

18-19 мая впервые в г. Киеве по решению Европейской гематологической ассоциации и Европейской школы гематологии в соответствии с планом непрерывного медицинского образования должен состояться семинар (24<sup>th</sup> Hematology Tutorial Type II), посвященный диагностике опухолей лимфоидной ткани.

Программа семинара включает лекции, посвященные опухолям из Т-клеток и клеток – естественных киллеров (С. Deardon, Великобритания), Т-лимфобластным лейкозам/лимфомам (S. McCann, Ирландия), фолликулярным лимфомам (R. Foa, Италия), лимфомам органов желудочно-кишечного тракта (E. Vandenberghe, Ирландия), хроническому лимфолейкозу (И.А. Крячок, Украина), В-клеточным неходжкинским лимфомам в фазе лейкоемизации (E. Kimbu, Швеция), роли вирусов в этиологии лимфом (G. Gaidano, Италия), а также новой классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей кроветворной и лимфоидной тканей (Д.Ф. Глузман, Украина).

Д.Ф. Глузман, д.м.н., профессор, Л.М. Скляренко, д.м.н., С.В. Коваль, к.б.н., Т.С. Ивановская, Н.И. Украинская, Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

## Принципы современной диагностики лимфоидных новообразований

**Л**имфоидные новообразования – гетерогенная группа опухолей, возникающих из различного типа клеток лимфоидной ткани. С учетом клинико-гематологических проявлений лимфоидные опухоли бывают с преимущественным поражением лимфатических узлов разной локализации, первично экстранодальные и диссеминированные, или лейкоемические.

Лимфоидные опухоли в общей структуре новообразований занимают 5-е место после рака грудной, предстательной железы, легкого и толстой кишки. По данным Национального канцер-реестра Украины, в 2009 г. лимфома Ходжкина была выявлена у 1202 больных, а неходжкинские лимфомы – у 2225 пациентов. В последней группе смертность на протяжении первого года после установления диагноза составила 36%.

Лимфомы относятся к немногим формам опухолей, смертность от которых в последние два-три десятилетия неуклонно увеличивается. Пятилетняя выживаемость взрослых больных с неходжкинскими лимфомами, по данным Национального института рака (США), составляет немногим более 50%.

Лимфомы диагностируются на основе гистологического изучения полученных при биопсии лимфатических узлов или материала из экстранодальных очагов поражения. Результаты исследования срезов, окрашенных гематоксилином-эозином или по Романовскому-Гимзе, позволяют определить вид новообразования, характер роста (диффузный или нодулярный); провести дифференциальную диагностику с метастазами низкодифференцированных опухолей, воспалительными процессами, реактивно-гиперпластическими изменениями, возникающими в лимфатических узлах при ряде заболеваний и патологических состояний. При уточненном выделении отдельных форм и вариантов лимфом важным является цитологическое изучение отпечатков удаленных при биопсии лимфатических узлов. В настоящее время для целей дифференциальной диагностики и уточнения гистогенеза различных форм неходжкинских лимфом и гистологических вариантов лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза) все шире используются иммуногистохимические реакции и методы молекулярно-генетического анализа.

В последние десятилетия иммунологи и патологи достигли значительных успехов в понимании онтогенеза клеток лимфоидной ткани, являющегося основой классификации лимфоидных новообразований. Многие формы таких опухолей, представленные клоном трансформированных клеток-предшественников или зрелых В- и Т-лимфоцитов, естественных киллеров (ЕК), по ряду молекулярно-генетических и иммунофенотипических признаков соответствуют стадиям дифференцировки их нормальных аналогов. В то же время при отдельных нозологических формах (например, волосатоклеточном лейкозе) трудно установить соответствие определенной стадии дифференцировки В-лимфоцитов

в норме. Помимо этого, некоторые новообразования (например, гепатоспленическая лимфома из  $\alpha/\beta$ - или  $\gamma/\delta$ -Т-клеток) обладают иммунофенотипической гетерогенностью. В силу этого указанные признаки не могут быть использованы в качестве патогномоничных для верификации отдельных типов новообразований лимфоидной ткани и должны быть дополнены другими – клиническими и цитоморфологическими.

### Краткий исторический очерк изучения лимфом

Более двух веков тому назад, в 1806 г. J. Alibert представил клиническую картину грибовидного микоза. В 1832 г. Томас Ходжкин распознал заболевание, проявляющееся в увеличении лимфатических узлов и селезенки; в наши дни оно известно как лимфома Ходжкина. В 1845 г. и 1863 г. Рудольф Вирхов дал клиническое описание соответственно лейкоза и лимфосаркомы. В 1898 г. и 1902 г. Карл Штернберг и Дороти Рид независимо друг от друга описали характерные гигантские клеточные элементы, получившие название клеток Рид-Штернберга или Штернберга-Рид. В отечественной литературе устоялся термин: «клетки Березовского-Штернберга», по имени профессора Московского университета А.А. Березовского, открывшего их еще в 1890 г. Вопрос о природе указанных клеток оставался предметом противоречивых суждений вплоть до настоящего времени.

