетками меньших и средних размеров, округлой формы. В некоторых случаях папиллярные структуры образованы клетками разных размеров. Опухолевые клетки структур и комплексов выглядят мономорфными, но с выраженными признаками атипичности. Характерным для папиллярной цистаденокарциномы являются ядерный полиморфизм и появление многоядерных клеток. Цитоплазма в большинстве клеток равномерно зернистая, окрашена в базофильные тона. Однако в клетках с признаками секреции апикальная часть цитоплазмы окрашена оксифильно. Секретирующие клетки появляются в экссудате при более дифференцированных формах

рака яичников. Они вырабатывают слизь. Слизистые массы располагаются по поверхности клеток, в виде тонких волоконцев, весьма сходных с ресничками.

По характеру расположения клеток и их морфологии цитологическая картина экссудата при первичном очаге рака в желудке или кишечнике существенно отличается от картины, наблюдаемой при папиллярных опухолях яичников. Клетки в препаратах располагаются, как правило, в виде железистоподобных структур, неправильной формы комплексов или разрозненно. Железистоподобные структуры состоят из мономорфных небольших клеток или из крупных клеток с большими полиморфными ядрами. Особенностью клеток рака, исходящего из желудка и кишечника, является эксцентрическое расположение ядер по самому краю клетки. Ядра часто приобретают серповидную, ладьевидную форму. Наиболее характерным и специфичным для рака, исходящего из желудка и кишечника, является интенсивная окрашиваемость ядер на фоне светлой пенистой и вакуолизированной цитоплазмы, что говорит о секторных функциях клеток.

При метастатическом поражении плевры раком молочной железы в цитологических препаратах плеврального экссудата видны солидные скопления шаровидной или овальной формы, состоящие из раковых клеток. Размеры этих образований варьируют от относительно небольших до очень крупных. В центре таких образований клетки располагаются без определенного порядка, а по периферии вытягиваются и образуют как бы замыкающее кольцо. Клетки в шаровидном образовании очень плотно лежат друг к другу, в них просматривается небольшая узкая зона цитоплазмы. Выявление характерной группировки клеток в виде шарообразных солидных структур позволяет отнести их к опухолевым в том случае, когда клетки имеют небольшие размеры и отличаются мономорфностью, так как именно при раке молочной железы подобные клетки в экссудате наблюдаются часто. Наоборот, резко выраженный клеточный и ядерный полиморфизм с обилием фигур прямого деления встречается при этом новообразовании крайне редко.

Цитологический диагноз при метастатическом поражении плевры железистой формой рака легкого ставится только в том случае, если в мазках присутствуют железистоподобные комплексы раковых клеток. Отдельные клетки, даже с выраженными признаками атипии не дают право на диагноз рака, так как мезотелий в процессе воспалительной пролиферации может приобретать такие же формы. Как правило, в цитограмме плеврального экссудата при данной форме рака легкого преобладают клетки крупных размеров, округлой формы. Характерен выраженный полиморфизм клеток и ядер. Разнообразны степень строения ядер и хроматина. Секреторная функция клеток опухоли в одних случаях выявляется в виде обильной оксифильной зернистости в апикальной их части, в других — в виде появления гомогенных розоватых масс, имеющих шаровидную форму. Значительно число и клеток типа перстневидных. Однако в отличие от клеток рака, исходящего из желудочно-кишечного тракта, ядра таких клеток, как правило, сохраняют овальную форму.

Клеточные элементы плоскоклеточного рака в плевральном экссудате наблюдаются редко в силу крайне редкого метастазирования этой формы рака по серозному покрову. Раковые клетки в мазках располагаются в виде пластов, тяжей, сосочков, комплексов неправильной формы. Значительная часть клеточных элементов опухоли располагается разрозненно. Наиболее легко распознается по экссудату высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак. При этой форме опухоли раковые клетки сохраняют в экссудате свой полиморфизм, гиперхромные их ядра резко выделяются на фоне светлой стекловидной цитоплазмы. Помогает диагнозу постоянное присутствие клеток с лизированными ядрами — чешуек, а также скопление зернистых масс клеточного распада. При менее дифференцированных формах плоскоклеточного рака без ороговения разрозненно лежащие клетки всегда имеют округлую форму, светлые ядра, базофильную цитоплазму.

### **Метастатические поражения брюшины и плевры неэпителиальными опухолями**

Из неэпителиальных опухолей, способных метастазировать в брюшину и плевру можно выделить пигментную меланому, остеогенную саркому, плазмоцитому, саркому Юинга, лимфогранулематоз.

Пигментная меланома — злокачественное новообразование кожи, развивающееся из пигментных клеток — меланобластов. Клетки данной опухоли при метастатическом поражении брюшины и плевры выявляются в экссудате в изобилии. Они имеют разные размеры, но преобладают крупные и гигантские. Располагаются преимущественно разрозненно. Клетки опухоли имеют различную форму, полиморфные ядра. В цитоплазме многих клеток содержится в изобилии пигмент меланин в виде мелких включений различного размера.

Плазмоцитомы — разновидность миеломной болезни, проявляющаяся в виде локальной опухоли. При метастазировании клеток данной опухоли в брюшину и плевру в экссудате выявляются в большом количестве плазматические клетки различной степени дифференцировки. Преобладают незрелые элементы с атипией клеток и ядер, встречаются 2, 4-ядерные клетки.

Клиническая диагностика большинства случаев выпотных плевритов не вызывает почти никаких затруднений. Однако хорошо известно, что уточнение характера плеврального выпота и цитологическая диагностика экссудата возможны только при использовании диагностической пункции. Пункцией определяется как наличие экссудата, так и характер его — серозный, серозно-гнойный, гнойный и т.д. Более детальная диагностика экссудативных плевритов с выявлением этиологии заболевания возможна только при использовании бактериологических методов исследования, а также морфологического изучения клеточного состава осадка пунктата. Жидкость, полученную из плевральной, перикардиальной и брюшной полостей, центрифугируют, а из полученного осадка готовят цитологические препараты.

## **ЛЕКЦИЯ 5**

### **ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

#### **Анатомо-физиологические, гистологические и цитологические особенности строения молочной железы**

Молочная железа взрослой женщины вне периода беременности и лактации состоит из 15–20 долей, каждая из которых имеет свой выводной проток, открывающийся на верхушке соска. Доли разделены рыхлой волокнистой соединительной тканью и жировой клетчаткой. Каждая доля в свою очередь состоит из множества долек, построенных из большого количества концевых отделов — ацинусов, от которых берут начало самые мелкие внутридольковые выводные протоки — молочные ходы. Молочная железа взрослой женщины — сложная разветвленная трубчато-альвеолярная. Ацинусы и млечные ходы выстланы одним слоем кубического эпителия, к которому с наружной стороны прилежат миоэпителиальные клетки. Более крупные выводные протоки в молочной железе выстланы призматическим эпителием, лежащим в 2–3 ряда в зависимости от диаметра протока. Общие выводные протоки, открывающиеся на верхушке соска выстланы многослойным плоским эпителием с наклоном к ороговению.

#### **Способы получения и характер материала для цитологической диагностики заболеваний молочной железы. Цитологическое исследование пунктатов молочной железы**

Из молочной железы, в отличие от других органов наиболее легко получить материал для цитологического исследования. Объектом исследования может быть:

- пунктат опухоли;
- выделения соска;
- отпечатки или соскобы с эрозированной поверхности соска;
- отделяемое из свищевых ходов;
- пунктат уплотнения в области послеоперационного рубца;
- отпечатки с разреза удаленной во время операции опухоли.

#### ***Гистологическая и цитологическая классификация заболеваний молочной железы***

I. Доброкачественные дисплазии (дисгормональные гиперплазии, мастопатии).

1. Киста (кистозная мастопатия):

а) простая киста.

б) папиллярная киста.

в) киста с пролиферацией эпителия.

г) папиллярная киста с атипической пролиферацией эпителия.

2. Проллиферативные изменения эпителия (железистая мастопатия):
  - а) умеренно выраженные;
  - б) с атипической пролиферацией эпителия.
3. Гинекомастия с:
  - а) умеренной пролиферацией эпителия;
  - б) атипической пролиферацией эпителия.
- II. Доброкачественные опухоли:
  1. Аденома молочной железы.
  2. Аденома соска.
  3. Внутрипротоковая папиллома.
  4. Фибroadенома с:
    - а) умеренной пролиферацией эпителия;
    - б) атипической пролиферацией эпителия;
    - в) спролиферацией элементов стромы — листовидная опухоль;
    - г) предсаркоматозными изменениями стромы — листовидная опухоль с предсаркоматозной стромой.
  5. Доброкачественные неэпителиальные опухоли.
- III. Рак.
  1. В зависимости от степени дифференцировки клеток паренхимы:
    - а) низкодифференцированный;
    - б) умереннодифференцированный;
    - в) высокодифференцированный.
  2. В зависимости от степени дифференцировки клеток паренхимы и (или) гистологической формы опухоли:
    - а) солидный (анапластический, гигантоклеточный) низкодифференцированный;
    - б) солидный низкодифференцированный;
    - в) солидный умереннодифференцированный;
    - г) скirrosный умереннодифференцированный;
    - д) тубулярный скиpр из мелких клеток;
    - е) аденокарцинома низкодифференцированная;
    - ж) аденокарцинома умереннодифференцированная;
    - з) аденокарцинома высокодифференцированная;
    - и) цистаденокарцинома умереннодифференцированная;
    - к) цистаденокарцинома высокодифференцированная;
  3. Особые цитологические варианты:
    - а) медуллярный;
    - б) папиллярный;
    - в) слизистый из перстневидных клеток;
    - г) слизистый с внеклеточным содержанием слизи;
    - д) дольковый;
    - е) плоскоклеточный;
    - ж) апокринный;
    - з) педжета.

#### IV. Саркомы.

1. Из предшествовавшей листовидной опухоли.
2. Первичные, различного генеза.
3. Метастатические опухоли:
  - а) метастаз пигментной меланомы;
  - б) метастаз гепатоцеллюлярного рака;
  - в) метастаз высокодифференцированного рака щитовидной железы;
  - г) метастаз — без уточнения гистологической формы первичной опухоли.

#### IV. Воспалительные процессы.

1. Неспецифические:
  - а) острый;
  - б) подострый продуктивный;
  - в) хронический продуктивный;
  - г) плазмноклеточный;
  - д) липогранулема (олеогранулема).
2. Специфические:
  - а) туберкулезный мастит.

### **Цитологическая диагностика при остром, подостром и хроническом мастите**

Для неспецифических воспалительных процессов молочной железы — *маститов* — характерно присутствие в мазках нейтрофилов, гистиоцитов, макрофагов, плазмоцитов, тучных клеток, лимфоцитов. При воспалительных процессах, сопровождающихся некрозом жировой ткани, помимо указанных клеток, присутствуют ксантомные клетки (липофаги). В зависимости от стадии процесса (острое, подострое, хроническое воспаление) и характера мастита соотношение указанных клеток может быть различным.

При *остром неспецифическом мастите* в цитограммах преобладают нейтрофилы, в небольшом количестве встречаются лимфоциты, плазмциты, макрофаги. При нагноении весь фон препарата покрыт зернистыми массами, фибрином и дистрофически измененными нейтрофилами.

При *подостром неспецифическом мастите* в цитограмме преобладают макрофаги, гистиоциты, плазматические клетки. Нейтрофилы малочисленны.

*Хронический неспецифический мастит* диагностировать с помощью цитограмм трудно, так как гистиоцитарные элементы при нем имеют разнообразную форму и величину и их можно ошибочно спутать с новообразованием в молочной железе.

Одной из форм неспецифического воспаления молочной железы является *липогранулема*. Липогранулема — очаг хронического воспаления, характеризующийся наличием мелких кист, выстланных крупными эпителиоидными клетками, содержащими жировые массы. В молочной железе липогранулема возникает на месте некроза жировой ткани железы после

травмы, реже хирургического вмешательства. Липогранулема молочной железы представляет значительный интерес, поскольку при клиническом исследовании часто симулирует рак. В цитограмме при липогранулеме молочной железы обнаруживаются ксантомные клетки, характерные для продуктивного воспаления.

Специфическое воспаление молочной железы — чаще всего *туберкулезный мастит*, при котором в мазках обнаруживаются немногочисленные эпителиоидные клетки и гигантские клетки Пирогова-Лангханса. Цитологический диагноз при этом целесообразно подтвердить обнаружением микобактерий туберкулеза.

### **Доброкачественные мастопатии молочной железы: кистозная мастопатия, железистая мастопатия, гинекомастопатия**

При *кистозной мастопатии (фиброзно-кистозная болезнь)* в цитограмме появляются уплощенные эпителиальные клетки выстилки кисты. Клетки крупные, полигональной формы, с большим объемом базофильной гомогенной, иногда мелкозернистой цитоплазмы. Небольшие округлой формы ядра в таких клетках расположены центрально. При простой кисте уплощенные клетки ее выстилки располагаются в виде пластов (монослоя), реже изолированно или небольшими группами. При папиллярной кисте в цитограммах присутствуют вытянутые, ветвящиеся комплексы из клеток уплощенного эпителия, а также клетки кубического, призматического и апокринного эпителия. Клетки апокринного эпителия в мазках всегда видны хорошо, так как имеют крупные размеры. Цитоплазма их слабо базофильная, небольшие ядра, и, самое главное, эти клетки имеют базофильную зернистость у апикального края.

Наряду с эпителиальными клетками при кистозной мастопатии обычно присутствуют клетки типа молозивных телец (пенистые или ксатомные клетки). Считают, что эти клетки являются производными как мезенхимы, так и эпителия. По морфологическим признакам эти клетки похожи на молозивные тельца молозива женщин. Они округлой формы, имеют разную величину, небольшие ядра и, самое главное, мелкопенистую, вакуолизированную цитоплазму. В вакуолях клеток типа молозивных телец содержится жир.

Пролиферативные процессы, имеющие место при кистозном изменении молочной железы, сопровождаются увеличением размеров клеток и ядер, повышением степени окрашиваемости ядер и цитоплазмы, укрупнением ядрышек. Отмечается также многослойное беспорядочное расположение эпителиальных клеток, образование папиллярных структур.

Существенных различий в морфологии эпителиальных клеток при доброкачественных дисплазиях и доброкачественных опухолях (типа фиброаденомы) в цитологических мазках не отмечается. Поэтому дифференциальный цитологический диагноз железистой мастопатии и фиброаденомы невозможен.

Проявлениями доброкачественной дисплазии грудной железы у мужчин является гинекомастия. Клеточный состав в цитологических препаратах при гинекомастии аналогичен описанному при мастопатии и фиброаденоме у женщин. Цитологический диагноз «гинекомастия» правомерен тогда, когда известно, что материал для исследования получен у мужчин.

### **Доброкачественные опухоли молочной железы: аденома молочной железы и соска, внутрипротоковая папиллома, фиброаденома**

*Аденома* молочной железы — доброкачественная опухоль возникающая из железистого эпителия органа. Встречается редко. Распознается в цитологических препаратах благодаря наличию одинаковой величины, средних размеров, призматической и округлой формы клеток с эксцентрично расположенными ядрами. Клетки окрашены одинаково. Многоклеточные структуры отсутствуют. Фон мазка чистый, представлен клетками крови.

*Аденома соска* в цитологических препаратах не имеет специфических признаков. Клеточный состав и морфологические признаки при данной патологии молочной железы напоминают цитологическую картину при пролиферативной мастопатии.

*Внутрипротоковая папиллома* в цитологических мазках диагностируется по триаде признаков: папиллярные комплексы из клеток кубического или призматического эпителия, гемосидерофаги — макрофаги, фагоцитировавшие гемосидерин, эритроциты (свежие и измененные).

*Фиброаденома с атипической пролиферацией клеток* характеризуется появлением не очень крупных клеток с различными по величине ядрами с неровными контурами.

Листовидную опухоль или фиброаденому с выраженной пролиферацией элементов стромы считают основным источником развития сарком молочной железы.

*Саркома* — злокачественная опухоль, исходящая из соединительной ткани и ее производных. Листовидная опухоль молочной железы характеризуется активным размножением клеточных элементов соединительнотканной стромы. Поэтому в цитологических препаратах при данной патологии наряду с клетками кубического эпителия появляется множество и неэпителиальных клеток: фибропласты, фиброциты, жировые, мезенхимные, иногда хрящевые и костные.

Цитограмма листовидной опухоли с предсаркоматозной пролиферацией элементов стромы, наряду с перечисленными видами клеток содержит и клеточные элементы саркомы — единичные, крупные клетки причудливой или вытянутой формы.

### **Цитологическая диагностика рака молочной железы**

*Высокодифференцированный рак* молочной железы характеризуется атипическими клетками, многие из которых расположены в железисто- и

сосочкообразных комплексах. Атипичные клетки сохраняют некоторое сходство с клетками эпителия молочной железы. Они имеют округлую, кубическую, призматическую форму. Ядра клеток округлые, часто неправильной формы, расположены эксцентрично, видны ядрышки. Цитоплазма часто по объему больше, чем ядро, мелкопенистая или зернистая.

При *умеренно-дифференцированной форме рака* молочной железы снижается адгезивная способность большинства клеток паренхимы, поэтому наряду с эпителиальными комплексами, встречается множество разрозненных атипических клеток. Комплексное расположение атипических клеток характеризуется наличием в мазках структур, напоминающих железистые пузырьки — ацинусы. Полиморфизм раковых клеток и их ядер более выражен (клетки и ядра более крупные, разной формы, видны множественные ядрышки, цитоплазма мелкозернистая с фестончатым контуром).

При *низкодифференцированном раке* молочной железы большинство клеточных элементов не имеет сходства с клетками железистого эпителия молочных желез. Клетки располагаются разрозненно и в рыхлых скоплениях. Цитологическими разновидностями низкодифференцированного рака являются гигантоклеточный (полиморфноклеточный) и круглоклеточный рак.

