

УЧЕБНОЕ
ПОСОБИЕ

А.А. Кишкун

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

2-е издание, переработанное
и дополненное

Рекомендовано ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет) в качестве учебного пособия для студентов
учреждений высшего профессионального образования по дисциплине
«Клиническая лабораторная диагностика»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

Глава 4

Цитологические исследования

Важнейшая задача КДЛ при проведении цитологических исследований — диагностика (по возможности ранняя) злокачественных опухолей. Наиболее широко в клинической практике цитологические исследования применяются для диагностики рака шейки матки, молочной и щитовидной желез.

4.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ

Злокачественная опухоль характеризуется рядом морфологических признаков, выявляемых при гистологическом и цитологическом исследованиях. К этим признакам относятся:

- тканевой или структурный атипизм опухоли — отклонения в структурной организации паренхимы и стромы опухоли по сравнению с исходными нормальными тканями, а также нарушения в расположении клеток;
- клеточный атипизм — неправильность строения опухолевых клеток, изменения их функции;
- морфологическая анаплазия — недифференцированность, незрелость опухолевых клеток.

Злокачественная опухоль обладает способностью к инфильтрирующему, инвазивному росту, т.е. к прорастанию в окружающие ткани, просвет кровеносных и лимфатических сосудов, создавая предпосылки к метастазированию.

Гистологическое исследование биоматериала из опухоли дает возможность оценить все указанные выше морфологические признаки новообразования. Цитологическое исследование в состоянии выявлять в основном только признаки атипизма и анаплазии опухолевых клеток. Однако эти признаки с помощью цитологического исследования выявляют особенно отчетливо.

В соответствии с принятой методикой проведения цитологических исследований, ответ о результатах анализа состоит из описательной части и заключения. Заключение должно содержать указание на тот или иной патологический процесс (новообразование, гиперпластическое состояние, воспаление) по возможности с максимальным раскрытием его существа (например, рак из железистого эпителия с выраженной степенью дифференцировки паренхимы). Заключение может даваться в уверенной или предположительной форме, иногда с указанием на необходимость дифференцировать (выбирать) несколько патологических процессов. В заключении также может быть указано на невозможность суждения о процессе из-за малого числа клеток, их дистрофии, повреждений, а также нарушение взятия биоматериала.

Трудности цитологической диагностики опухолей привели к созданию типов (классификаций) заключений. Наибольшее распространение в мире получила классификация цитологических заключений по Г.Н. Папаниколау. Она включает 5 групп.

- I группа — атипических клеток нет. Нормальная цитологическая картина, не вызывающая подозрений.
- II группа — изменение морфологии клеточных элементов, обусловленных воспалением.
- III группа — имеются единичные клетки с аномалиями цитоплазмы и ядер, однако окончательный диагноз установить не удастся. Требуется повторное цитологическое исследование, по рекомендации — гистологическое.
- IV группа — обнаруживаются отдельные клетки с явными признаками злокачественности.
- V группа — в мазках имеется большое количество типичных раковых клеток. Диагноз злокачественного процесса не вызывает сомнений.

Оценивая результаты цитологических исследований, следует иметь в виду, что термин «атипичная клетка» не обязательно означает «клетка злокачественной опухоли». Клетки могут приобретать признаки атипии, оставаясь все же доброкачественными, неопухолевыми. Необходимо также понимать, что отсутствие клеток злокачественной опухоли в исследуемом биоматериале не выступает доказательством отсутствия новообразования у больного.

Не менее важно знать и сроки выполнения цитологических исследований. Общепринятыми сроками получения результатов цитологических исследований являются: при срочном исследовании во время операции — 20–30 мин, плановом — не позднее чем через 48 ч с момента поступления биоматериала в лабораторию.

4.1.1. Особенности взятия биоматериала для цитологических исследований

Цитологическому исследованию могут подвергаться соскобы, жидкости (выпоты в полости тела, моча, промывные воды), мокрота, пунктаты, кусочки ткани и другие виды биоматериала. В настоящее время наиболее часто исполь-

зуют в клинической практике приведенные ниже способы получения биоматериала для цитологического исследования.