J. Ewing в 1914 г., С. Oberling в 1928 г. и F. Ronlet в 1930 г. описали опухоли костной ткани и лимфоидных органов, представленные крупными клетками. Предполагая, что эти новообразования происходят из ретикулярных клеток стромы лимфоидных органов, авторы назвали их ретикулосаркома. В течение многих лет природа и функции неопластических клеток при ретикулосаркоме оставались неизвестными. Их изучению и поискам отличий от клеток лимфосарком много времени и внимания уделяли авторитетные отечественные патологи (Н.А. Краевский, Р.Д. Штерн). Термины «ретикулосаркома» и «лимфосаркома» были сохранены и в классификации ВОЗ 1976 г.

В 1925-1927 гг. N. Brill и D. Symmers у больных с увеличенными лимфатическими узлами и селезенкой при гистологическом исследовании обнаружили выраженную генерализованную гиперплазию клеток лимфоидных фолликулов с последующей трансформацией в крупноклеточную опухоль.

Первая морфологическая классификация злокачественных лимфом была разработана Е.А. Gall и Т.В. Malloy в 1941 г.

и базировалась на данных гистологического исследования материала и анализа клинических данных 618 больных. Она включала фолликулярную лимфому как определенную нозологическую и клиническую форму, способную в ряде случаев с течением времени к гистологической прогрессии. Эта классификация, включавшая также болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз) в качестве отдельного типа лимфом, широко использовалась в США. В 1944 г. Н. Jackson и F. Parker были выделены отдельные подтипы болезни Ходжкина.

Более 50 лет назад была разработана, а затем усовершенствована классификация лимфом Н. Rappaport. Она также основывалась на описательных морфологических признаках, но в ней принимался во внимание характер опухолевого роста – нодулярный (узловатый) или диффузный – и цитологические особенности опухолевых клеток. В пределах каждой из этих форм по цитологическим признакам выделяли следующие разновидности новообразований: лимфоцитарную высокодифференцированную (лимфоцитарную лимфосаркому), лимфоцитарную низкодифференцированную (лимфобластную лимфосаркому), смешанную (гистиоцитарно-лимфоцитарную), гистиоцитарную (ретикулосаркому) и недифференцированную саркому (из стволовых клеток). Несмотря на то что уже в 1966 г. был установлен феномен бластной трансформации лимфоцитов, Н. Rappaport продолжал считать, что опухоли крупных клеток происходят из нелимфоидных клеток стромы или других типов клеток. В его классификации термины «из ретикулярных клеток» и «из стволовых клеток» заменили терминами «гистиоцитарная лимфосаркома» и «недифференцированная лимфосаркома» соответственно. Классификация Н. Rappaport заслужила широкое признание патологов и клиницистов, так как даже определение характера роста новообразования имело важное прогностическое значение.

Тогда же, в 1966 г., R. Lukes, J. Butler и E. Nicks опубликовали новую классификацию болезни Ходжкина, включающую шесть подтипов, в том числе новые категории – варианты нодулярного склероза и смешанноклеточный, которые ранее рассматривали в совокупности как «гранулема Ходжкина». Авторы выделили также две разновидности варианта с лимфоидным преобладанием – с нодулярным или преимущественно диффузным характером роста. На конференции в г. Райе (США) количество гистологических вариантов болезни Ходжкина было уменьшено до четырех. Нодулярная и диффузная, лимфоцитарная



Д.Ф. Глузман

и гистиоцитарная формы были объединены в вариант лимфоидного преобладания, а ретикулярная болезнь Ходжкина и диффузный фиброз – в вариант лимфоидного истощения.

### Лимфомы – опухоли из клеток иммунной системы

В 1960-х гг. были сделаны открытия революционного характера, углубившие знания о природе и функциях клеток иммунной системы, которые привели к пересмотру существовавших представлений об опухолях лимфоидной ткани. Оказалось, что лимфоциты, которые считали конечной стадией дифференцировки клеток этого ряда, способны к бластной трансформации. При действии митогенов и антигенов они могут превращаться в крупные клетки, способные к пролиферации. Было установлено существование различных линий лимфоцитов (Т-, В- и ЕК-клетки), которые не отличаются по цитоморфологическим признакам, но имеют различное происхождение и функциональные свойства. В начале 1970-х было установлено наличие на поверхностных мембранах лимфоцитов антигенов и рецепторов, выявление которых позволяет идентифицировать линейную принадлежность нормальных и неопластических лимфоидных клеток.