*Гигантоклеточный низкодифференцированный рак* характеризуется выраженным полиморфизмом клеток, имеющих полиморфные ядра с множественными увеличенными ядрышками. Цитоплазма мелкозернистая или гомогенная, обильная окрашивается неравномерно. Часто встречаются двоядерные, а иногда и многоядренные клетки.

*Низкодифференцированный круглоклеточный рак* характеризуется наличием в мазках круглых клеток с округлыми ядрами, занимающими почти всю клетку. Цитограмма при этом очень напоминает таковую при лимфосаркоме. Однако, в отличие от лимфосаркомы, при круглоклеточном раке атипичные клетки имеют ядра со слабо окрашенным хроматином, ядрышки в большинстве случаев не видны.

## ЛЕКЦИЯ 6

### ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

#### Гистологические особенности строения дыхательной системы.

#### Цитологические особенности различных отделов органов дыхания в норме

*Трахея.* Трубчатый орган, стенка которого состоит из 4 оболочек: слизистой; подслизистой; фиброзно-хрящевой; адвентициальной. Эпителий слизистой оболочки однослойный, многорядный, призматический, мерцательный. Различают 4 типа клеток: призматические реснитчатые, бокаловидные, вставочные, эндокринные. Призматические реснитчатые клетки имеют на апикальной поверхности 200–250 ресничек, мерцающих синхронно в противоположную вдыхаемому воздуху сторону. Этим обеспечивается выведение частиц во внешнюю среду. Бокаловидные клетки — одноклеточные, эндоэпителиальные железы, вырабатывают слизь — муцин (гиалуроновая и сиаловая кислоты). Их функция — механическая очистка, увлажнение воздуха. Вставочные клетки это камбиальные (стволовые) клетки для всех видов. Эндокринные клетки представлены элементами диффузно-эндокринной системы, которые выделяют биогенные амины и пептидные гормоны и обеспечивают местную регуляцию функций (тонус, просвет бронхов). ЕС-клетки — серотонин, ECL-клетки — гистамин, Р-клетки — бомбезин, D-клетки — вазоинтестинальный полипептид. Собственная пластинка слизистой — рыхлая соединительная ткань с двумя особенностями: обилие эластических волокон, идущих продольно вдоль воздухоносных путей до альвеол; большое количество лимфоцитов, располагающихся одиночно или в виде фолликулов. Здесь происходит заключительная, антигензависимая стадия дифференцировки лимфоцитов с образованием клеток-эффекторов клеточного и гуморального иммунитета и клетки памяти. Подслизистая оболочка представлена рыхлой соединительной тканью, в которой расположены концевые секреторные отделы смешанных слизисто-белковых желез, а также присутствуют лимфатические фолликулы. Фиброзно-хрящевая оболочка состоит из 16–20 незамкнутых колец гиалиновой хрящевой ткани, которые на задней поверхности соединены рыхлой соединительной тканью с пучками лейомиоцитов. В адвентиции располагается в основном рыхлая соединительная ткань. Трахея подразделяется на два главных бронха, которыми открывается бронхиальное дерево.

Анатомически и клинически бронхи классифицируются на: внелегочные (главные, долевыe, зональные); внутрилегочные (субсегментарные, междольковые, внутридольковые). Стенки крупных бронхов (5–15 мм) имеют 4 оболочки. Отличия от стенок трахеи: слизистая оболочка начинает собираться в продольные складки, фиброзно-хрящевая оболочка становится замкнутой (в главных бронхах), а затем прерывистой, приобретая

вид отдельных хрящевых пластин. Средние бронхи (диаметр 2–5 мм) также имеют 4 оболочки. Здесь хорошо выражена мышечная пластинка, состоящая из 2-х циркулярных пучков взаимно противоположного направления, поэтому она собрана в многочисленные складки; слизистая становится тоньше, эпителиоциты — ниже, бокаловидных клеток меньше. Количество желез в ней, по сравнению с трахеей, резко уменьшается, фиброзно-хрящевая оболочка представлена отдельными хрящевыми островками, в которых гиалиново-хрящевая ткань постепенно сменяется эластической, адвентиция истончается. Мелкие бронхи имеют 2 оболочки: внутренняя слизистая; наружная адвентициальная. При этом слизистая оболочка имеет ярко выраженный складчатый характер, так как мышечная пластинка развита еще интенсивней, чем в средних бронхах. Хрящевой ткани здесь нет. Эпителий однослойный, двурядный, кубический, реснитчатый. Присутствуют все типы клеток, но бокаловидные единичные. Нейроэндокринный комплекс представлен нейроэндокриноцитами. Добавляется еще 2 вида клеток: секреторные клетки Клара, которые синтезируют фермент, расщепляющий сурфактант, и дендритные (антиген-представляющие клетки). Лимфоцитов и плазмочитов много. Адвентициальная оболочка истончена.

Терминальные бронхиолы покрыты однослойным, однорядным кубическим эпителием. Бокаловидные клетки отсутствуют. Мышечная пластинка распадается на отдельные пучки лейомиоцитов. Адвентиция очень тонкая.

Структурно-функциональной единицей респираторного отдела является ацинус. Совокупность 12–18 ацинусов представлены дольками. Внутренняя поверхность альвеолы выстлана однослойным, плоским эпителием, так как более 90 % поверхности альвеол занимают плоские эпителиоциты. В составе эпителиальной выстилки альвеолы выявляются 3 типа клеток: альвеоциты 1-го типа (респираторные) — клетки уплощенной формы. Основная функция — респираторная. Альвеолоциты 2-го типа (секреторные) — крупные, овальной формы, с многочисленными органеллами. Секретируют сурфактант (эндоальвеолярная сурфактантная пленка). Функции сурфактанта: снижает поверхностное натяжение альвеол, облегчая раздувание их на вдохе и препятствуя полному спаду на выдохе; защитная — препятствует проникновению микробов; формирует противоотечный барьер — препятствует выпотеванию жидкости из сосудов альвеол. Также альвеолоциты 2-го типа секретируют интерферон и лизоцим. Альвеоциты 3-го типа (хеморецепторы) имеют на поверхности микроворсинки и относятся к клеткам диффузной эндокринной системы, которые контролируют концентрацию и состав сурфактанта и метаболическую активность альвеол, бронхиолярного эпителия, выделяя биогенные амины и пептидные гормоны. Все виды альвеолоцитов располагаются на базальной мембране, за которой располагается строма альвеолы — многочисленные эластические волокна, оплетающие альвеолы, препятствующие перерастяжению и разрыву их при вдохе, а также фибробласты, синтезирующие эти волокна и макрофаги, ко-

торые могут выходить в просвет альвеолы. Функции макрофагов: защита от загрязнения и инфицирования; синтез антимикробных факторов; поглощение избытка сурфактанта. В строме располагаются многочисленные гемокапилляры, оплетающие альвеолы. Располагаются они строго напротив тонких пластин респираторных альвеолоцитов и образуют с ними единую альвеолокапиллярную базальную мембрану.

### **Способы получения и характер материала для цитологической диагностики заболеваний органов дыхания**

Этапы цитологического исследования легких:

1. Первый этап — цитологические исследования мокроты:

а) мокроты, спонтанно выделяемой при утреннем кашле. Проводится исследование из 3-х образцов утренней мокроты пациента. Мазки готовят из 3-х частей каждого образца отделяемой мокроты;

б) мокроты, отошедшей у пациента в течение 3-х дней при продуктивном кашле из глубины легких, с последующей концентрацией содержащихся в ней клеток;

в) мокроты, отошедшей у пациента после приема аэрозольной ингаляции.

2. Второй этап — цитологические исследования с помощью щеточной браш-биопсии или пункционной биопсии после определения локализации опухоли:

а) гибкая фиброскопическая щеточная цитология;

б) селективные бронхиальные смывы или браш-биопсия через катетер Матраса;

в) чрезкожная тонкоигольная аспирация.

3. Третий этап — цитологические исследования проводятся:

а) в дополнение к открытой биопсии легкого в ходе торакотомии;

б) для оценки цитологического эффекта проведенного курса лучевой терапии и антиопухолевого химиотерапии.

### **Техника приготовления цитологического препарата мокроты**

Мокроту, помещенную в чашку Петри, рассматривают на белом и черном фоне. Иглой выбирают различные составные части мокроты (тканевые клочки с примесью крови). Материал помещают на предметное стекло, накрывают покровным. Препарат просматривают на малом увеличении, затем на большом.

### **Особенности цитологического исследования препаратов мокроты и браш-биопсий**

Характер цитограммы зависит от патологического процесса. При бронхитах в мокроте встречаются сегменто-ядерные нейтрофильные лейкоциты, эритроциты, пласты клеток бронхиального эпителия. При раке легкого в мазках (браш-биопсия) обнаруживаются комплексы атипичных клеток с признаками злокачественности.

### ***Цитологические особенности клеток при реактивных, метапластических и диспластических изменениях респираторного эпителия***

*Гиперплазия клеток бронхиального эпителия.* Бронхиальный эпителий представляет собой однослойный многорядный реснитчатый эпителий, в котором выделяют реснитчатые, бокаловидные и базальные (вставочные) клетки.

Гиперплазия реснитчатых и бокаловидных клеток проявляется увеличением числа и объема соответствующих клеток и часто наблюдается при хроническом бронхите, бронхоэктазах, бронхиальной астме, иногда вирусных заболеваниях легких. О гиперплазии реснитчатых и бокаловидных клеток свидетельствует увеличение в мазках размеров клеток, ядер, ядрышек, появлением двух-, трех- и многоядерных клеток и сосочковых скоплений.

Базальные клетки — клетки герминативного слоя бронхиального эпителия. Базальноклеточная гиперплазия – аномальная структура, характеризующаяся разрастанием базальных клеток, что на гистологических препаратах проявляется увеличением количества их слоев. На цитологических препаратах при базальноклеточной гиперплазии клетки мелкие с крупными, округлой формы, гиперхромными ядрами (примерно равной величины), тонким ободком цианофильной цитоплазмы.

*Плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия.* Плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия — замена однослойного многорядного реснитчатого эпителия многослойным плоским эпителием. Плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия часто наблюдается при пневмонии, бронхоэктазах, абсцессах, туберкулезе, эмфиземе, раке легких, а также у злостных курильщиков. Было установлено, что чаще плоскоклеточная метаплазия отмечается в местах разветвления бронхов при хроническом воспалении их слизистой оболочки. В настоящее время выделяют 4 стадии изменений бронхиального эпителия при метаплазии:

1. Гиперплазия клеток базального слоя мерцательного эпителия. Гистологически базальный слой утолщен. На поверхности расположены клетки цилиндрического мерцательного эпителия.

2. Предпереходная метаплазия. Гистологически утолщен весь эпителий. Он состоит из удлиненных клеток со скудной цитоплазмой. Ядра клеток имеют отчетливые ядрышки. В клетках поверхностного слоя видны сохранившиеся реснички.

3. Переходная метаплазия (неполная). Гистологически эпителий представлен несколькими рядами клеток кубической, полигональной формы. Кубические клетки поверхностного слоя лишены ресничек. Этот тип метаплазии бронхов встречается особенно часто.

4. Плоскоклеточная метаплазия (полная). При этом виде метаплазии отмечается послойное расположение клеток в эпителиальном слое. Самый широкий средний слой состоит из полигональных клеток. Он покрыт уплощенными клетками. В клетках поверхностного слоя сохраняются ядра,

хотя в цитоплазме иногда определяются процессы ороговения («стекло-видная цитоплазма»).

Большинство метапластических изменений в дыхательных путях относятся к транзиторной стадии. Однако плоскоклеточную метаплазию с признаками выраженной атипии относят к предопухолевым изменениям и считают этапом на пути к прогрессии плоскоклеточного рака легкого. Эту форму метаплазии часто обозначают как тяжелую дисплазию эпителия бронхов.

Цитологически при метаплазии клетки имеют полигональную форму с небольшим объемом цитоплазмы. Клеточные границы размыты. Метаплазированные клетки, расположенные в виде скоплений имеют вид булыжной мостовой. Ядра клеток овальной формы, довольно одинакового размера, пикнотичны.

При метаплазии с признаками атипии важно оценить степень атипии (слабая, умеренная, выраженная). При слабой степени атипии наблюдается небольшое увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения в отдельных клетках. Большинство клеток и ядер однотипны. При умеренной атипии нарастают полиморфизм и гиперхроматоз ядер. Однако контуры ядер преимущественно ровные. Ядерно-цитоплазматическое соотношение в клетках увеличивается. При выраженной степени атипии во многих метаплазированных клетках резко повышено ядерноцитоплазматическое соотношение, нарастает полиморфизм, число ядер с грубозернистым хроматином.

Метаплазию с выраженной атипией клеток особенно трудно дифференцировать с плоскоклеточным раком легкого. В отличие от рака в скоплениях метаплазированных клеток ядра, ядрышки, гранулы хроматина имеют ровные контуры; характерны темные ядра с неразличимой структурой хроматина, отсутствие многоядерных и гигантских причудливых клеток, межклеточных мостиков, менее часты признаки ороговения. При раке наряду с комплексами видны изолированные опухолевые клетки. Из-за более прочных межклеточных связей изолированные метаплазированные клетки с признаками атипии встречаются редко.

### ***Цитологическая диагностика различных форм рака легкого***

*Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак.* Плоскоклеточный рак бронхов чаще встречается у мужчин и в большинстве случаев исходит из бронхов I и II порядка. Сравнительно реже эта опухоль исходит из мелких бронхов. Центральная локализация плоскоклеточного рака, а также предрасположенность клеток плоского эпителия к слущиванию дает возможность положительной диагностики данной формы рака при цитологическом исследовании мокроты. Однако в последнее время для диагностики плоскоклеточного рака используют инструментальный материал. Следует помнить, что в мокроте часто видны преимущественно изолированные раковые клетки, тогда как в инструментальном материале преобладают комплексы раковых клеток.

Более дифференцированной формой плоскоклеточного рака является рак с ороговением. В цитологических препаратах при этой форме плоскоклеточного рака клетки имеют нитевидную и каплевидную форму. В препаратах мокроты в клетках выявляются полиморфные, с неровными контурами, «кляксовидные ядра». Последнее связано с пикнозом и гиперхромией ядер. Цитоплазма выражена, резко очерчена, при окраске мокроты гематоксилин-эозином ярко-оксифильная (признак ороговения).

При плоскоклеточном раке *без ороговения* в цитологических препаратах преобладают парабазальные формы раковых клеток, крупных размеров, округлой и полигональной формы с центрально расположенными большими ядрами, в которых часто видны ядрышки. Объем цитоплазмы снижается. В комплексах клеток плоскоклеточного рака могут определяться межклеточные мостики.

При *недифференцированной форме* плоскоклеточного рака преобладают более мелкие, округлые нерезко полиморфные опухолевые клетки с относительно крупными центрально расположенными ядрами и небольшим ободком цитоплазмы. Встречаются вытянутые клетки с овальными ядрами.

При исследовании мокроты степень дифференцировки опухоли не имеет достоверных признаков и не верифицируется.

*Аденокарцинома (железистый рак)*. Аденокарцинома — опухоль, возникающая из эпителия бронхов и бронхиальных желез. Сравнительно часто железистый рак возникает у женщин и, как подчеркивают большинство авторов, имеет чаще периферическую локализацию. Для клеток аденокарциномы характерны признаки железистой дифференцировки. К этим признакам относятся:

1. Полярное, эксцентрическое расположение ядер в округлых, цилиндрических, кубических клетках.

2. Железистоподобные структуры — розетки, пузырьки, полисадообразные сосочковые комплексы.

3. Слизь внутри клеток и в просветах железистоподобных структур (внеклеточная слизь и слизь в других участках диагностического значения не имеет).

Железистая форма рака в цитологических препаратах мокроты диагностируется редко при обнаружении характерных железистых структур. Чаще диагностировать аденокарциному удается в инструментальном материале.

*Высокодифференцированная аденокарцинома (ацинозная, сосочковая)*

При данной форме железистого рака в цитологических препаратах выявляются железистые структуры, в клетках которых видны эксцентрично расположенные ядра. Ядра в клетках крупные, светлые, округлой формы, с ровными контурами. В ядрах видны укрупненные ядрышки. Крупнозернистый хроматин расположен на периферии ядра. Цитоплазма часто пенящая, слабо базофильная, с наличием выделительных вакуолей.

Разновидностью высокодифференцированной аденокарциномы является бронхоальвеолярный рак, формирующийся из эпителия бронхиол и альвеол. Диагностировать его в цитологических препаратах в большинстве случаев можно предположительно на основании комплексного учета осо-

бенностей цитологической картины и клинических данных. Основным клиническим признаком является выделение у больного большого количества светлой, водянисто-пенистой мокроты. Типична периферическая локализация опухоли, отсутствие связи опухоли с различными бронхами. В цитологических препаратах при бронхиоло-альвеолярном раке определяются многочисленные мелкие железистоподобные (преимущественно сосочковые) комплексы одинаковой величины, выраженное слизееобразование. Характерно наличие мономорфных клеток с эксцентрически расположенными ядрами.

*Железисто-солидная (умереннодифференцированная) аденокарцинома*

При этой форме железистого рака в цитологических препаратах определяются единичные в поле зрения раковые клетки с эксцентрично расположенными ядрами и железистоподобные комплексы. Преобладают умеренно полиморфные, преимущественно округлые раковые клетки с центрально расположенными ядрами и небольшим объемом цитоплазмы. Ядрышки крупнее. Часто эти клетки формируют обширные комплексы.

*Низкодифференцированная аденокарцинома* изредка может быть верифицирована предположительно в инструментальном материале при обнаружении слизи в цитоплазме округлых раковых клеток с центрально расположенными ядрами.