1. Сбор биоматериала, содержащего слущенные клетки. Клеточные элементы, в том числе опухолевые, легко слущиваются с поверхности слизистых и серозных оболочек, опухолевых образований. Такие клетки спонтанно попадают в различные выделения, выпоты, секреты (например, в мокроту, мочу) и становятся объектом для цитологического исследования. Можно также получить слущенные клетки с помощью мазков-отпечатков со слизистой оболочки шейки матки, бронхов при бронхоскопии, с изъязвленной поверхности кожи и т.д.
2. Пункция тонкой иглой опухолевых узлов, патологических очагов и кист. Наиболее часто в клинической практике данный метод взятия биоматериала применяют при наличии патологических образований в щитовидной и молочных железах.
3. Приготовление мазков с поверхности разреза удаленной на операции опухоли. Такие мазки получают в виде отпечатков или путем легкого соскабливания предметным стеклом с поверхности свежего разреза опухоли.

Биоматериал для цитологического исследования наносят на чистые обезжиренные предметные стекла, осторожно размазывая его краем другого предметного (лучше шлифованного) стекла равномерным тонким слоем. Свежие мазки для сохранности клеток в образце необходимо немедленно фиксировать. Для этого предметные стекла помещают в 90–96° этанол (Этиловый спирт*) на 10–15 мин. Стекло высушивают на воздухе и помещают в пластиковую коробку или чашку Петри и доставляют в лабораторию.

4.2. ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАЗКОВ ИЗ ШЕЙКИ МАТКИ

Цитологическое исследование мазков из шейки матки представляет собой микроскопическое исследование клеток, полученных с поверхности шейки матки. Главное достоинство данного анализа состоит в том, что изменения морфологии клеток поверхностного эпителия шейки матки происходят иногда за 8–15 лет до развития рака шейки матки, поэтому регулярное исследование мазков позволяет выявить заболевание на ранних стадиях и путем проведения лечебных мероприятий предупредить его развитие. Все женщины должны регулярно проходить такое исследование.

4.2.1. Анатомия и эпителий шейки матки

Шейка матки (цервикс, от греческого *cervix* — шея) — структура, которая выступает переходным звеном между телом матки и влагалищем (рис. 4.1). Это трубчатая структура длиной 3–4 см и шириной не более 4 мм, внутри которой

проходит цервикальный канал, соединяющий полость матки и влагалище. Шейка матки состоит из 4 анатомических образований. Самая нижняя часть шейки матки, которая выступает во влагалище, называется эктоцервикс. В центре эктоцервикса имеется маленькое отверстие, ведущее в эндоцервикальный канал, — наружный зев. Эндоцервикальный канал — трубка, которая соединяет (внутренний зев) и влагалище (наружный зев) и выступает первой частью родовых путей. У нерожавших женщин наружный зев округлой формы, а у рожавших — в виде поперечной щели. За счет анатомических сужений (наружный и внутренний зев), а также слизи, заполняющей цервикальный канал, шейка матки выступает барьером между влагалищем, заселенным множеством микроорганизмов, и стерильной полостью матки.