Благодаря достижениям клеточной иммунологии лимфомы стали рассматривать как опухоли иммунной системы. Стало ясно, что клетки лимфом, подобно их нормальным аналогам, должны принадлежать к определенным субпопуляциям В-лимфоцитов и Т/ЕК-клеток и иметь соответствующие гистогенетические маркеры. Эти клетки должны быть способными к рециркуляции, а на этапе возникновения опухолей должны размещаться в определенных зонах лимфатических узлов. Последующие исследования позволили установить особенности поверхностного фенотипа патологических клеток при различных формах лимфом и его соответствие определенным стадиям дифференцировки лимфоидных клеток в норме.

Уже первые исследования с применением недостаточно совершенных методов (Е-, ЕА-, ЕАС-розеткообразования, определения поверхностных иммуноглобулинов непрямым иммунофлуоресцентным методом), основанные на сопоставлении иммуноцитологических данных и результатов гистологического изучения срезов, позволили уточнить некоторые вопросы, касающиеся природы патологических клеток при ряде нозологических форм. Было показано, что цитологические разновидности нодулярных лимфом, выделяемые

в соответствии с классификацией Rappaport, возникают из В-клеток зародышевых центров лимфоидных фолликулов. Установлено, что клетки лимфомы Беркитта, на поверхностных мембранах которых определяются иммуноглобулины класса М, являются производными В-лимфоцитов. Выявление рецепторов эритроцитов барана (Е-РОК) позволило подтвердить Т-клеточную природу грибовидного микоза и синдрома Сезари, большинства лимфобластных лимфом.

Новые представления о природе клеток, которые относятся к системе мононуклеарных фагоцитов, показали, что они не являются производными ретикулярных клеток, что и привело к пересмотру некоторых положений. В частности, стало ясно, что термины «гистиоцитарная лимфома» и «ретикулосаркома» не являются синонимами. В дальнейшем гистогенез этих опухолей был уточнен на основе результатов современных иммуногистохимических исследований. Неоправданным оказалось выделение лимфом из полипотентных стволовых клеток, не обнаруженных в лимфатических узлах.

#### Морфофункциональные классификации лимфом

Приведенные выше данные были положены в основу морфофункциональных подходов к созданию новых классификаций опухолей лимфоидной ткани. Важными для изучения гистогенеза лимфоидных новообразований оказались концепции, связанные с исследованием природы и этапов развития клеток зародышевых центров лимфоидных фолликулов и возникающих из них опухолей. Основой подхода, который был выдвинут американскими исследователями и базировался на корреляции иммунологических признаков с данными морфологических исследований, служило признание того, что тип злокачественных клеток — производных трансформированных В-клеток центров фолликулов и Т-клеток — может быть распознан при гистологическом исследовании. Классификация Lukes-Collins была впервые опубликована в 1970-х гг. Классификационная схема включала опухоли из U-клеток (undefined, неопределенных), Т-клеток, В-клеток, гистиоцитов; неклассифицируемые лимфомы; лимфогранулематоз.

С указанной классификацией конкурировала предложенная К. Lennert и соавт. из Института патологии (г. Киль, Германия) схема, получившая название Кильской. Отличия рассматриваемых схем заключались не только в терминологии. Авторы Кильской классификации придерживались иных взглядов на природу клеток зародышевых центров лимфоидных фолликулов, являющихся источником возникновения В-клеточных лимфом, количество и последовательность этапов их дифференцировки. Важной отличительной чертой Кильской классификации было выделение среди В- и Т-клеточных лимфом двух групп опухолей — с низкой и высокой степенью злокачественности.

Практически в это же время были опубликованы Британская классификация неходжкинских лимфом (1974) и Классификация ВОЗ гистологических и цитологических вариантов опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей (1976), подготовленная G. Mathe, H. Rappaport и соавт.

Названные выше классификации лимфоидных новообразований имели ряд существенных недостатков: незавершенность и сложность построения, многообразие наименований опухолей одного типа. Попытка преодоления указанных трудностей была предпринята международной группой экспертов, предложившей так называемое рабочее определение (Working Formulation) (1982). Принятию этой классификации предшествовала почти пятилетняя работа авторитетных специалистов-патологов в рамках Проекта по патогистологической классификации

неходжкинских лимфом под эгидой Национального института рака (США). Исследователи пытались прояснить возможность создания общего языка для обозначения нозологических форм в различных классификационных схемах — Lymphoma Esperanto.

Шестью экспертами-патологами (Rappaport, Dorfman, Lennert, Henry, O'Connor, Lukes) и шестью экспертами-контролерами было проведено изучение биоптатов опухолей у 1175 больных, находившихся на лечении в 4 крупных научных центрах. Новообразования были классифицированы в соответствии с шестью наиболее известными схемами (Rappaport, Dorfman, Кильской, Британской, Lukes-Collins, ВОЗ). Полученные данные после сложного статистического анализа обсуждались широким кругом патологов и клиницистов. Был сделан вывод, что все рассмотренные классификационные схемы в достаточной мере воспроизводимы, но ни одна из них не имеет существенных преимуществ перед другими.