*Мелкоклеточный (овсяноклеточный) недифференцированный рак*

Это самый злокачественный вид опухоли из всех бронхогенных раков. Он возникает в крупных бронхах и более характерен для мужчин, чем для женщин. Большинство больных мелкоклеточным раком заядлые курильщики. Предполагают, что мелкоклеточный рак и карциноид — опухоли, образующиеся из клеток АРИД системы. При данной форме рака в цитологических препаратах преобладают сравнительно мелкие лимфоцитоподобные клетки (в 2 раза крупнее лимфоцитов). Раковые клетки округлой, полигональной формы с крупными округлыми ядрами, лишены цитоплазмы (голые ядра). В комплексах ядра раковых клеток по форме становятся полулунные, треугольные, серповидные, образуют вдавления, выпуклости и утолщения на смежных поверхностях. Такие образования называют фасетками, а ядра фасетированными. Чаще ядра клеток мелкоклеточного рака темные, ядрышки неразличимы. При комплексном расположении клеток мелкоклеточного рака формируются структуры, напоминающие «гроздь винограда» и структуры в виде тяжей («монетные столбики»). Фон цитологического препарата при мелкоклеточном раке представлен обильным аморфным детритом, распадающимися ядрами, обрывками цитоплазмы. Остатки цитоплазмы в препаратах формируют вытянутые нитеподобные, базофильно окрашенные структуры.

*Крупноклеточный (гигантоклеточный) недифференцированный рак клеток без признаков эпидермизации или образования железистых структур*

Гигантоклеточный рак известен тем, что дает множественные метастазы, имеет периферическую локализацию и возникает у людей в сравнительно молодом возрасте. Цитологическая картина при данной форме рака

отличается полиморфизмом клеточных форм: овальные, многоугольные или лентообразные клетки с многочисленными фигурами митоза. Эти клетки часто бывают многоядерными, а их цитоплазма пенистая, бледноокрашенная. Преобладают клетки крупных размеров с большими гиперхромными ядрами, расположенными центрально.

### **Цитологическая диагностика туберкулеза**

Для проведения дифференциальной диагностики туберкулеза и других заболеваний легких в клинической практике используют методику цитологического исследования мокроты.

У больных (особенно при активном процессе) мокрота гнойно-слизистая или слизисто-гнойная. При цитологическом исследовании мазков весьма небольшое количество нейтрофилов выявляется в стадии выраженной дегенерации на фоне детрита типа казеозного, имеющего вид крупинок и окрашенного в темно-фиолетовый цвет. Характерны также скопления моноцитоподобных мононуклеаров, крупных клеток с ядром неправильной формы и бледно-голубой протоплазмой. Среди них отмечают формы, переходные к эпителиоидным.

Мононуклеарные клетки рассматривают как исходные элементы, из которых формируются эпителиоидные бугорки. Кроме того, в препаратах часто обнаруживают эозинофилы в значительных скоплениях. Увеличение количества эозинофилов у одних больных можно связать с приемом химиопрепаратов, обуславливающих эозинофилию в периферической крови и соответственно в мокроте, у других — с проявлением местных аллергических реакций на туберкулезную инфекцию. Наиболее характерными элементами туберкулезного воспаления в препаратах являются элементы туберкулезной гранулемы — эпителиоидные и гигантские клетки Пирогова-Лангханса. Чаще они обнаруживаются у больных с активной формой процесса, протекающего с распадом и выделением микобактерий туберкулеза.

Элементы специфического воспаления в мокроте выявляются в 14–32 % наблюдений. Нередко при распаде обызвествленных очагов в легком можно обнаружить аморфные фосфаты в виде кристаллов желтоватого цвета различной величины. Учитывая дифференциально-диагностическое значение анализа мокроты, следует отметить, что цитология мокроты имеет существенное значение в диагностике бластоматозных процессов, некоторых диссеминированных поражений легких, симулирующих туберкулез (как канцероматоз), медиастинальной легочной форме лимфогранулематоза, гемосидероза и др.

С целью дифференциальной диагностики туберкулеза легких анализируют тканевый субстрат, аспирируемый эндобронхиальным методом и аспирационной биопсией легких. В случаях же поражений внутригрудных лимфатических узлов применяют метод трансbronхиальной пункционной игловой биопсии.

При катетеризационной биопсии материал представляет собой взвесь клеточных элементов в изотоническом растворе NaCl. Прежде чем исследовать этот материал, содержимое пробирки предварительно центрифугируют. Затем жидкость из пробирки сливают, а из осадка готовят мазки. Препараты готовят при вращательном движении по поверхности предметного стекла. С этой целью используют деревянные палочки либо пластиковые петли. После высыхания на воздухе в течение 30 мин препараты окрашивают по Райту-Романовскому, высушивают на воздухе и подвергают исследованию. Осадок по возможности используют целиком.

При взятии материала с помощью трансбронхиальной внутрилегочной щипцовой биопсии, игловой пункционной биопсии легких и внутригрудных лимфатических узлов, а также щеточной биопсии препараты готовит врач-бронхолог. При использовании щеточной биопсии, осторожно сняв полученный материал со щеточки иглой, размазывают его шлифованным стеклом по предметному стеклу. Так же готовят мазки из материала, полученного с помощью внутрилегочной щипцовой биопсии. При трансбронхиальной пункционной биопсии внутригрудных лимфатических узлов и аспирационной игловой биопсии легких материал выдувают из иглы при помощи поршня шприца на стекло, размазывают, высушивают на воздухе и окрашивают по Райту-Романовскому.

При исследовании соскоба со слизистой оболочки бронхов полученный материал снимают с кусочек и на месте готовят препараты-мазки. После высушивания на воздухе их направляют в лабораторию, где окрашивают и затем исследуют. Метод отпечатков мазков применяют при исследовании резецированного кусочка ткани. Такие мазки готовят путем осторожного прикладывания предметного стекла к материалу. Для получения более качественного препарата мы рекомендуем производить соскоб скальпелем, затем его размазывать на предметном стекле.

При обработке препаратов-отпечатков со слизистой оболочки бронхов материал, полученный с помощью ватных тампонов при бронхоскопии, тотчас размазывают на предметном стекле. В течение 5–10 мин препараты высушивают на воздухе и доставляют в лабораторию.

При исследовании биоптатов и аспиратов в случае туберкулезного процесса с творожистым перерождением выявляется характерный признак — наличие казеозного детрита, располагающегося в виде аморфных масс темно-фиолетового цвета. В детрите часто обнаруживаются соли извести в виде кристаллов различной величины, слегка опалесцирующих, с бледновато-желтоватым оттенком. При разжижении казеозных масс отмечается детрит с наличием небольшого количества нейтрофилов в стадии дегенерации. Казеозный детрит чаще наблюдается при туберкулемах в фазе распада, первичном туберкулезе и натечных абсцессах. Кроме того, для туберкулеза характерно наличие неизмененных и в стадии фиброизирования эпителиоидных бугорков и гигантских клеток типа клеток Пирогова-Лангханса.

Все большее распространение получают исследования бронхоальвеолярных смывов (БАС). На основании цитограммы БАС можно установить степень активности процесса, провести коррекцию терапии и уточнить характер заболевания. Рекомендуется одновременно производить обзорный просмотр препаратов, что дает возможность в ряде случаев выявить специфические элементы для определенной нозологии.

Для подсчета общего количества клеток в 1 мл БАС 10 капель профильтрованного смыва смешивают на часовом стекле с каплей жидкости Самсона. Этой смесью заполняют счетную камеру. Клеточные элементы подсчитывают во всей камере без учета клеток бронхиального эпителия и определяют их число в 1 мл смыва. Оставшийся профильтрованный БАС центрифугируют при комнатной температуре в течение 10 мин со скоростью 1500 об./мин. Из осадка готовят мазки, которые высушивают на воздухе и затем окрашивают в течение 4–5 мин по гематологической методике. Клеточный состав БАС определяют на основании подсчета не менее 500 клеток. При этом учитывают альвеолярные макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы. Клетки бронхиального эпителия во внимание не принимают. Соотношение клеток БАС в норме составляет: макрофаги — 90–93 %, нейтрофилы — 0–1 %, лимфоциты — 5–10 %. У больных туберкулезом эндопульмональная цитограмма характеризуется преимущественно повышенным уровнем нейтрофилов, а при саркоидозе имеет место лимфоцитарный тип. При этом высокое содержание лимфоцитов отмечается в активной фазе процесса.

## ЛЕКЦИЯ 7

### ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

#### Анатомо-физиологические и гистологические особенности органов женской половой системы

*Матка* состоит из 2-х частей: шейки и тела. Шейка матки состоит из 2-х отделов: цервикального канала и влагалищной части шейки матки. Цервикальный канал шейки матки покрыт однослойным эпителием, а влагалищная часть шейки матки выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием. Под призматическим эпителием цервикального канала на базальной мембране располагаются бипотентные резервные клетки, которые при дифференцировке могут трансформироваться как в клетки многослойного эпителия, так и в клетки призматического эпителия. В слизистой цервикального канала в норме не содержится истинных шеечных желез.

*Матка* — мышечный орган, предназначенный для осуществления внутриутробного развития плода. Матка и влагалище развиваются у зародыша из дистального отдела левого и правого парамезонефральных протоков в месте их слияния.

Стенка матки состоит из 3-х оболочек слизистой оболочки — эндометрия, мышечной оболочки — миометрия, серозной оболочки — периметрия.

В эндометрии различают 2 слоя — базальный и функциональный. Строение функционального (поверхностного) слоя зависит от овариальных гормонов и претерпевает глубокую перестройку на протяжении менструального цикла. Слизистая оболочка матки выстлана однослойным призматическим эпителием. Здесь выделяют реснитчатые и железистые эпителиоциты. Реснитчатые клетки располагаются преимущественно вокруг устьев маточных желез. Собственная пластинка слизистой оболочки матки образована рыхлой волокнистой соединительной тканью.

Некоторые клетки соединительной ткани развиваются в специальные децидуальные клетки крупного размера и округлой формы. Децидуальные клетки содержат в своей цитоплазме глыбки гликогена и липопротеиновые включения. Количество децидуальных клеток возрастает при формировании плаценты в период беременности. В слизистой оболочке находятся многочисленные маточные железы, простирающиеся через всю толщу эндометрия и даже проникающие в поверхностные слои миометрия. По форме маточные железы относятся к простым трубчатым.

Вторая оболочка матки — миометрий — состоит из 3-х слоев гладких мышечных клеток. Такое расположение мышечных пучков имеет определенное значение в регуляции интенсивности циркуляции крови в течение менструального цикла. Периметрий покрывает большую часть поверхности матки. Не покрыты брюшиной лишь передняя и боковые поверхности

надвлагалищной части шейки матки. В формировании периметрия принимают участие мезотелий, лежащий на поверхности органа, и рыхлая волокнистая соединительная ткань, составляющие прослойку, примыкающую к мышечной оболочке матки.

*Яичник* — парная женская половая железа, расположенная в полости малого таза. В яичнике созревает яйцеклетка, которая поступает в момент овуляции в брюшную полость, и синтезируются гормоны, поступающие непосредственно в кровь.

В зрелом яичнике выделяют три четко разграниченные части: ворота, корковое и мозговое вещество. В области ворот яичника вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, нервных стволов располагаются соединительнотканнные элементы, сеть яичника и хилусные клетки, секретирующие андрогены. К воротам яичника примыкает мозговое вещество, состоящее из рыхлой соединительной ткани, окружающей сосуды и нервы. Над ним находится корковое вещество, занимающее 2/3 объема яичника. Оно окружено соединительнотканной белочной оболочкой и покровным эпителием целомического происхождения. Строму коркового вещества образуют соединительнотканнные элементы и интерстициальные клетки, секретирующие андрогены. В ней располагаются фолликулы (различной степени зрелости и атретические), желтые и беловатые тела. В течение одного менструального цикла заканчивает развитие только один фолликул. Фолликулы, не достигшие преовуляторной стадии, подвергаются регрессии (атрезии). На месте овулировавшего фолликула формируется желтое тело, цвет которого обусловлен лютеинизацией гранулезных клеток — накоплением в них липидных включений. Если оплодотворение не произошло, желтое тело замещается соединительной тканью, в результате чего образуется беловатое тело. На белочной оболочке в месте разрыва фолликула формируются рубцы.

### **Цитологические особенности клеток женского генитального тракта в норме**

Слизистая оболочка влагалищной части шейки выстлана многослойным плоским эпителием, состоящим из базального, парабазального, промежуточного и функционального (поверхностного) слоев. Многослойный плоский эпителий меняется в зависимости от фаз овариально-менструального цикла; в климактерическом периоде, в менопаузе наблюдается его атрофия.

Слизистая оболочка цервикального канала покрыта высоким призматическим эпителием с базальным расположением ядер, цитоплазма клеток содержит слизь. Многослойный плоский и призматический эпителий имеют стык в области наружного маточного зева.

### **Способы получения и характер материала для цитологической диагностики заболеваний органов женской половой системы**

1. Мазки-отпечатки с шейки.
2. Мазки-отпечатки с цитощетки.

3. Аспираты из полости матки.
4. Мазки-отпечатки с биопсийного и операционного материала.

### **Овариально-менструальный цикл. Цитологические индексы в гормональной оценке вагинальных мазков**

*Овариально-менструальный цикл* — это последовательные изменения функции и структуры органов женской половой системы, регулярно повторяющиеся в одном и том же порядке. В овариально-менструальном цикле различают 3 периода или фазы: менструальный (фаза десквамации эндометрия), которым заканчивается предыдущий менструальный цикл, постменструальный период (фаза пролиферации эндометрия) и предменструальный период (функциональная фаза, или фаза секреции), во время которого происходит подготовка эндометрия к возможной имплантации зародыша, если наступило оплодотворение.

*Менструальный период* характеризуется отторжением функционального слоя эндометрия. При отсутствии оплодотворения интенсивность секреции желтым телом прогестерона резко снижается. Вследствие этого спиралевидные артерии, питающие функциональный слой эндометрия, спазмируются. В дальнейшем наступают некротические изменения и отторжение функционального слоя эндометрия. В день менструации в организме женщины практически отсутствуют овариальные гормоны, так как секреция прогестерона прекращается, а секреция эстрогенов (которой препятствовало желтое тело, пока оно было в расцвете) еще не возобновилась.

Регрессия желтого тела растормаживает рост очередного фолликула и начинается секреция эстрогенов. Под их влиянием в матке активизируется регенерация эндометрия — усиливается пролиферация эпителия за счет доньшек маточных желез, которые сохранились в базальном слое после отторжения функционального слоя. Через 2–3 дня пролиферации менструальное кровотечение останавливается и начинается очередной постменструальный период. Таким образом, постменструальная фаза определяется влиянием эстрогенов, а предменструальная — влиянием прогестерона.

*Постменструальный период.* Этот период начинается вслед за окончанием менструации. В этот момент эндометрий представлен только базальным слоем, в котором остались дистальные отделы маточных желез. Она продолжается с 5-го по 14-й–15-й день цикла (фаза пролиферации). Пролиферация регенерирующего эндометрия наиболее интенсивна в начале данной фазы (5-й–11-й день цикла), затем темп регенерации замедляется и наступает период относительного покоя (11-й–14-й день). Маточные железы в постменструальном периоде растут быстро, но остаются узкими, прямыми и не секретируют. Рост эндометрия стимулируется эстрогенами, которые продуцируются растущими фолликулами. Во время постменструального периода в яичнике происходит рост очередного фолликула, который достигает стадии зрелого (третичного) к 14-му дню цикла. Овуляция наступает в яичнике на 12-й–

17-й день менструального цикла, т. е. приблизительно посередине между двумя очередными менструациями. В связи с участием гормонов яичника в регуляции перестройки матки, изложенный процесс обычно называют не менструальным, а овариально-менструальным циклом.

*Предменструальный период.* В конце постменструального периода в яичнике наступает овуляция, а на месте лопнувшего фолликула образуется желтое тело, образующее прогестерон, который активизирует маточные железы, начинающие секретировать. Они увеличиваются в размерах, становятся извитыми и часто разветвляются. Их клетки набухают, а просветы желез заполняются выделяемым секретом. В цитоплазме появляются вакуоли, содержащие гликоген и гликопротеиды, — сначала в базальной части, а затем смещающиеся к апикальному краю. Слизь, обильно выделяемая железами, становится густой. В клетках соединительнотканной стромы тоже откладываются глыбки гликогена и капельки липидов. Некоторые из этих клеток дифференцируются в децидуальные клетки.

*Циклические изменения влагалища.* С началом пролиферации эндометрия (на 4-й–5-й день после окончания менструации), т. е. в постменструальном периоде, во влагалище заметно набухают эпителиальные клетки. На 7-й–8-й день в этом эпителии дифференцируется промежуточный слой уплотненных клеток, а к 12-му–14-му дню цикла (к концу постменструального периода) в базальном слое эпителия клетки сильно набухают и увеличиваются в объеме. В верхнем (функциональном) слое влагалищного эпителия клетки разрыхляются и в них накапливаются глыбки кератогиалина. Процесс кератинизации не доходит до полного ороговения.

В предменструальном периоде деформированные уплотненные клетки функционального слоя влагалищного эпителия продолжают отторгаться, а клетки базального слоя уплотняются.

Состояние эпителия влагалища зависит от уровня овариальных гормонов в крови, поэтому по картине влагалищного мазка можно судить о фазе менструального цикла и о его нарушениях. Во влагалищных мазках содержатся слущенные эпителиоциты, могут быть клетки крови — лейкоциты и эритроциты. Среди эпителиоцитов различают клетки, находящиеся на различных стадиях дифференцировки, — базофильные, ацидофильные и промежуточные. Соотношение числа вышеуказанных клеток варьирует в зависимости от фазы овариально-менструального цикла. В ранней, пролиферативной фазе (7-й день цикла), преобладают поверхностные базофильные эпителиоциты, в овуляторной фазе (11-й–14-й день цикла) преобладают поверхностные ацидофильные эпителиоциты, в лютеиновой фазе (21-й день цикла) увеличивается содержание промежуточных эпителиоцитов с крупными ядрами и лейкоцитов; в менструальной фазе значительно возрастает число клеток крови — лейкоцитов и эритроцитов.