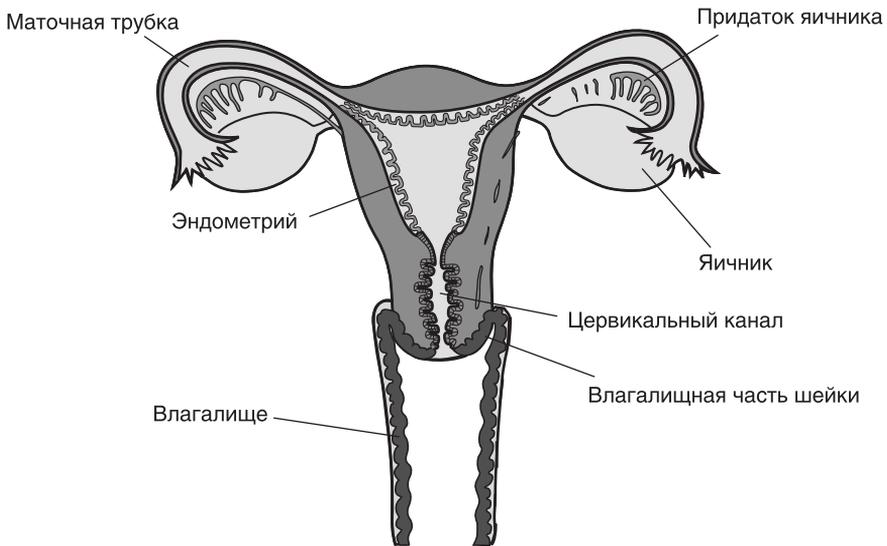


Рис. 4.1. Матка, цервикальный канал, яичники, влагалище

Поверхность шейки матки покрыта слоем эпителиальных клеток. Эти эпителиальные клетки, которые формируют защитный слой шейки матки и служат основной целью изучения при проведении исследования. Имеется 2 типа эпителия: многослойный плоский, который покрывает эктоцервикс, и призматический эпителий, выстилающий эндоцервикальный канал. В многослойном плоском эпителии различают 4 слоя клеток:

- 1) базальный слой — самый глубокий, он состоит из незрелых (базальных) эпителиальных клеток, расположенных в один ряд на базальной мембране, которая отделяет многослойный плоский эпителий от подлежащей соединительной ткани;
- 2) парабазальный слой состоит из незрелых (парабазальных) клеток, которые располагаются над базальными клетками в 2–3 ряда и постоянно делятся, чтобы поддерживать целостность эпителия;
- 3) промежуточный слой, состоящий из 6–12 рядов более зрелых клеток;

- 4) поверхностный слой, состоит из 5–18 рядов эпителиальных клеток, которые проявляют тенденцию к ороговению и постоянному обновлению за счет непрерывного слущивания.

Процесс, в результате которого клетки поверхностного слоя постепенно утрачивают связь друг с другом и слущиваются с поверхности эктоцервикса, называется десквамацией эпителия. Постоянное обновление клеток базальных слоев многослойного плоского эпителия обеспечивает замещение клеток, слущенных с поверхности эктоцервикса. Большинство клеток, обнаруживаемых в мазках при исследовании, происходит из промежуточного и поверхностного слоев. Цикл обновления клеток составляет в среднем 4 дня. Интенсивность слущивания зависит от фазы менструального цикла — максимальная к концу первой фазы и в период овуляции. В этот период поверхностные клетки преобладают в цитологических мазках с шейки матки. Клетки парабазального слоя составляют не более 3–6% от всех эпителиальных клеток нормального мазка молодых женщин. У пожилых женщин в мазках содержится больше парабазальных клеток, а заболевания шейки матки как раз и проявляются значительным увеличением парабазальных клеток в мазках. Базальные клетки в силу того, что расположены в глубине эпителиального слоя, редко обнаруживаются в мазках.

Слизистая оболочка эндоцервикального канала покрыта высоким призматическим эпителием. Клетки расположены в один ряд. Часть клеток секретирует слизь, другие имеют на своей поверхности реснички. Слизь и реснички облегчают продвижение сперматозоидов через эндоцервикальный канал в полость матки. Под призматическим эпителием нередко обнаруживают резервные (комбиальные) клеточные элементы.