На основе компромисса было принято указанное выше рабочее определение — классификация, учитывающая характер роста (нодулярный или диффузный), цитологические признаки трансформированных клеток опухолей и степень злокачественности лимфом. Рабочее определение быстро стало популярным (особенно среди клиницистов в США) и в значительной мере вытеснило классификацию Rappaport.

В то же время во многих центрах продолжали использовать классификацию Lukes-Collins. Кильская классификация чаще применялась в странах Европы и Азии. В этой ситуации онкогематологи и патологи продолжали испытывать трудности при интерпретации опубликованных результатов. Помимо этого, в 1980-х и начале 1990-х гг. был описан ряд новых заболеваний, которые не входили в существовавшие в то время классификации (анапластическая крупноклеточная лимфома, опухоли из клеток ассоциированной со слизистой оболочкой лимфоидной ткани — MALT-лимфома, Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых и др.).

#### Эра моноклональных антител, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований

После разработки G. Kohler и C. Milstein в 1975 г. гибридной технологии получения моноклональных антител (МкАТ) эти высокоспецифические и чувствительные реагенты стали широко применять во многих лабораториях мира вместо ранее используемых для этих целей ксеногенных антисывороток. Первые МкАТ против дифференцировочного антигена лимфоцитов человека были получены в 1979 г. Они взаимодействовали с антигеном, экспрессированном на нормальных Т-лимфоцитах, позже обозначенном в системе дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека (HLDA) как CD1a. Эта система, подразделенная на кластеры дифференцировки (CD), включает различные антигены поверхностных мембран, цитоплазм и ядер клеток разных органов и тканей. На последнем, восьмом, рабочем совещании она была переименована в HCDM (дифференцировочные молекулы клеток человека) и в настоящее время включает более 350 кластеров.

Вначале МкАТ использовались для изучения иммунофенотипа изолированных лимфоидных и кроветворных клеток в клеточных взвесах и несколько позднее — в криостатных срезах. В дальнейшем D. Mason, C.R. Taylor, H. Stein и другие исследователи адаптировали иммуногистохимические методы с использованием ферментной метки для изучения рутинных срезов фиксированных в формалине и заключенных в парафин тканей. Их заслугой был также тщательный выбор МкАТ, оптимально реагирующих с клеточными антигенами в парафиновых

Таблица 1. Патогенетические механизмы и базисные подходы к классификации лимфом	
Лимфома	Патогенетический механизм
Лимфомы, ассоциированные с инфекционными антигенами	
Назальные, кожные ЕК/Т-клеточные лимфомы и опухоли с системными проявлениями	EBV
Т-клеточный лейкоз / лимфома взрослых	HTLV-1
Лимфома маргинальной зоны	H. pylori, B. burgdorferi, C. jejuni, HCV
Первичная лимфома экссудатов, В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с мультицентрической болезнью Каслмана	HHV-8/KSHV
Плазмобластная лимфома, лимфома Беркитта, диффузная В-крупноклеточная лимфома, классическая лимфома Ходжкина	EBV (часть случаев)
Лимфомы с нарушениями регуляции апоптоза и путей выживания	
Фолликулярная лимфома	BCL2/ IGH <sup>®</sup>
MALT-лимфома	AP12/MAL1 и варианты
Лимфомы с нарушением регуляции клеточного цикла	
Лимфома из клеток мантийной зоны	CCND1/IGH <sup>®</sup>
Лимфома Беркитта	MYC/IGH <sup>®</sup> и варианты
Лимфомы с нарушениями регуляции клеточных сигналов и транскрипции	
Анапластическая крупноклеточная лимфома	NPM/ALK и варианты
Диффузные В-крупноклеточные лимфомы	BCL6, NFκB, Stat6
Лимфомы, ассоциированные с чувствительностью организма (врожденной или приобретенной)	
Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией	Генетические, аллергия к белку пшеницы
Экстранодальные и системные EBV+ Т/ЕК	Генетические, реакция организма на EBV
Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома	Иммуносупрессия в комбинации с хронической антигенной стимуляцией
Лимфоматозный гранулематоз	Частичная дисфункция иммунной системы и EBV
Лимфома Беркитта	Поликлональная активация В-клеток с/без иммуносупрессии (малярия, ВИЧ)
Посттрансплантационные и другие ятрогенные лимфопролиферативные заболевания	Ятрогенная иммуносупрессия

срезах. Очень быстро, благодаря тому что в парафиновых срезах лучше сохраняются цитоморфологические признаки изучаемых клеток, предложенные методы стали доступны широкому кругу патологов различных диагностических центров. Был охарактеризован иммунофенотип многих неходжкинских лимфом В- и Т-клеточного происхождения. Одновременно был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярно-генетических механизмов развития опухолей лимфоидной ткани. Первыми были выявлены цитогенетические изменения в виде t(14;18)(q32;q21) при фолликулярной лимфоме и t(8;14)(q24;q32) при лимфоме Беркитта. Удалось клонировать гены, участвующие в этих транслокациях. Обнаружение реаранжировки генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора позволило предложить маркеры для установления линейной принадлежности и клональной природы клеток при неходжкинских лимфомах.