Во время менструации в мазке преобладают эритроциты и нейтрофилы, эпителиальные клетки встречаются в небольшом количестве. В начале

постменструального периода (в пролиферативной фазе цикла) влагалищный эпителий сравнительно тонок, а в мазке содержание лейкоцитов быстро уменьшается и появляются эпителиоциты с пикнотическими ядрами. К моменту овуляции (в середине овариально-менструального цикла) такие клетки в мазке становятся преобладающими, а толщина влагалищного эпителия возрастает. Наконец, в предменструальной фазе цикла количество клеток с пикнотическим ядром уменьшается, но усиливается десквамация нижележащих слоев, клетки которых обнаруживаются в мазке. Перед наступлением менструации содержание эритроцитов в мазке начинает возрастать.

После наступления климактерического периода влагалище претерпевает атрофические изменения, его просвет суживается, складки слизистой оболочки сглаживаются, количество влагалищной слизи уменьшается. Слизистая оболочка редуцируется до 4–5 слоев клеток, не содержащих гликогена.

Кариопикнотический индекс показывает эстрогенную насыщенность организма и изменяется в строгой зависимости от силы гормонального влияния. Индекс созревания представляет собой численное соотношение всех парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток в вагинальном мазке, выраженную в процентах. Числовой индекс созревания представляет собой сумму числовых значений каждого вида клеток, имеющих в мазке. Индекс складчатости представляет собой отношение всех складчатых зрелых поверхностных клеток к числу плоских зрелых поверхностных клеток. При прогестероновой стимуляции клетки поверхностного и промежуточного слоев имеют закрученные края. В менопаузе преобладают клетки глубоких слоев плоского эпителия.

## **Гистологическая и цитологическая классификация заболеваний женской половой системы**

### **Классификация предраковых состояний и рака шейки матки**

#### **I. Фоновые процессы.**

##### **1. Гиперпластические:**

###### **а) эндоцервикоз:**

— простой;

— пролиферирующий;

— заживающий.

###### **б) полипы:**

— простой;

— пролиферирующий;

— эпидермизирующийся.

###### **в) папилломы;**

###### **г) простая лейкоплакия;**

###### **д) эндометриоз.**

##### **2. Воспалительные:**

###### **а) истинная эрозия;**

- б) цервициты.
- 3. Посттравматические:
  - а) разрывы;
  - б) эктропион;
  - в) рубцовые изменения.
  - г) шеечно-влагалищные свищи.
- II. Предраковые состояния
  - 1. Дисплазия:
    - а) слабо выраженная;
    - б) умеренно выраженная;
    - в) выраженная.
  - 2. Лейкоплакия (без атипии, с атипией клеток).
  - 3. Эритроплакия.
  - 4. Аденоматоз.
- III. Рак.
  - 1. Преклинические формы:
    - а) рак *in situ*;
    - б) рак *in situ* с началом инвазии;
    - в) микрокарцинома.
  - 2. Клинические формы:
    - а) плоскоклеточный (ороговевающий, неороговевающий);
    - б) аденокарцинома разной степени зрелости;
    - в) светлоклеточный рак (мезонефральный);
    - г) железисто-плоскоклеточный рак;
    - д) аденоидно-кистозный;
    - е) недифференцированный рак.

### **Фоновые гиперпластические процессы в шейке матки**

*Эндоцервикозы* (железистые эрозии, псевдоэрозии, железисто-мышечная гиперплазия) — появление очагов призматического эпителия на поверхности слизистой оболочки влагалищной части шейки матки, а в ее толще — железистых структур, выстланных эпителием железистого типа.

Морфологически эндоцервикозы делят на простые, пролиферирующие и заживающие. При простой форме эндоцервикоза призматический эпителий не имеет признаков пролиферации. В мазках при данной форме эндоцервикоза встречаются клетки как призматического, так и многослойного плоского эпителия. Проллиферирующие формы гистологически характеризуются образованием в слизистой железистых структур за счет гиперплазии резервных клеток. В цитологических мазках при пролиферирующей форме эндоцервикоза наряду с клетками эндоцервикального типа встречаются резервные клетки, низкопризматические и метапластические клетки. В случаях заживления эндоцервикоза отмечается либо рост многослойного плоского эпителия с краев эндоцервикоза и вытеснения призма-

тического эпителия, либо новообразование многослойного плоского эпителия путем метаплазии из резервных клеток призматического эпителия. В цитологических препаратах при этом определяются клетки зрелого многослойного эпителия, а также метапластические клетки.

Аналогичная цитологическая картина имеет место при аденоматозных полипах цервикального канала шейки матки. Поэтому отсутствие клинических данных не позволяет цитологически установить форму патологического процесса. Если цитологу известно место взятия материала (из эндоцервикоза или поверхности полипа), то ответ дать легко.

*Папилломы шейки матки* нередко возникают у женщин в период беременности. Они характеризуются гиперплазией многослойного плоского эпителия, который вместе с соединительной тканью образует сосочковые выросты слизистой влагалищной части шейки матки. В цитологических мазках, взятых с поверхности папилломы, отмечаются клетки многослойного плоского эпителия функционального и промежуточного слоев.

*Лейкоплакия.* При простой форме лейкоплакии шейки матки в гистологических препаратах отмечается утолщение многослойного плоского эпителия, незначительный акантоз, разной степени выраженности гипер- и паракератоз. В цитологических мазках при данной патологии отмечается значительное число клеток многослойного плоского эпителия, лежащих группами и изолировано. Почти все клетки ороговевающие, безъядерные. Изредка в некоторых из них видны гранулы кератогиалина.

### **Воспалительные процессы шейки матки**

Воспалительные процессы в области слизистой оболочки влагалищной части (экзоцервицит) и цервикального канала (эндоцервицит) обнаруживают у 15–20 % обследуемых больных.

Этиология воспалительных процессов различна (банальная, трихомонадная, туберкулезная инфекция, грибковые и вирусные поражения и т. д.). В цитологических препаратах при трихомонадной инфекции можно обнаружить трихомонады, при грибковых — нити грибка, при туберкулезной — эпителиоидные клетки и многоядерные гигантские клетки Лангханса.

При острой и подострой формах воспаления шейки матки в цитологических препаратах преобладают нейтрофильные лейкоциты, дегенеративные и некротически измененные клетки, клеточный детрит, болезнетворные микроорганизмы или простейшие, что придает мазку грязный фон. Эпителиальный компонент обычно представлен поверхностными и промежуточными клетками, однако при истинной эрозии нередко обнаруживаются и парабазальные клетки. Хроническое воспаление не имеет выраженных цитологических особенностей.

### **Предраковые изменения(состояния) шейки матки**

*Дисплазия (CIN)* является самой частой формой морфологического предрака шейки матки. В основе развития дисплазии лежит процесс ги-

перплазии камбиальных элементов эпителия с последующим нарушением их созревания и атипией. В зависимости от атипии клеток эпителия шейки матки выделяют слабую, умеренную и выраженную степени дисплазии.

При слабой степени дисплазии отмечается гиперплазия клеток базального и парабазального слоев, форма клеток промежуточного и поверхностного слоев многослойного эпителия остается неизменной. В цитологических препаратах слизистой шейки матки при слабой степени дисплазии преобладают поверхностные и промежуточные клетки с признаками дискариоза. В понятие «дискариоз» входят различные отклонения в морфологии ядер, при этом отклонений со стороны формы самих клеток не наблюдается, или если наблюдаются, то незначительные у небольшого числа клеток. Дискариоз характеризуется увеличением размеров ядер, неправильными контурами ядра, гиперхромией, многоядерностью, потерей ядрами однотипности в строении и окраске.

Умеренная степень дисплазии шейки матки характеризуется поражением  $1/2-2/3$  толщи многослойного плоского эпителия. При этом пораженная часть эпителия морфологически представлена клетками вытянутыми, овальными, тесно прилежащими друг к другу. Цитологически в мазках обнаруживаются базальные, парабазальные и промежуточные клетки. Характерен незначительный ядерно-цитоплазматический сдвиг. Цитоплазма в таких клетках слабо базофильная, хорошо выражена. Встречаются и неизменные клетки промежуточного и поверхностного слоев эпителия.

При выраженной дисплазии эпителия шейки матки гиперплазированные клетки базального и парабазального слоев занимают почти всю толщу многослойного плоского эпителия. При этой форме дисплазии полностью нарушается процесс созревания клеток эпителия, что в гистологических препаратах проявляется искажением стратификации, появлением в верхних слоях фигур митоза, обычно характерных для нижних слоев эпителия, нарастанием дискариоза. В цитологических мазках при этом преобладают атипичные парабазальные клетки, также встречаются поверхностные и промежуточные клетки с признаками дискариоза. Об атипии клеток свидетельствует значительный ядерно-цитоплазматический сдвиг, полиморфизм, иногда неровность контуров ядра, грубый хроматин. Клетки с признаками атипии часто образуют в мазках комплексы.

*Лейкоплакия* с атипией клеток. Ранее эту патологию рассматривали как предраковое состояние эпителия слизистой шейки матки. Сейчас считают, что лейкоплакия не служит причиной развития рака, а просто является результатом кератоза или паракератоза с превышением физиологических границ вне зависимости от степени доброкачественности или злокачественности процесса. То есть лейкоплакия — это не отдельное заболевание, а макроскопическое его проявление. Если лейкоплакия сочетается с гиперплазией эпителия шейки матки, то в мазках наряду с безъядерными клетками можно встретить клетки с признаками атипии. Если лейкоплакия

сочетается с эпидермоидным раком, то в мазках будут обнаруживаться ороговевающие раковые клетки.

*Эритроплакия* влагалищной части шейки матки характеризуется снижением многослойного плоского эпителия за счет атрофии поверхностного и, особенно, промежуточного слоев. Одновременно с атрофией наблюдается гиперплазия базальных и парабазальных клеток и их атипия. В подлежащей соединительной ткани видны лимфоидные инфильтраты и расширенные полнокровные сосуды. Цитологическая картина при данной патологии не отличается от цитологической картины при выраженной дисплазии.

### **Рак шейки матки**

*Рак in situ* (*интраэпителиальный рак, преинвазивный рак*) является такой формой рака, при котором процесс ограничен эпителиальным пластом, отсутствием инвазивного роста в подлежащую соединительную ткань. Может возникать как в экзо-, так и эндоцервиксе. Источником развития рака *in situ* являются базальные клетки многослойного плоского эпителия и резервные клетки призматического эпителия.

В последнее время для диагностики рака *in situ* стали широко использовать кольпоскопию для выявления пораженных участков и прицельного взятия ткани для биопсии.

Различают следующие формы рака *in situ*: плоскоклеточную, резервную, железистую. Микроскопически при раке *in situ* отмечается дискомплексация слоев эпителия, выраженный ядерный и клеточный полиморфизм, атипия клеток, появление пласта митотически делящихся клеток. Причем митозы встречаются не только в базальном слое, но и в других слоях. Все перечисленные изменения касаются клеток эпителия, базальная мембрана в процесс не вовлекается.

Цитологическая диагностика рака *in situ* трудна. Связано это с тем, что врач-цитолог, не видя базальной мембраны, ставит диагноз лишь на основании морфологических изменений эпителиальных клеток. В цитограмме при раке *in situ* содержатся нормальные клетки многослойного плоского эпителия, клетки характерные для дисплазии, и клетки с морфологическими признаками злокачественности. В последних увеличено ядерно-цитоплазматическое соотношение, определяются неровные контуры в ядрах, глыбчатая структура хроматина.

Цитологическое заключение в пользу рака *in situ* возможно при изучении достаточного и адекватного клеточного материала, что на практике бывает крайне редко, поэтому данный диагноз является прерогативой гистологического метода исследования.

#### *Инвазивный рак шейки матки*

Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак — наиболее частая форма рака шейки матки. По степени зрелости плоскоклеточный рак подразделяют на ороговевающий, неороговевающий и низкодифференцированный.

Цитологическая диагностика плоскоклеточного рака шейки матки не-трудна. При ороговевающем плоскоклеточном раке клетки разнообразной формы. Ядерно-цитоплазматическое соотношение смещено в сторону ядра. Ядра округлой формы с крупнозернистым хроматином располагаются в центре клеток. Ядрышки видны редко. Цитоплазма у клеток обильная, прозрачная, стекловидная или вакуолизированная.

При неороговевающем плоскоклеточном раке шейки матки раковые клетки имеют округлую форму с округлыми, бобовидными, нормо- и гиперхромными ядрами, наличием 1–3 ядрышек, узким ободком цитоплазмы.

При низкодифференцированных формах рака шейки матки раковые клетки могут быть округлыми, вытянутыми и веретеновидной формы. Контуры ядер раковых клеток ровные. В мазках встречаются клетки в состоянии деления, а также многоядерные клетки.

*Аденокарцинома* цервикального канала составляет примерно от 5 до 7 % всех случаев рака шейки матки. И хотя в последние годы число случаев цервикального рака становится меньше, доля аденокарциномы тем не менее увеличивается.

Источником развития этого вида рак является покровный и железистый эпителий эндоцервикса. По степени зрелости различают высоко-, средне- и низкодифференцированную формы.

Цитологически при высокодифференцированной аденокарциноме шейки матки раковые клетки образуют скопления в виде «розеток», железистоподобных структур, иногда располагаются в виде тяжа. При средней степени дифференцировки наблюдается солидизация (скопление опухолевых клеток в виде пластов, по периферии которых клетки расположены рядами). При низкодифференцированной аденокарциноме шейки матки теряется свойство образовывать железистые структуры, появляется клеточный и ядерный полиморфизм.

Раковые клетки при аденокарциноме имеют округлые ядра с четкими контурами и мелкозернистым хроматином. В ядрах иногда видны укрупненные ядрышки. Наблюдается выраженный сдвиг ядерно-цитоплазматического индекса в сторону ядра. В цитоплазме раковых клеток иногда видна слизь и в апикальной части клеток розовая зернистость.

Светлоклеточный рак шейки матки образуется из клеток мезонефрального протока. В женском организме этот проток подвергается регрессии и не становится функциональной частью репродуктивной системы. Опухоль обычно представлена или папилломатозными разрастаниями, или солидными пластами. В том и другом случае клетки эпителия опухоли светлые, как бы прозрачные, содержат гликоген. Цитологически при данной форме рака выявляются группы клеток с широкой вакуолизированной цитоплазмой, содержащей гликоген. Окраска на муцин отрицательна. Ядра обычно округлые с грубозернистым хроматином, расположены в центре клетки.

При диагностике рака шейки матки любой разновидности обращает внимание грязный фон в цитологических мазках, обусловленный обилием эритроцитов, разрушенных лейкоцитов, обломков ядер эпителиальных клеток, обрывками их цитоплазмы.

### **Железистая гиперплазия эндометрия. Атипическая железистая гиперплазия**

Железистая гиперплазия относится к дисгормональным процессам и связана с нарушением созревания фолликула. Слизистая оболочка тела матки при железистой гиперплазии представлена резко извитыми, местами кистозно расширенными железами. Эпителий желез высокопризматический с вытянутыми гиперхромными ядрами. Среди этих клеточных элементов имеются светлые пузырькообразные клетки со светлым ядром и так называемые штифтовые клетки. В мазках клетки мономорфны, увеличены в размерах, однако без нарушения ядерно-цитоплазматического соотношения. Ядра клеток имеют нежную сеть хроматина и содержат одиночные небольшие ядрышки.

Атипическая железистая гиперплазия характеризуется неравномерным распределением желез, эпителий, выстилающий железы, пролиферирует, образует многоядерные структуры и сосочковые выросты. Клетки становятся крупными за счет увеличения цитоплазмы. Ядра клеток овальные, крупные, светлоокрашенные. Наряду с мономорфными клетками железистого эпителия встречаются крупные клетки с увеличенными в размерах ядрами с грубой структурой хроматина. В ядрах обнаруживаются увеличенные ядрышки. Цитоплазма таких клеток нередко содержит слизь.

### **Цитологическая диагностика рака эндометрия**

#### ***Гистологическая классификация эпителиальных опухолей эндометрия по ВОЗ (2003 г.)***

1. Гиперплазия эндометрия:
  - 1.1. Простая.
  - 1.2. Сложная (аденоматозная).
2. Атипическая гиперплазия эндометрия:
  - 2.1. Простая.
  - 2.2. Сложная (аденоматозная с атипией).
3. Эндометриальный полип.
4. Рак эндометрия:
  - 4.1. Эндометриоидная аденокарцинома.
  - 4.2. Муцинозная аденокарцинома.
  - 4.3. Серозная аденокарцинома.
  - 4.4. Светлоклеточная аденокарцинома.
  - 4.5. Смешанно-клеточная аденокарцинома.
  - 4.6. Плоскоклеточный рак.

4.7. Переходно-клеточный рак.

4.8. Мелкоклеточный рак.

4.9. Недифференцированный рак.

4.10. Другие (адено-кистозный, стекловидно-клеточный рак).

Аденокарциномы состоят из железистых структур с узкими прослойками стромы между ними. Эпителий желез представлен высокопризматическими клетками, тесно расположенными по отношению друг к другу. Для железистого рака характерны клетки, сходные с призматическим эпителием, они увеличены в размерах, с увеличенными ядрами. Встречаются раковые клетки преимущественно разрозненно или в виде железистоподобных структур. Цитоплазма клеток нежная, базофильная, в апикальном конце часто содержатся мелкие вакуоли. Ядра клеток гиперхромны, контуры не всегда ровные, хроматин частью нежной структуры, реже грубосетчатый. Ядра содержат по одному и более крупных, четко контурированных ядрышек. Встречаются гигантские многоядерные клетки и голоядерные клетки. В скоплениях раковых клеток ядра часто перекрывают друг друга, границы клеток нечеткие. Низкодифференцированные раки не образуют железистых структур, клетки их мелкие, с уродливыми гиперхромными ядрами, выражен клеточный и ядерный полиморфизм.