Два вида эпителия (многослойный плоский и призматический) контактируют в области наружного маточного зева. Это область контакта двух видов эпителия называется границей (стыком) между ними (рис. 4.2). Она играет важнейшую роль в формировании патологических процессов этой локализации, так как именно в этой зоне наиболее часто развиваются патологические процессы, в том числе большинство случаев рака шейки матки. С периода новорожденности до окончания пубертатного периода развития девочек граница между видами эпителия лежит у наружного зева, но в ответ на гормональные изменения, которые происходят в период полового созревания, призматический эпителий распространяется за пределы наружного зева, поэтому у взрослых женщин граница проходит по эктоцервиксу. Распространение призматического эпителия из канала на эктоцервикс называется эктопией. Затем происходит трансформация: плоский эпителий начинает расти поверх призматического. Участок эктоцервикса, где происходит такая трансформация призматического эпителия в плоский, называется зоной трансформации. Трансформированные эпителиальные клетки называются метапластическими. В период менопаузы у женщин граница между плоским и призматическим эпителием отступает обратно в цервикальный канал, становясь недоступной для визуального осмотра.

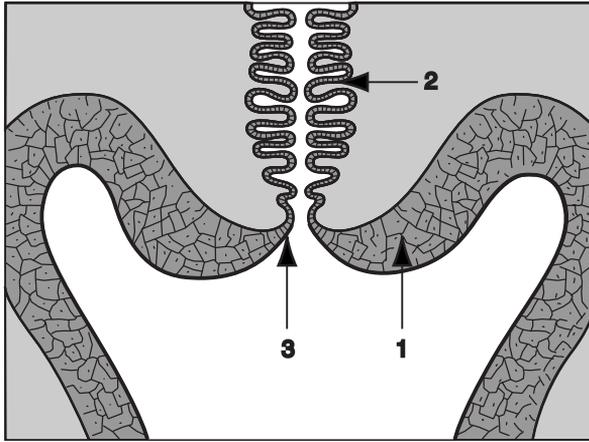


Рис. 4.2. Расположение призматического эпителия и зоны стыка в шейке матки: 1 – многослойный плоский эпителий; 2 – призматический эпителий; 3 – зона стыка

Знание анатомии расположения границы стыка 2 видов эпителия имеет главное значение для правильного взятия мазков и, соответственно, получения адекватных результатов анализов.

4.2.2. Рак шейки матки

Рак шейки матки возникает не сразу. В большинстве случаев он имеет длительный латентный период. Определенные предраковые изменения в эпителии происходят в течение 8–15 лет до развития инвазивного рака. Исследование мазков из шейки матки играет важнейшую роль в предупреждении развития рака шейки матки. Основная цель исследования — выявление изменений клеток эпителия шейки матки, которые обычно предшествуют появлению рака. Обнаружение этих предраковых изменений и их соответствующее лечение позволяет предотвратить развитие рака шейки матки.

В 80–90% случаев рак шейки матки (плоскоклеточный рак) развивается на границе между плоским и призматическим эпителием. Однако задолго до его развития на границе двух типов эпителия наблюдаются микроскопические изменения плоского эпителия, которые носят название дисплазии. Дисплазия обычно связана с инфицированием вирусом папилломы человека типов 16 или 18 и выступает потенциально прогрессирующим состоянием. Она не видна невооруженным взглядом и может определяться только при цитологическом исследовании мазков из шейки матки как на патологически измененной шейке матки, так и у здоровых женщин. Если пациентку не начать лечить, то дисплазия может привести к развитию рака шейки матки.

Дисплазии шейки матки бывают трех степеней (чем глубже процесс, тем тяжелее дисплазия):

- дисплазия I степени — легкая степень, которая проявляется клеточными изменениями, ограниченными нижней третью эпителия (базальным и парабазальным слоями);

- дисплазия II степени — умеренная степень, при которой клеточные изменения затрагивают 2/3 слоев эпителия;
- дисплазия III степени — тяжелая степень, при которой измененные клетки при микроскопии видны по всей толщине эпителиального пласта; эта степень дисплазии называется также *carcinoma in situ*.