Благодаря разработке новых методов — полимеразной цепной реакции (ПЦР) и флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) — появилась возможность изучать ген рецептора антигена и реаранжировку онкогенов, используя парафиновые срезы, и генетические изменения на уровне одной клетки. При применении ПЦР в сочетании с методом микродиссекции единичных изолированных клеток была обнаружена реаранжировка гена тяжелой цепи иммуноглобулинов (IGH<sup>®</sup>) в клетках Березовского-Штернберга, что послужило важным аргументом в окончательном решении вопроса об истинной природе этих клеток.

В целом было показано, что транслокации с вовлечением онкогенов или генов-супрессоров опухолей играют важную роль в патогенезе новообразований лимфоидной ткани. При некоторых формах лимфом была выявлена интеграция вирусных геномов в неопластические клетки. Было установлено, что вирус Эпштейна-Барр (VEB) способен вызывать трансформацию В-, Т- и ЕК-клеток. Не вызывает сомнений роль вирусов HTLV-1 и HHV-8/KSHV в патогенезе

Т-клеточного лейкоза / лимфомы взрослых, первичной лимфомы экссудатов и лимфомы, ассоциированной с мультицентрической болезнью Каслмана.

В таблице 1 представлены некоторые этиологические факторы и возможные патогенетические механизмы лимфом, которые, по мнению экспертов-патологов, необходимо принимать во внимание при классификации этой группы новообразований.

Основной новых классификаций лимфоидных новообразований ВОЗ, как уже отмечалось, являются современные представления о стадиях дифференцировки В-, Т-лимфоцитов и ЕК-клеток, которые они проходят в центральных и периферических органах иммунной системы. При этом наряду с изменениями цитоморфологических признаков различные по своим функциональным свойствам клетки приобретают (утрачивают) те или иные дифференцировочные антигены и рецепторы. Эти маркерные иммунофенотипические признаки используются в диагностике тех или иных форм и цитологических вариантов неходжкинских лимфом.

Первой попыткой создания современной классификации лимфом на основе гистоморфологических принципов и новых представлений о происхождении, этапах дифференцировки и функциональных особенностях клеток иммунной системы с учетом данных молекулярно-генетического анализа и клинико-гематологических признаков, вероятно, следует считать так называемую Пересмотренную европейско-американскую классификацию лимфоидных новообразований (REAL classification). В ее разработке участвовала созданная по инициативе P. Isaacson (Великобритания) и H. Stein (Германия) международная группа патологов (International Lymphoma Study Group, ILSG). Статья о классификации REAL была опубликована в журнале Blood в 1994 г. и стала одной из наиболее цитируемых в медицинской литературе на протяжении последующих лет.

Продолжение следует.



Л.С. Болгова, д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической цитологии Национального института рака МЗ Украины, г. Киев

## На чем основывается цитологическая диагностика заболеваний

**А**ктуальность настоящей публикации обусловлена недостаточными знаниями некоторых врачей о возможностях применения цитологического метода в клинической практике и отсутствием представления об основополагающих принципах диагностики патологических процессов с помощью этого метода.

Четкое представление о том, как оба морфологических метода — цитологический и гистологический — могут дополнять друг друга и таким образом способствовать более точной диагностике заболеваний, у многих украинских медиков до сих пор не сформировалось. Конечно же, это не упрек, а скорее сочувствие, ведь в медицинских вузах нашей страны цитологическая диагностика как предмет учебной дисциплины отсутствует. Наши попытки на уровне Министерства здравоохранения Украины обосновать необходимость получения базовых знаний о сущности и возможностях метода цитологической диагностики студентами медуниверситетов и врачами, повышающими квалификацию на хирургических кафедрах медицинских академий последиplomного образования, к большому сожалению, не увенчались успехом. Причиной тому является непонимание сущности и значимости метода цитологической диагностики. Нерешенность данной проблемы сказывается на уровне диагностики и, естественно, на эффективности лечения онкологических и неонкологических заболеваний.

Современный клиницист должен обладать широким спектром знаний для выбора оптимальных подходов к установлению точного диагноза и, соответственно, последующего адекватного и эффективного лечения пациента. Одним из методов, который позволяет быстро и с высокой достоверностью установить точный диагноз или провести дифференциальную диагностику между опухолью и неопухолевой патологией, является цитологический.