## **ЛЕКЦИЯ 8**

### **ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

#### **Анатомо-физиологические и гистологические и цитологические особенности строения щитовидной железы**

Структурно-функциональной единицей щитовидной железы является фолликул, имеющий округлую форму. Стенка фолликула образована однослойным эпителием, большая часть клеток которого представлена фолликулярными тироцитами (А-клетки). А-клетки продуцируют гормоны щитовидной железы — трийодтиронин и тироксин, влияющие на все виды обмена в организме. Форма А-клеток и их ядер зависит от функционального состояния щитовидной железы. При эутиреоидном состоянии А-клетки имеют кубическую форму с округлыми ядрами, а при гипертиреоидном состоянии — цилиндрическую форму с овальными ядрами, а при гипотиреоидном состоянии — плоскую форму с плоскими ядрами. В цитологических препаратах А-клетки мономорфные, небольшие, округлой или призматической формы, с округлыми или овальными ядрами. Полость фолликула заполнена коллоидом, в котором присутствуют гормоны щитовидной железы в неактивной форме (прогормоны).

В паренхиме щитовидной железы имеются еще 2 разновидности клеток — В- и С-клетки. В-клетки (клетки Ашкинази-Гюртля) по сравнению с А-клетками крупнее, имеют обильную цитоплазму с зернистостью. Функция В-клеток связана с накоплением биогенных аминов, в том числе и серотонина. С-клетки щитовидной железы относят к клеткам APUD-системы, т. е. к клеткам, вырабатывающим полипептидные гормоны и способным к накоплению предшественников моноаминов и их окислению до биогенных аминов.

Неоднородность клеточного состава паренхимы щитовидной железы обуславливает возможность развития эпителиальных опухолей различного гистологического строения.

#### **Способы получения и характер материала для цитологической диагностики заболеваний щитовидной железы**

Из щитовидной железы в отличие от других органов наиболее легко получить материал для цитологического исследования. Объектом исследования может быть:

- пунктат опухоли;
- отпечатки с разреза удаленной во время операции опухоли.

#### **Гистологическая и цитологическая классификация заболеваний щитовидной железы**

I. Доброкачественные опухоли.

1. Аденома:

1.1. Аденома фолликулярная.

1.2. Вариант — аденома эозинофильная (онкоцитарная, из клеток Ашкенази).

II. Злокачественные опухоли.

1. Рак:

1.1. Фолликулярный рак.

1.2. Папиллярный рак.

1.3. Медуллярный рак (из С-клеток).

1.4. Анапластический рак.

2. Неэпителиальные опухоли.

3. Злокачественные лимфомы.

4. Редкие опухоли.

5. Вторичные опухоли.

6. Тиреоидит:

6.1. Хашимото.

6.2. Риделя.

6.3. Де Кервена.

### **Цитологическая диагностика при тиреоидитах, опухолевых и метастатических поражениях щитовидной железы**

Группа тиреоидитов объединяет как истинные воспалительные, так и аутоиммунные процессы в щитовидной железе. Основным симптомом при тиреоидитах является увеличение размеров железы.

*Лимфоматозный тиреоидит или струма Хашимото* является наиболее распространенной формой хронического тиреоидита. Чаще болеют женщины в возрасте 40–50 лет. У большинства больных в крови определяются антитиреоидные антитела. Различают диффузную и очаговую формы аутоиммунного тиреоидита. Увеличение щитовидной железы при данной форме тиреоидита происходит за счет гиперплазии тиреоидной ткани с частичным замещением фолликулярных клеток В-клетками, а также одновременного разрастания соединительной ткани с ее инфильтрацией лимфоидными элементами. Для мазков характерен пестрый клеточный состав: гистиоциты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги плазмоциты, тучные клетки, клетки типа инородных тел. Однако преобладают лимфоидные элементы и, в разном соотношении, А- и В-клетки. Пролиферация А-клеток приводит к образованию сосочковых и железистоподобных структур с коллоидом в центре. В-клетки в мазках при тиреоидите Хашимото располагаются однослойными скоплениями, образуя светлые поля.

*Фиброзный тиреоидит Риделя* — редкая форма хронического тиреоидита. Этиология данного заболевания неясна. При тиреоидите Риделя в щитовидной железе разрастается соединительная ткань, отмечается атрофия паренхимы и умеренная инфильтрация органа плазматическими клетками и лимфоцитами с небольшой примесью нейтрофилов. Особенностью клинического течения заболевания является агрессивный рост соединительной ткани в скелетные мышцы шеи, вызывающий сужение пищевода и

трахеи. В мазках определяются элементы продуктивного воспаления: лимфоциты, плазмциты, нейтрофилы, макрофаги, фибропластические и гистиоидные элементы, гигантские многоядерные клетки. Обнаруживаются и клетки фолликулярного эпителия. В-клетки обычно отсутствуют. Специфических морфологических признаков тиреоидита Риделя не имеется, поэтому цитологический диагноз ставится только с учетом клинических данных.

Гигантоклеточный гранулематозный тиреоидит де Кервена — также одна из редких форм. Это инфекционное заболевание, вероятнее всего вирусной природы, длящееся от нескольких недель до 2-х лет. Сущность заболевания заключается в дегенеративно-некротических изменениях клеток фолликулярного эпителия с развитием гранулематозной ткани с большим числом многоядерных клеток и превращением части фолликулов в микроабсцессы. Гигантские клетки являются наиболее характерным цитологическим признаком подострого тиреоидита де Кервена. Гигантские клетки являются многоядерными, очень напоминают клетки Пирогова-Лангханса, но в отличие от последних имеют более базофильную, гомогенную цитоплазму. Ядра перекрывают друг друга и теснятся, образуют более широкое кольцо, чем в клетках Пирогова-Лангханса.

### **Гиперплазия и аденомы щитовидной железы**

Гиперпластические процессы составляют наиболее частую патологию щитовидной железы и представляют собой реакцию паренхимы железы на изменения функционального характера. Гиперплазия ткани щитовидной железы является морфологической сущностью клинического понятия зоб.

Аденома щитовидной железы — доброкачественная эпителиальная опухоль. Основным источником возникновения аденом в щитовидной железе являются А-клетки. Наличие аденом из В-клеток также признают большинство исследователей; вопрос о возможности происхождения аденом из С-клеток до сих пор не решен.

Цитограммы трабекулярных и микрофолликулярных аденом имеют сходный клеточный состав, поэтому не всегда могут быть четко разграничены. Характерным для обеих этих форм аденом является выраженная мономорфность клеток. Клетки имеют преимущественно округлую форму, округлые ядра, расположение как правило эксцентрично. Ядрышки в клетках не видны. В цитоплазме некоторых клеток определяются вакуоли, содержащие коллоид.

При смешанной форме аденомы щитовидной железы в цитограмме на фоне гомогенных масс коллоида определяются крупные клетки неправильно округлой формы, в цитоплазме которых часто видны секреторные вакуоли разной формы и величины (вакуоли могут быть очень крупными). Ядра этих клеток средних размеров, имеют неправильно округлую форму, хроматин мелкоклеточный. Клетки располагаются однослойными пластами, тяжами.

Своеобразную цитологическую картину имеет аденома из В-клеток. В цитограмме при этом определяются преимущественно крупные клетки с

обильно гранулированной оксифильной цитоплазмой. Ядра часто крупные, с ровными четкими контурами, округлой формы. Ядра клеток чаще расположены эксцентрично. Клетки располагаются в мазках разрозненно, железистоподобными и палисадообразными структурами. Отсутствие лимфоцитов при аденоме из В-клеток позволяет дифференцировать ее с лимфоматозной струмой Хашимото.

### **Цитологическая диагностика папиллярного рака щитовидной железы**

Папиллярный рак — опухоль папиллярного строения из клеток фолликулярного эпителия. Это самая частая злокачественная опухоль щитовидной железы, она составляет около 70–90 % клинически выявленных злокачественных опухолей. Может встречаться в любом возрасте: у молодых, взрослых и детей, но наиболее часто — в возрасте 30–50 лет. Женщины болеют в 2–3 раза чаще, чем мужчины. Отличается преимущественным лимфогенным метастазированием. Цитологические особенности:

- обильный клеточный состав;
- папиллярные структуры, ветвящиеся структуры или однослойные пласты из клеток с плотной цитоплазмой, четкими границами;
- внутриядерные включения цитоплазмы;
- ядерные борозды;
- псаммомные тельца;
- многоядерные гистиоциты.

### **Цитологическая диагностика фолликулярного рака щитовидной железы**

Фолликулярная карцинома имеет более агрессивное течение и считается более злокачественной, чем папиллярная карцинома. Она встречается реже у детей, а также у лиц более старшей возрастной группы. От инвазии в сосуды зависит смертность от фолликулярной карциномы. Возраст является очень важным фактором для прогноза при фолликулярной карциноме. Для нее характерна сосудистая инвазия (прорастание ткани опухоли в кровеносный сосуд). В этом случае чаще встречаются отдаленные метастазы — в легкие, кости, головной мозг, мочевого пузыря и кожу. При фолликулярной карциноме поражение лимфатических узлов встречается гораздо реже, чем при папиллярной карциноме.

Цитологические признаки:

- обильный клеточный состав;
- скудный коллоид;
- фолликулярные структуры с атипией (нагромождение и атипия ядер);
- легкая ранимость клеток, присутствие «голых» ядер с атипией;
- увеличение ядерно-цитоплазменного соотношения;

- неровные контуры ядерной мембраны;
- грубозернистый или грубоглыбчатый хроматин;
- неравномерное распределение хроматина;
- укрупненные ядрышки.

### **Цитологическая диагностика медуллярного рака щитовидной железы**

Одним из редко встречающихся типов эпителиальных опухолей является медуллярный рак щитовидной железы. На его долю приходится менее 10 % всей опухолевой патологии щитовидной железы. Чаще всего медуллярный рак выявляется в 5-й или 6-й декаде жизни и представляет собой злокачественную опухоль из С-клеток. Существует два клинических типа этого рака: спорадическая форма, которая является наиболее частой, и семейная форма — этот рак как правило билатеральный, мультицентричный и входит в состав синдрома множественных эндокринных неоплазий 2 типа (МЭН 2А или 2Б), либо является семейным не МЭН медуллярным раком щитовидной железы.

Цитологические особенности:

- разрозненное расположение клеток;
- различие размеров и формы клеток;
- наличие двухъядерных клеток;
- мелкоглыбчатый, «пятнистый» хроматин;
- зернистость цитоплазмы;
- наличие амилоида;
- положительная иммуноцитохимическая реакция на кальцитонин в цитоплазме клеток.

Как правило, клеточность пунктата умеренно обильная или обильная в зависимости от выраженности фиброза стромы.

### **Цитологическая диагностика анапластического рака щитовидной железы**

Анапластический рак щитовидной железы относится к самой редко встречающейся форме (0,5–1,5 %) рака щитовидной железы. Для этой формы рака характерна самая низкая частота излечиваемости. В течение 3 лет выживает только 10 % пациентов с анапластическим раком щитовидной железы. Большинство пациентов не выживает в течение года после выявления этой патологии. Анапластический рак происходит из более дифференцированных форм рака щитовидной железы и даже из зоба.

В большинстве случаев (свыше 90 %) на момент выявления заболевания возникают метастазы. Опухоль прорастает в соседние ткани и органы и дает метастазы в шейные лимфоузлы и отдаленные органы, такие как легкие и кости. На момент выявления этого рака имеет место прорастание в трахею в 25 % случаев. На момент выявления диагноза у 50 % пациентов

отмечаются метастазы в легких. В большинстве случаев анапластический рак настолько сильно прорастает в жизненно важные структуры шеи, что на момент выявления диагноза он бывает неоперабельным. И даже самая интенсивная терапия в виде гиперфракционированной лучевой терапии, химиотерапии и оперативного вмешательства не дает хорошего эффекта.

Клеточный состав, как правило, обильный. Клетки крупные, полигональные, веретенообразные или причудливой формы, расположены преимущественно разрозненно или в небольших скоплениях. Часто встречаются многоядерные клетки. Хроматин грубозернистый или грубопетлистый, распределен неравномерно, с нагромождениями, обычно обнаруживают множественные крупные полиморфные ядрышки. В опухоли часто выражен некроз, в связи с чем в цитограммах встречается значительное число разрушенных клеток.

## ЛЕКЦИЯ 9

### ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

#### Анатомо-физиологические и гистологические особенности органов мочевыделительной системы

Основной структурной единицей почки является нефрон, состоящий из клубочка, системы канальцев и собирательных трубочек. Клубочки представляют собой сеть капилляров с соединительнотканной стромой и особой системой поддерживающих гиалиновых пластинок. Канальцевая часть нефрона образована кубическим, уплощенным или базальным эпителием различного размера, что определяется их функциональным состоянием, а также содержанием мукополисахаридов и липидов. Чашечки почки выстланы двухрядным призматическим эпителием, а лоханки переходным.

Объектом цитологического исследования почек могут быть: осадок утренней порции мочи после ее центрифугирования; пунктаты из опухолей, пальпируемых в забрюшинном пространстве соответственно топографическому расположению почек; соскобы и отпечатки с разреза удаленной опухоли и ткани органа для целей срочной субоперационной диагностики. Препараты окрашивают по Романовскому, Паппенгейму, Лейшману.

Клеточный состав соскобов неизменной ткани почки зависит от того, с какого участка органа получен материал. Соскобы с коркового слоя характеризуются разнообразными по морфологическим и тинкториальным свойствам эпителиальными клетками, эндотелиальными элементами, а также элементами стромы и миоэпителия. Эндотелиальные клетки иногда значительно укрупнены, набухшие со слегка зернистой цитоплазмой. Ядра их несколько уплотнены, содержат увеличенные ядрышки. Хроматин с равномерным рисунком.

Эпителиальные клетки канальцев коркового слоя кубической формы, располагаются разрозненно, реже группами, скоплениями и пластами. Размеры клеток различны в зависимости от их функционального состояния. Обычно преобладают мономорфные мелкие кубические клетки с мелкозернистой оксифильной цитоплазмой, иногда уплотненной по апикальному краю. Ядра округлые, гиперхромные, нередко располагаются эксцентрично, с равномерно распределенным хроматином, часто с увеличенными ядрышками, встречаются двухъядерные клетки. Цитоплазма часто нерезко контурирована.

Плоские эпителиальные клетки, относящиеся, по-видимому, к наружной стенке капсулы клубочка, обычно присутствуют в очень небольшом числе и несколько напоминают клетки парабазальных слоев эпидермиса, но, как правило, не выявляют выраженного уплотнения эктоплазмы. Элементы стромы и миоэпителиальные клетки мелких размеров, овальной, вытянутой и реже звездчатой формы и содержат округлые, овальные, палочковидные, часто гиперхромные ядра и небильную, базофильную цитоплазму.

Подоциты, т. е. клетки, покрывающие капиллярные петли клубочков и образующие лакуны и выступы, в мазках встречаются редко и выделяются способностью формировать симпласты и синцитии. Ядра их мономорфные, светлые, пузырьковидные, без видимых ядрышек. Цитоплазма небогатая, гомогенная.

Эпителиальные клетки мозгового слоя кубической, призматической и реже уплощенной формы, обычно небольших размеров и светло окрашены. Цитоплазма их гомогенная, реже слегка пеннистая или мелкозернистая, имеет четкие контуры. В призматических клетках цитоплазма обычно более базофильная. Ядра клеток округлые и овальные, насыщены хроматином, интенсивно окрашены, а в призматических клетках гиперхромно. Эпителиальные клетки располагаются разрозненно, группами, скоплениями; наиболее типичным является расположение их в виде вытянутых массивных скоплений, как бы представляющих слепок канальцев.

Эпителиальные клетки чашечек и лоханки разнообразной формы и различной величины. Присутствие в мазках призматических, кубических, вытянутых, цилиндрических и уплощенных клеток с ядрами различной величины создает картину клеточного полиморфизма. Однако общими для всех клеток являются светлые тона окраски, округлые ядра, отсутствие клеток с резким нарушением ядерно-цитоплазматического отношения, несмотря на значительное укрупнение ядер. Хроматин ядер распределен равномерно и имеет вид мелких зерен или нежной сеточки.

Все мочевыводящие пути (почечные лоханки, мочеточники и мочевого пузыря) выстланы своеобразным эпителием, который получил название переходного. По своему строению он является многослойно-многорядным. Толщина его пласта, количество рядов и форма клеток зависят от степени наполнения мочевого пузыря, т. е. от растяжения стенки органа.

Переходный эпителий является слизеобразующим и выполняет барьерную функцию. Он характеризуется выраженной вертикальной неоднородностью (анизоморфностью). Наименьшие размеры имеют камбиальные, мало дифференцированные элементы, прикрепленные своими отростками к базальной мембране. Самыми крупными и наиболее дифференцированными являются покровные клетки, они постоянно слущиваются со свободной поверхности пласта. Между этими слоями располагаются промежуточные клетки. Таким образом, в переходном эпителии можно различить 3 зоны.

I. Базальная зона, состоящая из интенсивно окрашенных базофильных элементов, которые располагаются в 1 слой, но в несколько рядов (2–3 и более) и прикрепляются к базальной мембране. В основном это вытянутые отростчатые, булавовидные одноядерные элементы. Они интенсивно размножаются митозом.

II. Промежуточная зона, состоящая из 2–3 слоев или более, закругленных полигональных или несколько вытянутых одноядерных и очень редко двухъядерных более крупных по размерам клеток, красящихся значительно светлее.

III. Покровная зона, как правило, однослойная. Ее элементы самые крупные, в основном уплощенной формы. Здесь часто встречаются гигантские многоядерные клетки. Они возникают путем амитоза ядер без последующей плазмотомии.

В норме у человека в мочевых путях слизистых желез нет. Однако при опухолевом росте в почечных лоханках и мочевом пузыре возникают железистые структуры (аденомы или аденокарциномы), обильно выделяющие слизь, а в эктопированной слизистой оболочке мочевого пузыря, как правило, обнаруживают слизистые железы.

### **Способы получения материала для цитологической диагностики заболеваний органов мочевыделительной системы**

Цитологическая диагностика заболеваний органов мочевого выделения основана на изучении спонтанно выделившейся мочи; остаточной мочи, полученной из мочевого пузыря катетером: смывов, аспиратов, соскобов при цистоскопии и ретроградной катетеризации мочеточника и почечной лоханки; пунктата почки (под контролем компьютерной томографии и ультразвукового исследования), асцитической жидкости.