Установления степени дисплазии имеет важное практическое значение. Степень дисплазии определяет риск развития инвазивного рака. Пациентки с дисплазией I степени подвержены относительно низкому риску. У большинства женщин (примерно у 50%) дисплазия разрешается (исчезает) без лечения (самостоятельно). В остальных случаях дисплазия I степени может сохраняться (персистировать) без каких-либо проявлений, а у небольшого числа пациенток прогрессировать во II, а затем и III степень. Примерно 30% пациенток с дисплазией III степени при отсутствии лечения заболевают инвазивным раком в течение 8–10 лет. Поэтому риск развития инвазивного рака наивысший при дисплазии III степени. Лечение дисплазии предупреждает развитие рака почти во всех случаях.

Окончательный диагноз дисплазии устанавливают при проведении гистологического исследования. Для этого проводят биопсию и берут кусочек ткани из шейки матки. Поэтому цитологическое исследование мазков из шейки матки необходимо рассматривать как скрининговый метод обследования женщин в целях предупреждения заболевания раком шейки матки.

4.2.3. Особенности взятия мазков из шейки матки

При взятии мазков из шейки матки необходимо учитывать фазу менструального цикла у женщин и соблюдать следующие условия:

- желательно брать мазки не ранее чем на 5-й день менструального цикла, и не позднее чем за 5 дней до предполагаемого начала менструации; наилучшее время для взятия мазков — середина менструального цикла; это помогает избежать загрязнения мазков менструальной кровью;
- после родов лучше отложить взятие мазков на несколько месяцев;
- нельзя брать мазки в течение 24 ч после сексуального контакта, спринцевания, введения во влагалище медикаментов, свечей, кремов, в том числе кремов для выполнения УЗИ (все это может повлиять на истинную картину строения клеток шейки матки).

Техника взятия мазка играет очень важную роль для получения правильных результатов. Примерно 15–20% мазков берутся неправильно, поэтому их нужно взять заново (повторно). Навыки правильного взятия мазков приобретаются путем тренировки и опыта.

Для того чтобы увидеть шейку матки, врач вводит во влагалище гинекологическое зеркало. После удаления выделений из влагалища осуществляется забор материала. Это совершенно безболезненная процедура занимает 5–10 с.

Клетки берут с места, где проходит граница между двумя типами эпителия, так, чтобы мазок содержал клетки плоского и эндоцервикального эпителия. Так как положение границы изменяется с возрастом, при взятии мазков необ-

ходимо учитывать этот фактор. Обычно используют несколько инструментов (рис. 4.3). Для взятия клеток из эндоцервикального канала применяют эндоцервикальную цитощеточку. Щеточку вводят в наружный зев шейки матки, осторожно направляют центральную часть щеточки по оси цервикального канала. Далее цитощеточку поворачивают на 360° (желательно до 3–4 раз по часовой стрелке), достигая тем самым взятия достаточного количества клеток с эктоцервикса и зоны трансформации. Введение инструмента должно выполняться очень бережно, необходимо стараться не повредить шейку матки. Затем цитощеточку выводят и материал распределяют на стекле. Перенос образца на предметное стекло должен происходить быстро, без подсушивания и потери прилипших к инструменту слизи и клеток. Материал необходимо распределить по предметному стеклу тонким слоем, чтобы весь он оказался на стекле. Необходимо зафиксировать влажный препарат сразу после его приготовления. Для этого предметные стекла помещают в $90\text{--}96^\circ$ этанол (Этиловый спирт*) на 10–15 мин. Стекло высушивают на воздухе, помещают в пластиковую коробку и доставляют в лабораторию.