Еще в начале XX в. известный патологоанатом В.П. Крылов отмечал, что «студенты должны вполне овладеть этим методом (изучение клеточного материала), чтобы в качестве врачей... уметь воспользоваться им у постели больного». В приведенном высказывании — одновременно высокая оценка метода цитологической диагностики и гениальное предвидение ученого, ведь основы отечественной цитологии заложили исследователи, которые владели знаниями нормальной гистологии и гистологической диагностики различных заболеваний. Казалось бы, все очень просто: оба морфологических метода — цитологический и гистологический — базируются на изучении структуры клеток и тканей. Но клетки в гистологическом препарате после фиксации в формалине и проводки в спиртах разной концентрации и последующей окраски выглядят своеобразно — они намного меньше по сравнению с размерами клеток в цитологическом препарате, тесно соприкасаются друг с другом, с окружающими тканями и стромой, что во многом затрудняет обоснование полного морфологического диагноза. Однако все гистологи мира по комплексу известных специфических признаков отдельных нозологических форм с уверенностью выносят свой вердикт.

Клинические цитологи для постановки диагноза изучают препараты, в которых клетки располагаются разрозненно, в скоплениях, группах и пластах. Соотношение клеток в виде сосочкоподобных, железистых структур, пластов или скоплений позволяет цитологу судить о гистологической форме опухоли.

Каждая клетка в зависимости от исходной ткани имеет характерные признаки цитоплазмы, ядра и ядрышка как в норме, так и при различных патологических состояниях. Цитологи основывают свой диагноз на результатах изучения структурных компонентов клеток, характеристики их комплексов, которые также

обладают специфичностью для определенных заболеваний. Кроме того, в цитологических препаратах можно рассмотреть размеры, форму, окрашиваемость, функциональную особенность цитоплазмы клеток, их ядер. В зависимости от исследуемой ткани, ее морфофункционального состояния и реакции на патологический процесс, а также конкретного заболевания изменяется соотношение ядра и цитоплазмы. Меняются размер ядра, особенности его окраски, структура хроматина, наличие, размер и локализация ядрышек. Все эти морфологические признаки позволяют специалистам определить наличие патологического процесса, характер клеточных изменений, на основании которых устанавливается конкретное заболевание: воспалительный процесс, доброкачественная или злокачественная опухоль (и какая именно — саркома, рак), а кроме того, распознается генез опухоли.

Самые простые и наглядные цитологические признаки, которые характерны для клеток в норме (рис. 1) и при онкопатологии (рис. 2), можно увидеть на представленных ниже микрофотографиях.

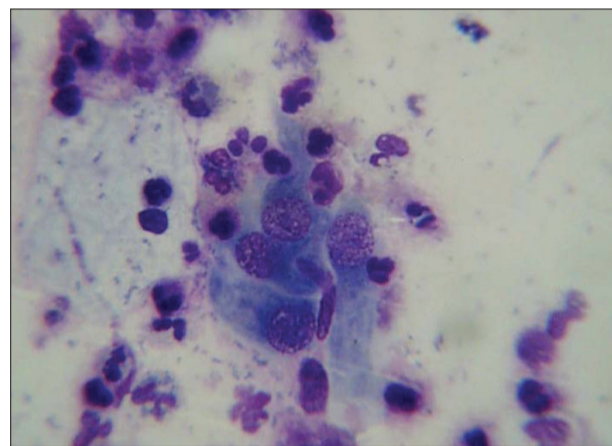


Рис. 1. Клетки цилиндрического эпителия слизистой оболочки (норма)

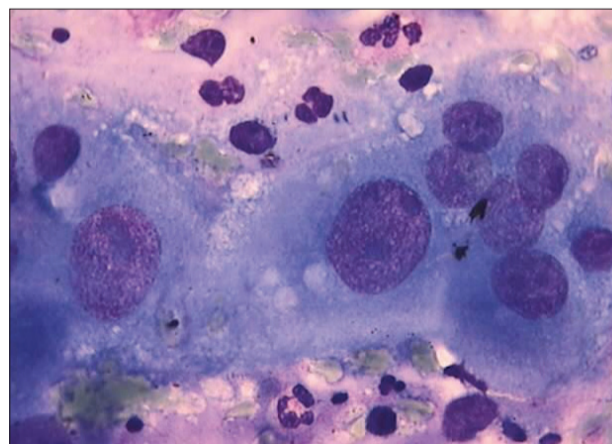


Рис. 2. Клетки с признаками атипии, содержат крупные гиперхромные ядра с большими ядрышками (железистый рак)

На представленных снимках видна четкая разница между клетками в норме и опухолевыми клетками. Последние крупного размера, содержат большие интенсивно окрашенные ядра с неравномерной структурой хроматина и крупными ядрышками. Этот небольшой набор признаков позволяет даже неопытному врачу увидеть существенную разницу в строении клеток на двух снимках. Такие и множество других признаков лежат в основе цитологической диагностики. Препараты сохраняются многие годы, и их можно

оценить в любой цитологической лаборатории любой страны.