#### **Приготовление цитологических препаратов из осадка мочи.**

#### **Клеточный состав осадка мочи в норме. Клеточный состав осадка мочи при инфекционно-воспалительных заболеваниях почек**

Цитологическое исследование мазков из осадка мочи, полученной обычным путем, имеет определенные недостатки, которые резко снижают процент правильных ответов. При небольших по размерам опухолях в моче обычно находят мало опухолевых элементов. Раки мочевого пузыря, как правило, сопровождаются гематурией и воспалением. В моче таких больных всегда содержится большое количество гноя, слизи, лейкоцитов, а иногда и кристаллы солей. Это затрудняет поиск и идентификацию опухолевых клеток, которые в такой моче быстро разлагаются. Лучшие результаты получаются при исследовании промывных вод мочевого пузыря. Для изучения отдельных клеточных элементов применяется метод изоляции клеток по Ранвье 33 % этиловым спиртом. Он основан на том, что слабые растворы спирта, нарушая межклеточные связи, усиливают эксфолиацию клеток. Этот спирт одновременно обладает слабым фиксирующим действием. Мочевой пузырь при этом методе предварительно тщательно отмывается через катетер теплой кипяченой водой до чистой промывной жидкости. Затем в пузырь вводят 50 мл 15 % этилового спирта, приготовленного на 1 % растворе новокаина. После удаления катетера больному предлагают походить 10–15 мин. Затем спиртовой раствор собирают в колбу у мужчин при свободном мочеиспускании, у женщин при повторной катетеризации. Спиртовой смыв разливают по центрифужным пробиркам и цен-

трифугируют 10 мин при 1500 об./мин. Осадок переносят на предметные стекла и равномерно распределяют. Мазки подсушивают, фиксируют в смеси Никифорова и окрашивают гематоксилин-эозином по Папаниколау или гематологическими красителями по Паппенгейму, Гимза-Романовскому и др.

Обильный опухолевый клеточный материал и почти полное отсутствие посторонних патологических элементов позволяют быстро ориентироваться в препарате и выносить более достоверное суждение о характере опухолевого процесса. Препараты изолированных клеток по существу ничем не отличаются от препаратов-отпечатков и обычных цитодиагностических препаратов.

Моча здорового человека бедна клеточными элементами. Она обычно содержит единичные покровные клетки. Это крупные уплощенные или куполообразные, одноядерные или двоядерные элементы, среди которых иногда попадаются гигантские многоядерные. Цитоплазма их резко эозинофильна, маленькие компактные ядра окрашены интенсивно и диффузно. Клетки промежуточной зоны попадают редко. Они меньших размеров вытянутой или полигональной формы, ядра их более крупные с хорошо выраженным рисунком хроматина.

При воспалительных процессах клетки слущиваются более интенсивно и количество их в моче увеличивается.

При *острых циститах* основную массу клеточных элементов составляют эритроциты и лейкоциты, главным образом полинуклеарные. Эпителиальные клетки среди них обнаруживаются с трудом, к тому же сказывается и разрушающее действие мочи. Большая часть их повреждена, цитоплазма вакуолизирована, встречается много «голых» ядер. При гнойных циститах в препаратах преобладает гной с лейкоцитами и детритом. Эпителиальные клетки обнаруживаются на этом фоне с трудом.

*Хронические циститы* и остаточные явления циститов дают иную картину. Гноя в этих случаях обычно мало, но значительно больше эпителиальных клеток. Имеются дегенерирующие клеточные формы, большие уплощенные клетки покровной зоны и мелкие темные базальные. Клетки промежуточной зоны обычно полигональной формы, ядра их более крупные. Выявляется нерезко выраженная клеточная атипия, но она нарастает при язвенных циститах и, особенно, при туберкулезных циститах. При переоценке клинических данных цитолог может ошибиться и отнести эту атипию за счет неопластического процесса. Полное урологическое обследование больного и повторное цитологическое исследование мочи помогут исправить ошибку.

## **Гистологическая и цитологическая классификация опухолей почек и мочевого пузыря**

### **I. Опухоли мочевого пузыря.**

#### **1. Эпителиальные опухоли:**

##### **1.1. Переходно-клеточная папиллома мочевого пузыря.**

##### **1.2. Переходно-клеточный рак высокодифференцированный.**

- 1.3. Переходно-клеточный рак умереннодифференцированный.
- 1.4. Низкодифференцированный.
2. Неэпителиальные опухоли мочевого пузыря:
  - 2.1. Рабдомиосаркома.
  - 2.2. Метастатические опухоли.
- II. Опухоли почки.
  1. Почечноклеточные опухоли.
  2. Метанефрогенные опухоли.
  3. Мезенхимальные опухоли.
  4. Смешанные мезенхимальные и эпителиальные опухоли.
  5. Нейроэндокринные опухоли.
  6. Опухоли гемопоэтической и лимфоидной ткани.
  7. Герминогенные опухоли.
  8. Метастатические опухоли.

### **Цитологическая диагностика предраковых состояний и различных форм рака мочевого пузыря**

*Переходноклеточные папилломы* — нежные ворсинчатые, экзофитные образования, располагающиеся на тонком основании. Ворсинки опухоли имеют соединительнотканый остов, в котором проходят широкие, тонкостенные сосуды. Эпителиальный пласт, покрывающий их, по своему строению очень близок к нормальному переходному эпителию и отличается от него лишь толщиной и незначительной клеточной атипией. Основную массу эпителия папилломы составляют вытянутые клетки с длинными отростками. В спиртовых смывах всегда много клеточного материала. Это главным образом булавовидные с длинными ножками клетки, в широких частях которых располагаются сочные ядра с хорошо выраженным хроматином. Клетки средних слоев имеют короткие более грубые отростки, они слегка вытянутой, полигональной или округлой формы. Клетки покровного слоя имеют куполообразную или уплощенную форму. По размерам они уступают покровным клеткам нормального эпителия. В общем картина мазков отражает структуру эпителиального пласта. Материал от разных больных может несколько варьировать, но основной компонент (вытянутые хвостатые клетки) характерен для переходноклеточных папиллом во всех случаях.

*Переходноклеточный рак.* Он возникает в результате прогрессирующей тотальной малигнизации папиллом или же их рост с самого начала принимает злокачественный характер. Спиртовые смывы при этих опухолях богаты клетками, в мазках встречаются также небольшие опухолевые фрагменты и комплексы клеток. Вытянутые булавовидные клетки, которые преобладали при папилломах, здесь встречаются лишь единицами. Мазки состоят в основном из полигональных, весьма полиморфных и уродливых элементов с короткими грубыми отростками. Встречаются крупные клетки или очень мелкие со скудной цитоплазмой.

Клеточный состав *низкодифференцированных* переходноклеточных раков отличается преобладанием более мелких клеток, тогда как крупных и вытянутых форм значительно меньше. При дальнейшем нарастании анаплазии и понижении дифференцировки раковые клетки опухоли могут полностью потерять специфические черты исходной ткани. Можно обнаружить и элементы, свойственные переходноклеточному раку, но их мало. Такие картины характерны для анаплазированных раков, которые надо отнести к промежуточным стадиям, стоящим между дифференцированными и недифференцированными формами раков мочевого пузыря.

*Плоскоклеточный рак.* Спиртовые смывы при этих опухолях богаты клеточными элементами. Наряду с клетками, характерными для переходноклеточного рака, встречаются поля, состоящие из мелких клеток типа базальных с хорошо очерченными клеточными контурами. Среди них попадаются округлые комплексы (жемчужины) с концентрическим расположением клеточных элементов, а также клеточные массивы, состоящие из мелких базофильных клеток. В других случаях при резко выраженной анаплазии измененные плоские клетки приобретают причудливую, уродливую форму. Когда рак возникает на почве лейкоплакии, он исходит не из переходного эпителия, а из эпителия, который полностью перестроился и в процессе метаплазии превратился в многослойный плоскоороговевающий. Процесс кератинизации в этом случае выражен очень резко. Хорошо представлены клеточные элементы, характерные для зрелых раков кожи. Они включают мелкие клетки типа базальных с относительно крупными сочными ядрами, более крупные клетки с округлыми гиперхромными ядрами и хорошо выраженной цитоплазмой (элементы, которые можно отнести к парабазальным и промежуточным слоям), большие плоские клетки со сморщенными пикнотическими мелкими ядрами и зернами кератогиалина в цитоплазме.

*Аденокарцинома.* Это редкие опухоли железистого строения, встречаются чаще в своде мочевого пузыря, а также в почечных лоханках. Они состоят из множества правильно или неправильно расположенных трубок, выстланных однослойным высокопризматическим эпителием, обильно выделяющим слизь. В аденокарциномах нарастает атипия, нарушается правильная структура и расположение железистых ходов.

В мазках наряду с элементами переходного эпителия имеются характерные для данной опухоли высокопризматические клетки, ядра которых расположены базально. Иногда можно видеть на апикальной поверхности клеток щеточную каемку. Окраска муцикармином выявляет слизь, что позволяет ставить диагноз более уверенно.

### **Аденома почки. Цитологическая диагностика почечно-клеточного рака**

*Аденома.* Цитограммы аденом почек характеризуются относительной монотонностью клеточных элементов по величине и форме с выраженной

формообразовательной функцией, что проявляется присутствием в препаратах сосочков, железистых комплексов и тубулярных структур. Типичным является обнаружение гистиоцитарных элементов, бесструктурного межуточного вещества, гемосидерина, измененных эритроцитов и макрофагов. В зависимости от характера окраски эпителиальных элементов выделяют цитограммы из базофильных и ацидофильных клеток, а по степени окрашиваемости клеток возможны темноклеточный и светлоклеточный варианты.

Эпителиальные клетки аденом при любой разновидности цитограмм имеют мелкие и средние размеры, округлую кубическую, призматическую и реже цилиндрическую форму. Ядра клеток округлые, с четкими ровными контурами и равномерной мелкозернистой структурой. Отдельные ядра могут быть значительно укрупнены, но и они сохраняют ровные контуры и равномерное строение хроматина. Цитоплазма относительно обильная, гомогенная, без видимых включений, иногда хорошо очерчена и выявляет четкие границы. Отдельные уплощенные, полигональные, более светлой окраски клетки, по-видимому, являются элементами выстилки кистозной полости. В препарате с преобладанием светлых клеток обнаруживается параллельно и небольшое число клеток с пенистой цитоплазмой, которые располагаются чаще в виде солидных комплексов.

*Гипернефроидный рак.* Характеризуется разнообразием клеточных форм в цитологических препаратах, в связи с чем можно выделить несколько вариантов цитограмм.

Цитограммы с преобладанием пенистых полиморфных клеток, как правило, характеризуются обилием элементов опухоли. Общая микроскопическая картина весьма своеобразна; все поля зрения покрыты крупными и гигантскими клетками полигональной, округлой и причудливой формы с обильной пенистой цитоплазмой и гиперхромными ядрами. Цитоплазма окрашивается в светлые базофильные тона, представляется ячеистой. Мелкие и крупные вакуоли выглядят бесцветными, «пустыми» (после обработки спиртом) или слегка розоватыми, отделенными друг от друга плотными базофильными прослойками. Ядра клеток относительно невелики, резко гиперхромны, преимущественно округлые и овальные, имеют неровные контуры и грубый рисунок хроматина. Ядрышки определяются редко, окрашены интенсивно. Клетки располагаются разрозненно, тяжами, пучками, пластами и реже комплексами, сходными с железистыми структурами. Как правило, среди клеточных скоплений обнаруживаются тяжёлые и тонкие прослойки оксифильной межуточной субстанции. Иногда клеточные элементы, скапливаясь вокруг тяжёлой межуточного вещества и капилляров, создают своеобразные структуры, в которых клетки опухоли располагаются радиарно. Цитологический диагноз злокачественного новообразования по описанной микроскопической картине не представляет затруднений. Как правило, удается безошибочно определить и гистологическую форму опухоли.

Цитограммы из крупных клеток. При обзорном просмотре препарата обращают на себя внимание резкая гиперхромия клеток, отчетливые их контуры и гомогенная структура цитоплазмы. Лишь в единичных клетках видны крупные одиночные бесцветные или слабо оксифильные вакуоли. Ядра гиперхромные, со смазанной структурой хроматина, без четких ядрышек. Расположение клеток, как правило, разрозненное, но иногда встречаются гиперхромные клеточные синцитии и гигантские симпласты с беспорядочным расположением ядер. В этих образованиях часто видна вакуолизация цитоплазмы и дистрофия ядер.

Цитограммы из кубических гиперхромных клеток мелкого и среднего размера характеризуются обилием клеток, собранных в солидные, альвеолярные и мелкие железистоподобные структуры. Иногда клетки располагаются скоплениями и тяжами, группируясь вокруг капилляров и тяжей межклеточного оксифильного вещества; изредка образуют трубчатые структуры и сосочки. Характерно плотное, беспорядочное расположение ядер в таких структурах; клеточные границы, как правило, неразличимы.

Разрозненно расположенные клетки обычно представляются относительно мономорфными и одинаково окрашенными. Ядра их округлые, реже полиморфные, мелкого, среднего и даже крупного размера, гиперхромные, часто содержат увеличенные ядрышки. Хроматин глыбчатый, густо заполняет ядро, уплотнен по периферии. Цитоплазма клеток, как правило, гомогенная, относительно скудная, в отдельных клетках отростчатая, четко контурированная, резко базофильная. Небольшое число клеток имеет пенистую обильную цитоплазму. В препаратах обнаруживаются единичные фигуры митозов и амитозов; часто встречаются 2-ядерные и 3-ядерные клетки.

*Аденокарцинома.* Цитограммы представлены полиморфными клетками различной величины и формы. Характерной особенностью клеток, как правило, являются зернистая цитоплазма и крупные пузырьковидные ядра с резко гипертрофированными ядрышками. Клетки без четких границ, как бы сливаются между собой и образуют обширные пласты или трубчатые структуры. При выявлении большого числа папиллярных структур можно высказаться об аденокарциноме папиллярного строения.

*Эмбриональный рак почки (опухоль Вильмса)* злокачественная опухоль почки детей. В цитологических препаратах обычно четко выделяется 2 преобладающих вида клеток: недифференцированные округлые и вытянутые веретенообразные или звездчатые. Кроме них могут присутствовать клетки самой разнообразной формы и размеров, обычно расположенные разрозненно.

В зависимости от преобладания тех или иных клеточных форм, микроскопические картины могут приобретать сходство с картинами эпителиального новообразования при незрелой мезенхимальной опухоли. Если преобладают округлые недифференцированные клетки с центральным темным ядром и узким ободком базофильной цитоплазмы, то они располагаются в препаратах разрозненно, группами, солидными комплексами и

розеткопо-добными структурами, нередко вокруг капилляров. Вытянутые и звездчатые клетки могут плотно прилегать к округлым элементам, а изредка в виде пучков оплетают эпителиальноподобные структуры. Иногда создается впечатление постепенного перехода одних клеток в другие, могут обнаруживаться миксоматозные элементы.

В тех случаях, когда мазки заполнены клеточными элементами разнообразной формы с преобладанием вытянутых, звездчатых и фибробластоподобных форм, округлые клетки обнаруживаются с трудом, будучи как бы вкрапленными среди тяжей и скоплений мезенхимальных клеток. При этом отдельные округлые клетки приобретают крупные размеры и становятся похожими на хрящевые, благодаря обильной светлой гомогенной цитоплазме с оксифильными гранулами и содержанию бобовидных ядер.

Вопрос о гистогенезе эмбрионального рака почки является спорным. Большинство авторов относят его к дизонтогенетическим опухолям, связывая возникновение злокачественного роста в первую очередь с недифференцированной мезодермальной тканью, образующей мезенхиму, нефротом, миотом и склеротом. Не исключено возникновение эмбрионального рака с нарушениями развития не первичной, а вторичной почки.

## ЛЕКЦИЯ 10

### ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

#### Анатомо-физиологические и гистологические особенности органов мужской половой системы

*Предстательная железа* взрослого человека состоит из эпителиальной, мышечной и соединительной ткани. Эпителиальная ткань образует разветвленные железки, секреторные отделы которых выстланы кубическим или призматическим эпителием, содержащим в цитоплазме включения секрета. Выводные протоки состоят из многорядного цилиндрического или призматического эпителия.

В цитологических препаратах неизменной предстательной железы эпителиальные клетки округлой, кубической или цилиндрической формы, мелкого и среднего размера. Располагаются они в 1 слой небольшими группами, пластами, железистыми структурами и разрозненно. Контуры клеток отчетливые. Ядра округлые, относительно мелкие, с равномерно распределенным хроматином. В цитоплазме клеток часто выявляются зернистые включения. Клеточные элементы мышечной и соединительной ткани встречаются в цитологических препаратах очень редко.

В секрете предстательной железы («простатическом соке») в норме могут быть обнаружены единичные лейкоциты, гистиоидные клетки, амилоидные тельца, сперматозоиды.

*Яички.* Яичко взрослого человека состоит из извитых семенных канальцев, внутри которых располагаются клетки Сертоли и герминативные клетки. Промежутки канальцев заняты рыхлой соединительной тканью, состоящей из фибробластов, фиброцитов, интерстициальных или лейдиговских клеток, коллагеновых, эластических и аргирофильных волокон. Герминативные клетки в развитом канальце представлены на всех промежуточных стадиях сперматогенеза (сперматогонии, сперматоциты пресперматиды, сперматиды и сперматозоиды). Извитые канальцы продолжаются в прямые канальцы сети яичка, выстланные кубическим и плоским эпителием. Поверхность яичка покрыта мезотелиальной выстилкой из уплощенных клеток.

В цитологических препаратах неизменные половые клетки зрелого яичка (сперматогонии, сперматоциты, сперматозоиды), а также клетки Сертоли и интерстициальные клетки Лейдига располагаются изолированно или небольшими скоплениями. Встречается много делящихся клеток.

Сперматогонии — интенсивно окрашенные клетки средних размеров. Обычно правильно округлой формы, с относительно крупными ядрами четких очертаний, которые имеют равномерную мелкозернистую структуру хроматина и 1–2 ядрышка. Цитоплазма клеток базофильная, в виде неширокого ободка вокруг ядра.