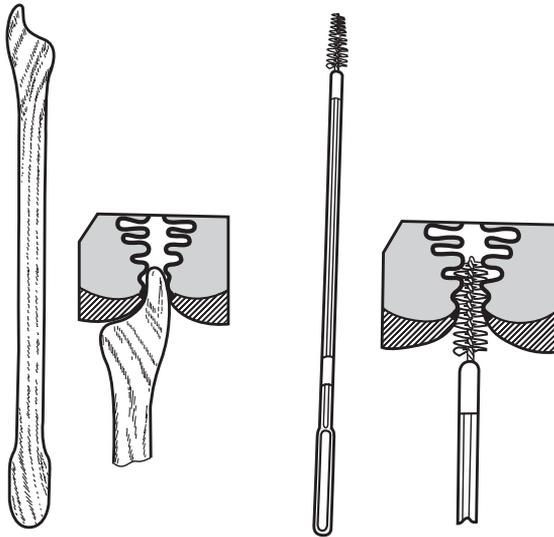


Рис. 4.3. Приспособления для взятия клеток из эндоцервикального канала

Для получения клеток из зоны трансформации эктоцервикса используют шпатель Эйра, который имеет выступающий наконечник для введения в наружный зев. Полная окружность зоны трансформации может быть охвачена при вращении шпателя на 360° . Образец переносится на маркированное данными пациента предметное стекло так, чтобы на него попал биоматериал с обеих сторон шпателя. Если использовали несколько шпателей, материал с каждого следует перенести на отдельное предметное стекло. Важно, чтобы

клетки в образце были немедленно зафиксированы. Для этого предметные стекла помещают в 90–96° этанол (Этиловый спирт*) на 10–15 мин. Стекло высушивают на воздухе, помещают в пластиковую коробку и доставляют в лабораторию.

В настоящее время все большее распространение получает метод жидкостной цитологии. Главным отличием данного метода от традиционного выступает то, что взятый биоматериал не переносят сразу на предметное стекло, а помещают во флакон со стабилизирующим раствором. Стабилизирующий раствор обеспечивает сохранность морфологических особенностей клеток. В лаборатории из доставленного во флаконе биоматериала с помощью специальных цитоцентрифуг готовят многослойные препараты.

В лаборатории мазки окрашивают и подвергают исследованию под микроскопом. Если будет обнаружено, что мазок выполнен ненадлежащим образом, лаборатория запросит повторную пробу, что создает определенные трудности и для врача, и для пациента. Поэтому важно знать, какие причины приводят к неправильному взятию образца. К наиболее распространенным причинам относятся следующие:

- в мазках присутствует неадекватное количество эпителиальных клеток вследствие того, что соскоб с шейки матки был сделан с недостаточным нажимом или образец был не полностью перенесен на стекло;
- в препарате присутствует большое число клеток крови вследствие чрезмерного нажима при взятии биоматериала;
- в мазках не представлена граница двух типов эпителия (например, отсутствуют эндоцервикальные клетки или метаплазированные клетки);
- материал неравномерно распределен на стекле (мазок слишком тонкий или слишком толстый);
- клетки плохо зафиксированы вследствие длительного пребывания образца на воздухе до фиксации или несоблюдения времени фиксации;
- образец загрязнен, например, кровью, спермой, смазкой с презерватива, гелем для УЗИ или тальком (если перед взятием мазков пациентке проведено бимануальное исследование влагалища).

При микроскопическом исследовании в лаборатории примерно в 80–90% правильно взятых мазков не выявляют патологических изменений. Такие женщины не требуют проведения дополнительных диагностических мероприятий. Повторный вызов пациенток для взятия мазка в этих случаях необходим через 1–3 года (в зависимости от местных методических указаний). У нас в стране у женщин репродуктивного возраста мазки из шейки матки рекомендуется брать для исследования не реже чем 1 раз в год. В оставшихся 10–20% мазков обнаруживают изменения строения клеток шейки матки различной степени выраженности — от доброкачественных до дисплазии и инвазивного рака. Рак выявляют примерно в одном случае из 1000 мазков.