При диагностике сарком разного генеза (мягких тканей, костей, лимфатических узлов), многих других заболеваний признаки атипии и полиморфизма клеток выражены гораздо ярче. Однако настоящая публикация не имеет целью описать всевозможные клеточные изменения, которые характеризуют множество различных опухолевых и неопухолевых процессов: эти сведения, во-первых, имеют большой объем, а во-вторых, представляют интерес исключительно для специалистов по клинической цитологии. К тому же подробные данные о цитоморфологических признаках различных патологических состояний представлены во многих крупных руководствах, монографиях, атласах и пособиях отечественных и зарубежных авторов.

Не только опухолевые и предопухолевые процессы можно верифицировать цитологическим методом — применение последнего также позволяет провести дифференциальную диагностику с хроническими неспецифическими и специфическими заболеваниями. Так, при туберкулезе развивается специфическая гранулема, структура которой достоверно известна всем морфологам мира. Однако, для того чтобы с помощью гистологического метода установить эту нозологическую форму, необходимо из патологического очага получить кусочек ткани. Из легкого получить такой кусочек ткани, чтобы не вызвать осложнений у больного, чрезвычайно сложно. В то же время выполнить тонкоигльную трансторакальную пункцию под контролем ультразвукового исследования или компьютерной томографии для получения информативного материала и исследовать таковой цитологическим методом можно всегда. Это доступно во многих лечебных учреждениях. Но следует отметить, что для выполнения этой процедуры необходим определенный опыт, а оценка патологического процесса требует специальных знаний, которыми владеет клинический цитолог. Так, при туберкулезе в цитологических препаратах можно обнаружить все компоненты специфической гранулемы — эпителиоидные одноядерные клетки и многоядерные клетки Пирогова-Лангханса, лимфоциты, нейтрофильные лейкоциты, некротические массы — и на основании перечисленных признаков подтвердить этот диагноз. А ведь провести клинко-рентгенологическую дифференциальную диагностику туберкулеза и опухолевого узла, особенно при небольших размерах, весьма затруднительно. Терапия ex juvantibus в таких случаях также не позволяет достоверно поставить диагноз, в то время как удачно выполненная пункция, когда диагностический материал получен именно из очага поражения, позволяет клиническому цитологу обнаружить компоненты конкретного заболевания и установить диагноз саркоидоза, туберкулеза, гамартозы, рака определенной гистологической формы или другого патологического процесса.

Давно доказано, что скрининг рака шейки матки, который проводится с обязательным цитологическим исследованием, позволяет выявить предраковые состояния. При адекватной терапии указанный патологический процесс успешно излечивается, что позволяет не только предупредить развитие раковой болезни, но и дает шанс молодым женщинам забеременеть и родить ребенка.

К настоящему времени установлены, широко освещены в специальной литературе и применяются при



Л.С. Болгова

проведении цитологических исследований признаки атипических изменений клеток, которые характерны для тех или иных заболеваний. Все изменения в клетках специалисты сравнивают с классическими, общепринятыми и описанными в учебных пособиях параметрами неизмененных клеток, то есть с характерными признаками в норме. В частности, плоский эпителий, который покрывает кожу, полость рта, пищевод, влагалище, шейку матки, имеет свои определенные цитологические признаки в зависимости от расположения клеток поверхностно, в средних или глубоких слоях; при этом известны размеры клеток, ядер, ядрышек, их соотношения, характерные для нормы и различных патологических состояний, на чем и основывается цитологическая диагностика.

Для установления конкретного диагноза важно учитывать характеристики окрашиваемости клеток, структуры хроматина и множество других вышеназванных признаков. Во всех случаях имеют значение фоновые компоненты: наличие слизи, мелкозернистого детрита, лимфоцитов, лейкоцитов, эритроцитов; их количество, состояние, окрашиваемость и многие другие параметры, на которых основывается цитологический диагноз.

Таким образом, с учетом множества упомянутых клеточных и фоновых признаков, а также клинических данных опытный цитолог может выявить предраковое состояние, рак, его гистологический тип (плоскоклеточный, железистый или другой), степень дифференцировки (высокодифференцированный, умеренно- или низкодифференцированный), саркому (сосудистую, мышечную, жировую, лимфоидную, остеогенную и др.); указать на степень дифференцировки клеток и самой опухоли, что предопределяет не только возможное лечение, но и прогноз. Кроме того, для клинической практики важно установить, что именно в данном случае имеет место — первичное новообразование или метастатическое поражение. Решение этой задачи также возможно при правильно полученном материале из патологического очага.