Сперматоциты — клетки более светлые, крупных размеров, хроматиновые нити в ядрах обычно располагаются неравномерно, клубком. Ядра неправильных начертаний, занимают почти всю клетку. Цитоплазма клеток определяется в виде узкого ободка, слабо базофильная. Размеры этих клеток и структура ядра меняются по мере созревания их.

Сперматозоиды в цитологических препаратах сохраняют хорошо известную морфологию.

Клетки Сертоли небольшого размера, обычно интенсивно окрашенные, округлой формы, которая переходит в конусовидную или треугольную. Ядро маленькое, компактное.

Клетки Лейдига отличаются разнообразным строением в зависимости от степени их зрелости. Они могут быть круглой, неправильной, полигональной, удлинённой, вытянутой, веретенообразной формы, довольно крупных размеров. Ядра клеток относительно небольшие, круглой и овальной формы. Цитоплазма светлая, обильная, с зернистыми включениями.

Перечисленные выше клеточные элементы сперматогенеза попадают в пунктаты при различных заболеваниях яичка относительно редко. Однако знание морфологии этих клеток необходимо, для того чтобы уметь дифференцировать их от опухолевых.

### **Способы получения материала для цитологической диагностики заболеваний мужских половых органов**

Для цитологической диагностики заболеваний предстательной железы объектами исследования могут служить: секрет предстательной железы («простатический сок»), полученный путем массажа ее, пунктаты непосредственно из патологического очага, соскобы и отпечатки с разреза удаленной опухоли.

Пункция простаты осуществляется через прямую кишку (трансректально) или через промежность и производится специальными иглами (типа иглы Franzen диаметром около 0,7 мм) или обычной длинной иглой, диаметр которой не превышает 1 мм. Иглу вводят в подозрительный участок железы и производят аспирацию материала. Из пунктата готовят мазки на предметных стеклах, подобно мазкам крови. После высушивания на воздухе препараты окрашивают по методу Лейшмана или Май-Грюнвальда-Гимза.

Объектами цитологического исследования при заболеваниях яичка являются: пункционный материал, полученный из патологического очага в яичке или лимфатическом узле; соскобы или отпечатки с разреза оперативно удаленной опухоли. Пункцию производят тонкой иглой. После прокола опухоли к игле присоединяют шприц и производят несколько аспирационных движений поршнем. Из пунктата делают тонкие мазки подобно мазкам крови. Препараты окрашивают по методу Лейшмана с докрасиванием азурэозиновой смесью или любой гематологической.

## **Цитологическое исследование семенной жидкости и секрета предстательной железы. Подсчет спермограммы**

*Исследование секрета предстательной железы.* Обособленное получение секрета предстательной железы довольно сложно и обычно проводится 2 способами.

При первом способе вначале берут с помощью массажа секрет предстательной железы, а затем получают секрет семенных пузырьков, при этом мочевой пузырь должен быть наполнен (мочу также исследуют под микроскопом).

Второй метод заключается во фракционном получении эякулята в 2–3 порциях: в 1-й порции содержится секрет предстательной железы, в последней — секрет семенных пузырьков.

Количество выделяемого секрета предстательной железы колеблется от 0,1 до 4 мл, реакция его слабокислая (рН 6,0–6,4). Главными компонентами секрета предстательной железы являются натрий, калий, кальций, белки, глюкоза, лимонная кислота, кислая и щелочная фосфатазы, холестерин. Предстательная железа — главный источник кислой фосфатазы в организме. Образование ее служит химическим показателем вторичного признака мужского пола. Содержание кислой фосфатазы в секрете предстательной железы, как и лимонной кислоты, зависит от функционального состояния железы. Роль кислой фосфатазы предстательной железы полностью не изучена. Считается, что она участвует в разложении фосфолипидов эякулята и снабжает сперматозоиды энергией.

При микроскопическом исследовании секрета предстательной железы обнаруживаются лейкоциты, эритроциты, эпителиоциты предстательной железы, амилоидные тельца, зерна липидов, кристаллы Беттхера.

Анализ спермы проводится в случае:

1. Бесплодного брака. Бесплодным называется брак, в котором беременность не наступает в течение 1 года регулярной половой жизни без применения противозачаточных средств.

2. Бесплодия у мужчин (простатит, варикоцеле, инфекции, травмы, гормональные нарушения).

3. Подготовки к искусственной инсеминации.

4. Планирования беременности.

5. Желания мужчины проверить свою плодовитость (фертильность).

Материал для исследования собирается путем мастурбации. Эякулят собирается в стерильную, герметичную закрытую посуду. Методы исследования спермы: фазово-контрастное микроскопирование, специальное окрашивание для оценки морфологии сперматозоидов.

*Норма спермограммы:*

- Объем — более 2 мл;
- Консистенция — вязкая;
- Разжижение — через 10–30 мин;

- Вязкость — до 2 см;
- Цвет — бело-сероватый;
- Запах — специфический;
- рН — 7,2–8,0;
- Мутность — мутный;
- Слизь — отсутствует;
- Количество сперматозоидов в 1 мл — 20–200 млн.;
- Общее количество сперматозоидов в эякуляте — более 40 млн.;
- Количество активноподвижных сперматозоидов — более 25 %;
- Суммарное количество активных и малоподвижных сперматозоидов — более 50 %;
- Неподвижные сперматозоиды — менее 50 %;
- Отсутствие агглютинации и агрегации;
- Количество лейкоцитов до 1 млн;
- Нормальные сперматозоиды — более 50 %;
- Сперматозоиды с нормальной морфологией головки — более 30 %;
- Клетки сперматогенеза — 2–4.

*Расшифровка спермограммы, классификация показателей эякулята:*

- Аспермия — отсутствие эякулята;
- Олигозооспермия — снижение количества сперматозоидов в эякуляте (менее 20 млн в 1 мл);
- Азооспермия — отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
- Криптозооспермия — наличие единичных сперматозоидов в эякуляте после центрифугирования;
- Астенозооспермия — снижение подвижности сперматозоидов;
- Тератозооспермия — снижение содержания сперматозоидов нормальной морфологии.

Для получения корректного спермиологического диагноза при сдаче эякулята необходимо соблюдение следующих условий:

- 1) воздержание от семяизвержения в течение 2–7 дней (оптимальный срок 4 дня);
- 2) воздержание от приема алкогольных напитков, включая пиво, сильнодействующих препаратов (снотворные и успокаивающие средства) в течение этого срока;
- 3) воздержание от посещений саун, бань, а также от приема горячих ванн 2–7 дней;

В мазке, окрашенном гематоксилин-эозином или по Паппенгейму, подсчитывается не менее 200 сперматозоидов, при этом количество нормальных и патологических форм, а также клеток сперматогенеза, выражается в процентах. Подсчет производится с использованием иммерсионной системы микроскопа и машинки для подсчета лейкограммы с предварительно измененными названиями клавишей.

В нормальном эякуляте нормальные формы сперматозоидов составляют 80–85 %, иногда 100 %, в их число входят физиологические варианты, которые характеризуются или необычно суженной, или уменьшенной, или увеличенной головкой.

Молодые, или незрелые, формы сперматозоидов имеют вокруг головки и шейки остаток цитоплазмы («воротничок»), наблюдаются при частых половых сношениях и не способны к оплодотворению.

Старые формы сперматозоидов (гиперхромия, ахромия, вакуолизация головки) появляются в эякуляте после продолжительного полового воздержания и не пригодны для оплодотворения.

К патологическим формам относятся сперматозоиды с деформациями головки: мегалосперматозоиды (гигантосперматозоиды), макро-, микро-сперматозоиды, конические, двуглавые сперматозоиды с одной шейкой и одним хвостом, без шейки с одним или несколькими хвостами, без хвоста, с хвостом без головки и пр.

У здоровых мужчин в нормальном эякуляте патологические формы сперматозоидов обычно не встречаются, но иногда их количество при нормальной оплодотворяющей способности эякулята может достигать 20 %, из них приблизительно 15 % составляет патология головки; 3–5 % — тела; 2–5 % — хвоста.

При патологическом сперматогенезе, секреторной форме бесплодия выявляются сперматозоиды с патологией головки и шейки. Патология хвоста обычно экскреторного происхождения, возникает при прохождении сперматозоида по семявыносящим путям.

В окрашенных препаратах также четко просматриваются отдельно расположенные герминативные клетки на разных стадиях дифференцировки и созревания, что имеет важное значение для дифференциации аспермии и азооспермии.

Сперматогонии имеют округлую, иногда овальную форму, диаметр их 5–12 мкм. Ядро занимает приблизительно 1/3 клетки, темно- или светлоокрашенное, с 1–3 нуклеолами, часто расположенными вблизи кариолеммы (ядерной оболочки), структура хроматина мелкозернистая. Цитоплазма узкая, базофильная, гомогенная. Сперматогонии несколько раз митотически делятся. Встречаются клетки с хорошо определяемыми стадиями митоза.

Часть клеток, образовавшихся в результате митоза, дифференцируются в сперматоциты I, а затем II порядка. Сперматоциты I порядка — круглые или полигональные клетки диаметром 17–19 мкм с крупным круглым ядром и светлой мелкозернистой цитоплазмой. В окрашенных препаратах видна четкая перинуклеарная зона.

Сперматоциты II порядка образуются в результате мейоза. Они меньше, чем сперматоциты I порядка (диаметр 15 мкм), но по морфологии почти идентичны. В эякуляте встречаются чаще, чем сперматоциты I порядка, но значительно реже, чем сперматиды.

Сперматиды — мелкие, круглые или вытянутой формы клетки диаметром 12–15 мкм с круглыми гиперхромными ядрами, расположенными центрально или эксцентрично. Возможно наличие многоядерных сперматид. Цитоплазма клеток бледная, базофильная, нередко вакуолизированная.

Сперматиды превращаются в сперматозоиды.

Клетки сперматогенеза в нормальной спермограмме составляют не более 2 %. Большое количество их наблюдается при бесплодии секреторного характера.

Для фазово-контрастной микроскопии эякулят разводится изотоническим раствором хлорида натрия с добавлением небольшого количества 1 % водного раствора риванола или карболовой кислоты для снижения подвижности сперматозоидов.

При люминесцентной микроскопии на предметное стекло наносится одна капля эякулята и 1 капля акридинового оранжевого в разведении 1:20000. Капли смешиваются и накрываются покровным стеклом. Для микроскопии используются окуляр 7× и объектив 40×. Живые сперматозоиды окрашиваются в зеленый цвет, погибшие — в оранжевый. Нормальные и патологические формы сперматозоидов легко различить вследствие их морфологических особенностей. На основании микроскопического исследования эякулята можно выявить различные патологические состояния.

### **Гистологические и цитологические классификации опухолей предстательной железы**

Гистологически и цитологически различают следующие гистологические формы злокачественных эпителиальных опухолей предстательной железы:

1. Аденокарцинома (мелкоацинарная, крупноацинарная, криброзная, солидная или трабекулярная).
2. Переходно-клеточный рак.
3. Плоскоклеточный рак.
4. Недифференцированный рак.

Морфологическая (гистологическая) верификация опухоли предстательной железы должна обязательно включать определение степени дифференцировки, другими словами, степени злокачественности опухоли.

### **Цитологическая диагностика различных форм гиперплазий и рака предстательной железы**

*Доброкачественные гиперпластические процессы* предстательной железы (дисгормональная гиперпластическая простатопатия, гипертрофия, гиперплазия предстательной железы, дисгормональная аденоматозная простатопатия) разделяют на железистую (или аденоматозную), фиброзно-мышечную и смешанную формы.

Цитологическая картина доброкачественных гиперпластических процессов предстательной железы характеризуется эпителиальными клетками, мало

отличающимися от неизмененного эпителия простаты. Располагается эпителий небольшими группами, однослойными пластами, железистоподобными и сопочковыми структурами. Клетки эпителия мелкие и средних размеров, округлой, овальной или кубической формы, отчетливо очерчены, равномерно окрашены. Ядра клеток одинакового размера, округлой формы, с умеренно компактным равномерно расположенным хроматином. Обычно ядра содержат по одному небольшому ядрышку. Цитоплазма клеток относительно широкая, светлая, чаще негомогенная, окрашивается базофильно. В цитоплазме отдельных клеток обильные зернистые включения. Нередко в ткани встречаются кистозные полости и тогда в препаратах выявляются межклеточное вещество, пласты уплощенного эпителия, макрофаги с зернистыми включениями, лейкоциты.

При резко выраженных гиперпластических процессах появляются клетки разного размера, нарушается правильное расположение их в отдельных структурах. Клеточные элементы других тканей железы (соединительной, мышечной) в цитологических препаратах при гиперпластических процессах предстательной железы встречаются редко и в единичных экземплярах.

*Злокачественные новообразования.* К злокачественным опухолям относят рак и саркому.

Гистологическая картина рака предстательной железы может быть весьма разнообразной даже в пределах одной и той же опухоли. Наиболее часто встречается аденокарцинома. Другие гистологические формы рака (солидный, скирр, низкодифференцированный, плоскоклеточный) или сочетание разных форм наблюдаются реже. Раки предстательной железы различаются также по степени анаплазии клеток опухоли. Саркомы предстательной железы развиваются значительно реже, чем раки, и различаются по гистологическому строению и форме клеток.

*Рак предстательной железы.* Высокодифференцированные аденокарциномы по цитологическим препаратам бывает трудно отличить от выраженной гиперплазии железистых элементов предстательной железы, так как при этой форме рака незначительно выражены признаки атипии и полиморфизма клеток и требуется большой опыт цитолога для правильного установления диагноза.

При низкодифференцированной аденокарциноме в препаратах встречаются комплексы и железистоподобные структуры, часто неправильной формы, из полиморфных эпителиальных клеток. Отмечается стертость клеточных границ, беспорядочное расположение клеток с нагромождением их друг на друга. Ядра клеток крупные, часто неправильной формы, выражены ядрышки.

При недифференцированных формах рака резко анаплазированные эпителиальные клетки утрачивают способность формировать железистоподобные структуры и располагаются неправильными скоплениями или беспорядочно.

Скиррозные формы рака характеризуются мелкими размерами клеток, расположенных преимущественно в виде небольших плотных групп, гиперхромией и атипией большинства ядер, а также скудным клеточным составом.

Цитологическая картина других форм рака (солидного, плоскоклеточного, скirroзного) не отличается от цитологической картины аналогичных форм рака другой локализации. То же относится и к различным формам саркомы предстательной железы.

### **Цитологическая диагностика доброкачественных опухолей семенников: семиномы, зрелые тератомы, опухоли из клеток Лейдига, Сертоли**

Единой теории гистогенеза и общепринятой классификации опухолей яичка не существует. По наиболее современным и распространенным взглядам все злокачественные опухоли яичка составляют 2 основные группы. Герминогенные опухоли (около 95 %) развиваются из половых клеток или их предшественников. В эту группу входят семинома и тератоидные опухоли. Негерминогенные опухоли (около 5 %) возникают из интерстициальной ткани (из клеток Лейдига), из клеток Сертоли и соединительнотканной стромы яичка.

Совсем незначительный процент составляют опухоли, не специфичные для яичка — сосудистые, из нервной и мышечной ткани, ретикулосаркомы и др.

Герминогенные опухоли морфологически чрезвычайно разнообразны, так как половые клетки в условиях опухолевого роста сохраняют способность воспроизводить любую ткань трех зародышевых листков, структуры внезародышевых оболочек и трофобластические элементы.

*Семинома* (дисгерминома, гоноцитомы, крупноклеточный рак и др.). Опухоли, объединяемые в эту группу, имеют общие черты гистологического строения, однако по клиническому течению и некоторым морфологическим характеристикам они неоднородны. Параллельное цитологическое и гистологическое изучение семином позволило выделить несколько вариантов цитологических картин семином.

Наиболее часто встречается так называемая типичная, или классическая, семинома. Цитологическая картина ее характеризуется преимущественно разрозненным расположением относительно мноморфных, четко очерченных опухолевых клеток крупных и средних размеров. Форма клеток округлая, ядра в них занимают большую часть клетки, располагаются эксцентрично или центрально и содержат 1–2 гипертрофированных ядрышка. Рисунок хроматина ядер нежный, равномерный, зернистый. Часто встречаются фигуры деления клеток. Цитоплазма базофильная, вакуолизированная. Почти во всех случаях отмечается лимфоидная инфильтрация стромы.

Очень редко (не более 5 % всех семином) встречается так называемая сперматоцитная семинома, цитологическая картина которой отличается от двух предыдущих форм более мелкими размерами опухолевых клеток, их гиперхромией, неправильной формой ядер и отсутствием лимфоидной инфильтрации.

*Лейдигома.* Это интерстициальная опухоль, развивающаяся из гландулоцитов (интерстициальных эндокриноцитов, или клеток Лейдига), имеет вид узла коричневого цвета, четко отграниченного от окружающей тка-

ни. Возникает в любом возрасте. У мальчиков лейдигома вызывает преждевременное половое созревание, у мужчин нередко наблюдается феминизация. Опухоль доброкачественная, но иногда метастазирует. При микроскопическом исследовании обнаруживаются клетки различной величины и формы, имеющие, как и нормальные гландулоциты, разную степень зрелости и находящиеся в разной фазе функциональной активности. Наиболее часто встречаются клетки средней величины, круглой, овальной или полигональной формы с укрупненным, эксцентрически расположенным ядром, содержащим ядрышки. Базофильная вакуолизованная цитоплазма содержит бурый пигмент, липиды и изредка белковые кристаллоиды Рейнеке. В окрашенных препаратах кристаллоиды Рейнеке имеют вид бесцветных удлинённых палочек с закругленными или как бы обрубленными концами. Даже в норме они обнаруживаются не во всех интерстициальных эндокриноцитах.