**О методе цитологической диагностики, а также о цитоморфологических признаках различных опухолевых и неопухолевых заболеваний подробнее можно узнать, ознакомившись с работами из прилагаемого списка**

1. Волченко Н.Н., Савостикова М.В. Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей. — М., 2010. — 236 с.
2. Куница Л.К. Цитоморфологическая диагностика рака легкого. Киев: Наукова думка, 1985. — 128 с.
3. Лазарев И.М. Опухоли лимфатических узлов (цитологическая диагностика) Атлас. — Кишинев. — 91 с.
4. Мельник А.Н. Цитоморфологическая диагностика опухолей молочной железы. — К.: Здоров'я, 1975. — 80 с.
5. Мельник А.Н. Цитоморфологическая диагностика опухолей. — Киев: Здоров'я, 1983. — 240 с.
6. Петрова А.С., Птохов М.П. Руководство по цитологической диагностике опухолей человека. — М.: Медицина. — 1976. — 304 с.
7. Петрова А.С. Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов. — М.: Медицина, 1985. — 300 с.
8. Титмуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас. — М., 2009. — 254 с.
9. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. — Санкт-Петербург. — 2000. — 336 с.
10. Шиллер-Волкова Н.Н., Никитина Н.И., Агамова К.А., Брин М.Л. Цитологическая диагностика злокачественных новообразований. Атлас. — М.: Медицина, 1964. — 263 с.
11. Шабалова И.П. Критерии диагностики заболеваний шейки матки. Цитологический атлас. — М.: Губернская медицина, 2001. — 117 с.
12. Шабалова И.П. Джангирова Т.В., Волченко Н.Н., Пугачев К.К. Диагностика заболеваний молочной железы. Цитологический атлас. — Москва, 2005. — 119 с.
13. Шапиро Н.А., Камнева Т.Н. Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Цветной атлас. — М.: Репроцентр М., 2003. — 172 с.
14. Шапиро Н.А. Цитологическая диагностика заболеваний легких: Цветной атлас. — М.: Репроцентр М., 2005. — Т. 2. — 208 с.
15. Шапиро Н.А. Принципы цитологической диагностики злокачественных опухолей: Цветной атлас. — М.: Репроцентр М., 2008. — Т. 3. — 344 с.
16. Шапиро Н.А., Батороев Ю.К., Кислицина Л.Ю. Цитологическая диагностика опухолей мягких тканей: Цветной атлас. — М.: Репроцентр М., 2009. — Т. 5. — 216 с.
17. Шапиро Н.А., Полонская Н.Ю., Басва А.В. Цитологическая диагностика опухолей костей: Цветной атлас. — М.: Репроцентр М., 2010. — Т. 6. — 188 с.
18. Erozan Y.S., Bonfiglio T.A. Fine needle aspiration of subcutaneous organs and Masses. Philadelphia. — 140 p.
19. Hajdu S.I., Hajdu E.O. Cytopathology of sarcomas and other nonepithelial malignant tumors. Philadelphia. — 1976. — 416 p.
20. Guintoli R.L., Atkinson B.F., Ernst C.S., Rubin M.M., Egan V.S. Atkinson's Correlative atlas of colposcopy, cytology, and histopathology. — Philadelphia. — 1987. — 288 p.
21. Koss L.G., Woyke S., Olszewski W. Aspiration Biopsy Cytologic Interpretation and Histologic Bases. Igaku-Shoin, New York, Tokyo, 1992. 742 p.
22. Papanikolaou G.N., Traut H.F. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smears. New York. — The commonwealth Fund. 1943. — 206 p.

Мировая медицинская общественность давно убеждена в высоких диагностических возможностях цитологического метода и широко применяет его для скрининга, ранней диагностики, а также в любых условиях при необходимости верифицировать патологический

процесс. Специалисты по клинической цитологии в рамках международных и европейских форумов обсуждают актуальные вопросы цитологической диагностики, организации и перспективы развития этого метода морфологического исследования.

## Анкета читателя

Здоров'я України

Для получения тематического номера газеты заполните анкету и отправьте по адресу:

«Медична газета «Здоров'я України», ул. Народного ополчения, 1, г. Киев, 03151

Укажите сведения, необходимые для отправки тематического номера «Онкология»

Фамилия, имя, отчество .....

Специальность, место работы .....

Индекс .....

город .....

село .....

район ..... область .....

улица ..... дом .....

корпус ..... квартира .....

Телефон: дом .....

раб. ....

моб. ....

E-mail: .....

## Нам важно знать Ваше мнение!

Понравился ли Вам тематический номер «Онкология»? .....

Назовите три лучших материала номера .....

1. ....

2. ....

3. ....

Какие темы, на Ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах? .....

Публикации каких авторов Вам хотелось бы видеть? .....

Хотели бы Вы стать автором статьи для тематического номера «Онкология»? .....

На какую тему? .....

Является ли для Вас наше издание эффективным для повышения врачебной квалификации? .....

\* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО "Здоровье Украины". Я даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на внесение моих персональных данных в базу данных компании с неограниченным во времени хранением этих данных.

Подпись .....