В пунктате опухоли можно обнаружить различные клетки с преобладанием крупных 2-х- и многоядерных форм. В нативных препаратах в цитоплазме клеток выявляются липидсодержащие вакуоли. Возможно наличие клеток вытянутой веретенообразной формы, располагающихся нередко гнездно вокруг сосудов или в виде тяжей. При обычной гиперплазии гландулоцитов, например при крипторхизме, можно наблюдать аналогичную картину. Однако в последнем случае не появляются видимые на глаз опухолевые узлы и сохраняются интерстициальные каналы яичка, что можно установить только при гистологическом исследовании.

### **Цитологическая диагностика злокачественных опухолей яичка**

Опухоли яичка составляют 2 % всех злокачественных новообразований у мужчин. У детей эти опухоли возникают значительно реже, главным образом в течение первых трех лет жизни. У мужчин опухоли яичка развиваются в любом возрасте, но наиболее часто между 20 и 45 годами. С одинаковой частотой поражаются оба яичка, хотя некоторые авторы отмечают более частое поражение правого яичка. Возможно, это связано с наиболее распространенной правосторонней локализацией крипторхизма. Одновременное поражение обоих яичек наблюдается редко.

Основную массу опухолей яичек составляют злокачественные новообразования, доброкачественные опухоли представляют большую редкость. Опухоли яичка, как правило, первичные, за исключением поражения его при лейкозах и ретикулосаркоме. Однако и в этих случаях яичко нередко поражается в первую очередь.

### **Гистологическая классификация опухолей яичка**

#### **I. Герминогенные опухоли:**

##### **1. Опухоли одного гистологического типа:**

###### **1.1. Семинома.**

###### **1.2. Сперматоцитная семинома.**

- 1.3. Эмбриональный рак.
- 1.4. Опухоль желточного мешка (эмбриональный рак инфантильного типа; опухоль энтодермального синуса).
- 1.5. Полиэмбриома.
- 1.6. Хориокарцинома.
- 1.7. Тератома:
  - а) зрелая;
  - б) незрелая;
  - в) со злокачественной трансформацией.
2. Опухоли более чем одного гистологического типа:
  - 2.1. Эмбриональный рак и тератома (тератокарцинома).
  - 2.2. Хориокарцинома и другие виды.
  - 2.3. Другие комбинации.
- II. Опухоли стромы полового валика.
  1. Хорошо дифференцированные формы.
    - 1.1. Опухоли из glanduloцитов яичка (интерстициальных эндокриноцитов, или клеток Лейдига).
    - 1.2. Опухоли из поддерживающих клеток извитых семенных канальцев (суспендоцитов, или клеток Сертоли).
    - 1.3. Гранулезоклеточные опухоли.
  2. Смешанные формы.
  3. Не полностью дифференцированные формы.
- III. Опухоли и опухолеподобные поражения, содержащие герминативные клетки и элементы стромы полового валика.
  1. Гонадобластома.
  2. Другие.
- IV. Разные опухоли.
- V. Опухоли лимфоидной и кроветворной тканей.
- VI. Вторичные (метастатические) опухоли.
- VII. Опухоли прямых семенных канальцев, сети яичка, придатка яичка, семенного канатика, капсулы, опорных структур и рудиментарных образований.
  1. Аденоматоидная опухоль.
  2. Мезотелиома.
  3. Аденома.
  4. Рак.
  5. Меланотическая нейроэктодермальная опухоль.
  6. Опухоль Бреннера.
  7. Мягкотканые опухоли.
  8. Неклассифицируемые опухоли.
- VIII. Опухолеподобные поражения.

## Герминогенные опухоли

Герминогенные опухоли (из герминативных клеток) составляют около 97 % всех новообразований яичка. По клеточному составу они могут быть однородными (семинома, эмбриональный рак, хориокарцинома) и неоднородными (тератоидные опухоли).

*Семинома* (дисгерминома, сперматобластома и др.) — наиболее часто встречающаяся герминативная опухоль. Нередко развивается в яичке одновременно с тератомой. Чаще всего наблюдается в правом яичке, но возможно и двустороннее поражение. Различают типичную, анапластическую и сперматоцитную семиному.

Типичная семинома растет в виде одиночных или множественных неинкапсулированных узлов округлой формы. Метастазирует сначала в ближайшие лимфатические узлы, а затем во внутренние органы. Микроскопически опухоль состоит из однотипных круглых или овальных клеток крупного или среднего размера. Ядра клеток большие, с нежной структурой хроматина, содержат 1–2 ядрышка, располагаются чаще всего эксцентрически. Много фигур деления. Цитоплазма клеток в окрашенных препаратах базофильная вследствие содержания большого количества гликогена, вакуолизирующаяся. Почти во всех случаях в препаратах присутствуют лимфоидные элементы, могут также встречаться фибробласты, гистиоциты, эпителиоциты и клетки типа Пирогова-Лангханса. При наличии участков некроза и вышеуказанных элементов опухоль необходимо дифференцировать с туберкулезом.

Анапластическая семинома по внешнему виду не отличается от классической. Микроскопически характеризуется выраженным полиморфизмом клеток, разными их размерами, вплоть до гигантских. Ядра крупные, неправильной формы, с довольно грубой структурой хроматина и ядрышками. Обнаруживаются многоядерные клетки.

Сперматоцитная семинома (сперматоцитомы) составляет не более 5 % всех семином. Наблюдается у мужчин старше 40 лет. Макроскопически опухоль желтого цвета, имеет губчатое строение. Кровоизлияния и некрозы в ней отсутствуют. Микроскопически различают 3 типа опухолевых клеток:

1) среднего размера с округлым, сравнительно небольшим ядром и широким ободком цитоплазмы;

2) мелкие лимфоцитоподобные;

3) крупные одно-, дву- или многоядерные. Эта семинома названа сперматоцитной благодаря сходству ядер опухолевых клеток со зрелыми формами сперматогенеза. При микроскопическом исследовании сперматоцитную семиному необходимо дифференцировать с ретикулосаркомой яичка.

*Эмбриональный рак.* Опухоль развивается из недифференцированных клеток соматического и внезародышевого типов. Она мягкой консистенции, пестрая на разрезе благодаря многочисленным участкам некроза. Наиболее часто встречается эмбриональный рак соматического типа. Мик-

роскопически он характеризуется резко выраженным полиморфизмом клеток с преобладанием крупных. Много гигантских одно- и многоядерных делящихся клеток, напоминающих эпителиоциты, с нечеткими границами, крупными пузырьковидными, гиперхромными ядрами, содержащими ядрышки. Цитоплазма базофильная. Располагаются клетки отдельно или в виде железистых и сосочковидных структур. Этот тип рака может сочетаться с семиномой.

*Опухоль желточного мешка.* Обычно развивается у детей, очень редко может возникать у взрослых обоего пола. При микроскопическом исследовании обнаруживаются клетки кубической формы с крупным ядром, расположенным эксцентрически благодаря наличию в цитоплазме крупных вакуолей, оттесняющих ядро к оболочке. Располагаются клетки рыхло, в виде железисто-петлистых структур. Возможно наличие опухолевых клеток мезенхимного характера. В пунктате опухоли можно обнаружить гломерулоподобные тельца, представляющие собой мелкие кисты, в просвет которых выпячивается сосочек, снабженный капилляром. Сосочек и стенка кисты выстланы вакуолизированными клетками кубической формы и уплощенными эндотелиоподобными клетками. Возможно сочетание морфологических признаков опухоли желточного мешка и эмбрионального рака. Иногда, в пунктате опухоли обнаруживаются эмбриоидные тельца, состоящие из элементов, характерных для ранних стадий развития эмбриона. При значительном количестве эмбриоидных телец опухоль трактуют как полиэмбриому (разновидность эмбрионального рака).

*Хориокарцинома (хорионэпителиома).* Морфологически сходна с хориокарциномой яичника.

*Тератома.* В образовании тератомы принимают участие производные всех зародышевых листков. Среди опухолей яичка встречается сравнительно часто (в 75 всех случаев). Развивается в любом возрасте. По морфологическим признакам различают зрелую, незрелую и озлокачествленную тератому.

*Зрелая тератома* яичка наблюдается редко. Состоит в основном из зрелых тканей различного происхождения (железы, кисты, полости, выстланные эпителием кишечного типа и плоским эпителием, участки ткани печени, щитовидной и поджелудочной желез, нервной, хрящевой, костной ткани). Несмотря на зрелость этих тканей, зрелая тератома обладает признаками злокачественной опухоли. В ее метастазах обнаруживаются зрелые и незрелые элементы. Дермоидная киста в яичке развивается значительно реже, чем в яичнике. Зрелая тератома яичка может наблюдаться наряду с семиномой.

*Незрелая тератома.* В отличие от зрелой тератомы опухоль состоит в основном из незрелых тканей, подобных тканям эмбриона. Возможно наличие также лимфоидных, хрящевых, соединительнотканых клеток, нейрогенного эпителия и др. Могут встречаться и участки зрелой ткани. Опухоль нередко сочетается с эмбриональным раком.

*Сертолиома.* Опухоль развивается из поддерживающих клеток извитых семенных канальцев (суспендоцитов, клеток Сертоли). Относится к не-

зрелым опухолям, гистологически сходна с текомой. Распространение опухоли за пределы яичка и метастазирование наблюдаются редко. Микроскопически обнаруживаются 3 вида клеток:

1) цилиндрической формы с овальным ядром, имеющим ядрышко, и нешироким ободком цитоплазмы с липоидными включениями;

2) кубической формы, несколько меньшего размера, располагающихся в виде гнезд и тяжей;

3) светлых, напоминающих гландулоциты и располагающихся тяжами.

*Гонадобластома.* Опухоль развивается в любом возрасте. Часто отмечаются гормональные нарушения, которые клинически проявляются в виде феминизации или вирилизации. Опухоль характеризуется наличием двух компонентов: герминативных клеток и клеток стромы полового валика.

Микроскопически обнаруживаются герминативные клетки типа клеток семиномы с частыми митозами и клетки типа незрелых поддерживающих клеток извитых семенных канальцев или гранулезных, а иногда и клеток, сходных с гландулоцитами (интерстициальными эндокриноцитами). В пунктате часто встречаются гиалиновые или псаммозные тельца. Метастазирует обычно только герминативный компонент опухоли.

### **Цитологическая диагностика при воспалительных поражениях яичка и его придатков: орхиты, эпидидимиты, водянка яичка**

*Неопухолевыми заболеваниями.* Воспалительные процессы яичка и придатка, водянка оболочек яичка, так же как и опухоли, встречаются в период наибольшей половой активности. Они сопровождаются уплотнениями, инфильтратами, увеличением яичка и в онкологической практике могут служить поводом для диагностических ошибок

Неспецифическое воспаление яичка (орхит) и придатка (эпидидимит) довольно частое заболевание, которое может возникнуть самостоятельно или как осложнение инфекционной болезни (гриппа, тонзиллита, эпидемического паротита, пневмонии, тифа и др.).

В случаях острого неспецифического воспаления яичка или придатка иногда уже макроскопически видно появление в содержимом пунктата гноя. При микроскопическом исследовании находят элементы воспаления (дегенеративно-измененные сегментоядерные нейтрофилы, детрит, макрофаги, гистиоидные клетки и часто микрофлору).

При хронических орхитах и эпидидимитах в цитологических препаратах обнаруживают в большом количестве гистиоидные клетки, лимфоциты, макрофаги небольшое количество нейтрофилов. Появляются многоядерные клетки инородных тел.

В случаях хронических неспецифических воспалительных процессов, которые заканчиваются фиброзом, при пункции, как правило, не удается получить каких-либо клеточных элементов, так как плотная фиброзная

ткань не попадает в просвет иглы при аспирации. Если повторная пункция вновь не дает результата (микроскопически обнаруживают элементы крови или единичные фибробластические клетки), то это может служить косвенным доказательством отсутствия опухоли.

Воспалительные заболевания оболочек яичка и семенного канатика обычно сопровождаются накоплением жидкости между листками собственной влагалищной оболочки, развивается водянка. Количество жидкости, получаемое при пункции водянки яичка, колеблется от нескольких миллилитров до нескольких литров. При микроскопическом исследовании осадка находят в небольшом количестве эритроциты, лейкоциты, уплощенные клетки типа мезотелия (или клетки, напоминающие эпителий выстилки кисты). Все они располагаются в препарате группами, пластами или одиночно. Могут встречаться кристаллы холестерина, иногда микрофлора.

Гидроцеле может осложниться острым гнойным воспалением собственной влагалищной оболочки и тогда основную массу всех клеточных элементов будут составлять лейкоциты. Появляется детрит и другие клеточные элементы, присущие острому гнойному воспалению. При гематоцеле в препаратах находят большое количество эритроцитов (в основном измененных и разрушенных), детрит, нити фибрина и элементы воспаления.

К специфическим воспалительным заболеваниям относят туберкулез яичка и его придатка. Туберкулезный процесс, как правило, начинается с придатка и затем переходит на яичко. Цитологическая картина не вызывает трудностей в диагностике заболевания при наличии эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангганса, лимфоидных элементов и характерного детрита — творожистого некроза. Туберкулезные бактерии в цитологических препаратах находят в редких случаях. В стадиях распада туберкулезных бугорков в пунктатах виден лишь характерный детрит при отсутствии каких-либо сохранившихся клеточных элементов. Присоединение вторичной инфекции может усложнить картину цитологического препарата и затруднить установление специфичности воспалительного процесса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Петрова, А. С.* Руководство по цитологической диагностике опухолей человека / А. С. Петрова, М. П. Птохова. — М.: Медицина, 1976.
2. *Петрова, А. С.* Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов / А. С. Петрова. — М.: Медицина, 1985.
3. *Мельник, А. Н.* Цитоморфологическая диагностика опухолей / А. Н. Мельник. — Киев: Здоровье, 1983.
4. *Шапиро, Н. А.* Принципы цитологической диагностики злокачественных опухолей. Цветной атлас (серия Цветные атласы по цитологической диагностике) / Н. А. Шапиро. — М.: Репроцентр, 2008. — Т. 3.
5. *Петрова, А. С.* Цитологическая классификация опухолей / А. С. Петрова. — М.: Секретариат СЭВ, 1983.
6. *Петрова, А. С.* Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов / А. С. Петрова. — М.: Медицина, 1985.
7. *Клюкина, Л. Б.* Цитологическая диагностика рака желудка / Л. Б. Клюкина. — М.: ВНИИМИ, 1973.
8. *Петрова, А. С.* Цитологическая классификация опухолей / А. С. Петрова. — М.: Секретариат СЭВ, 1983.
9. *Полонская, Н. Ю.* Основы цитологической диагностики и микроскопическая техника / Н. Ю. Полонская, О. В. Егорова. — М.: Академия, 2005.
10. *Петрова, А. С.* Взятие, условия хранения и доставки материала при проведении цитологических исследований / А. С. Петрова, Н. С. Пименова // Обеспечение качества лабораторный исследований. Преаналитический этап: справочное пособие; под ред. В. В. Меньшикова. — М., 1999.
11. *Русакевич, П. С.* Фоновые и предраковые заболевания шейки матки / П. С. Русакевич. — Минск: Высш. шк., 1998.
12. *Шабалова, И. П.* Цитологический атлас. Диагностика заболеваний шейки матки / И. П. Шабалова, К. Т. Касоян. — М.–Тверь: Триада, 2006. — 162 с.
13. *Хмельницкий, О. К.* Цитологическая диагностика заболеваний шейки матки / О. К. Хмельницкий. — СПб., 2000.
14. *Меньшиков, В. В.* Клиническая лабораторная аналитика. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / В. В. Меньшиков. — М.: Ленформ, 1999.
15. *Куница, Л. К.* Цитоморфологическая диагностика рака легкого / Л. К. Куница. — Киев: Научная мысль, 1985.
16. *Войке, С.* Цитологическая диагностика рака легких / С. Войке. — Варшава: Польское государственное медицинское издательство, 1970.
17. Цитологический атлас. Диагностика заболеваний молочной железы / И. П. Шабалова [и др.]. — М., 2005.
18. *Назаренко, Г. И.* Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. — М.: Медицина, 2000.

19. *Лазарев, И. М.* Опухоли лимфатических узлов / И. М. Лазарев. — Кишинев: Штиинца, 1980.

20. *Морозова, В. Т.* Лимфатические узлы. Цитологическая диагностика / В. Т. Морозова, С. А. Луговская. — Тверь: Триада, 2003.

21. Приказ МЗ РБ «Об утверждении расчетных норм времени на проведение клинических лабораторных исследований» № 103 от 10 мая 2001 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Лекция 1.</b> Организация работы цитологической лаборатории. Техника приготовления цитологических препаратов.....	3
<b>Лекция 2.</b> Цитологическая диагностика заболеваний органов желудочно-кишечного тракта .....	9
<b>Лекция 3.</b> Цитологическая диагностика доброкачественных и злокачественных лимфопролиферативных процессов .....	16
<b>Лекция 4.</b> Цитологическая диагностика жидкости серозных полостей при воспалительных процессах, опухолевых и метастатических поражениях.....	23
<b>Лекция 5.</b> Цитологическая диагностика заболеваний молочной железы.....	29
<b>Лекция 6.</b> Цитологическая диагностика заболеваний органов дыхания.....	35
<b>Лекция 7.</b> Цитологическая диагностика заболеваний женской половой системы .....	45
<b>Лекция 8.</b> Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы .....	57
<b>Лекция 9.</b> Цитологическая диагностика заболеваний органов мочевыделительной системы .....	63
<b>Лекция 10.</b> Цитологическая диагностика заболеваний органов мужской половой системы .....	72
Литература .....	86

Учебное издание

**Надыров Эльдар Аркадьевич**

**КУРС ЛЕКЦИЙ  
ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ЦИТОЛОГИИ**

**Учебно-методическое пособие  
для студентов 5 курса лечебного и медико-диагностического факультетов  
медицинских вузов, врачей клинической лабораторной диагностики**

**Редактор *Т. М. Кожемякина*  
Компьютерная верстка *С. Н. Козлович***

Подписано в печать 27.05.2014.

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 65 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Таймс».  
Усл. печ. л. 5,12. Уч.-изд. л. 5,59. Тираж 50 экз. Заказ 152.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя,  
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.  
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.