Исследование мазков из шейки матки — скрининговый тест. Он позволяет исключить из дальнейшего исследования 80–90% женщин с отрицательным результатом. В этом заключается его основная ценность. У остальных 10–20% женщин тяжесть изменений в мазках определяет последующие шаги. Боль-

шинство мазков с патологическими изменениями имеют слабую степень дисплазии. Вероятность того, что эти изменения подвергнутся обратному развитию, достаточно велика, но имеется небольшая доля риска, что со временем разовьются предраковые изменения. Поэтому таким пациенткам показано активное наблюдение (например, проходить повторные обследования через 3 или 6 мес), пока атипия не разрешится. Женщин, в мазках которых обнаружена дисплазия II и III степени в двух последовательных наблюдениях, обычно направляют на кольпоскопию (диагностическая процедура во время которой шейка матки исследуется через специально модифицированный микроскоп) с проведением биопсии подозрительных участков. Результаты кольпоскопии и биопсии определяют лечение, которое может быть предложено пациентке.

При отсутствии инвазивного рака дисплазию обычно лечат амбулаторно разными способами деструкции (абляции) измененной ткани (например, при помощи лазера, криотерапии, диатермии). В ряде случаев при отсутствии инвазивного рака показана хирургическая эксцизия (коническая биопсия) и реже — гистерэктомия.

Всем пациенткам, пролеченным по поводу дисплазии, показано цитологическое исследование мазков из шейки матки ежегодно в течение 10 лет.

4.3. ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕРИАЛА, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Профилактика рака молочной железы — одна из приоритетных задач отечественного здравоохранения. Актуальность этой проблемы определяется прежде всего тем, что заболеваемость раком молочной железы занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин. В России заболеваемость раком молочной железы составляет 38,2 случая на 100 000 женского населения, смертность — 25,2 случая на 100 000 женского населения.

Прогноз заболевания зависит от стадии, в которой было начато лечение. В I стадии 5-летняя выживаемость составляет 96%, IIА — 90%, IIБ — 82%, IIIА — 75%, IIIБ — 67%, IV — 18%.

Молочная железа — парный орган, развивающийся из эктодермы и выступающий видоизмененной кожной потовой апокриновой железой, которая располагается на передней поверхности грудной клетки на уровне от III до VI ребра между передней подмышечной и окологрудинной линиями соответствующей стороны. Каждая молочная железа состоит из 15–20 долей, расположенных в радиарном направлении и окруженных рыхлой соединительной и жировой тканью (рис. 4.4). Каждая доля представляет собой альвеолярно-трубчатую железу с млечным протоком, открывающимся на вершине соска. Перед выходом на сосок протоки расширяются и образуют млечные синусы. Сосок на протяжении около 4 см окружен нежной пигментированной кожей (*areola mammae*).

Молочные железы выступают частью репродуктивной системы женщины и мишенью для стероидных гормонов яичников, пролактина и опосредованно



Рис. 4.4. Строение молочной железы

для других гормонов и находятся в прямой зависимости от функционального состояния гипоталамо-гипофизарной и гонадной систем. Следовательно, молочные железы — гормонально-зависимые органы и поэтому подвержены различным пролиферативным процессам — доброкачественного (гинекомастия) и злокачественного (рак молочной железы) характера.

Мастопатия выступает промежуточной стадией в развитии злокачественного процесса. Поэтому одним из реальных путей профилактики злокачественных заболеваний молочной железы выступает ранняя диагностика доброкачественных процессов молочной железы и проведение патогенетически обоснованной терапии.

Мастопатия — обобщающее название доброкачественных изменений молочных желез, значительно отличающихся между собой по анатомическим признакам, клиническому проявлению и опасности малигнизации. Все это в совокупности вынуждает рассматривать мастопатию как предраковое заболевание.

Среди существующих методов диагностики опухолей различных локализаций одно из первых мест принадлежит морфологическим. Цитологическое исследование стало важнейшим методом диагностики злокачественных опухолей, особенно на поликлиническом этапе. Использование цитологической информации при раке молочной железы позволяет врачу-клиницисту:

- 1) сформулировать диагноз до начала лечения;
- 2) провести срочную интраоперационную диагностику заболевания;

- 3) осуществлять контроль эффективности лечения;
- 4) оценить прогноз течения заболевания.

Цитологический метод технически прост, быстр, сравнительно дешев и малотравматичен для пациента. Для адекватной оценки характера процесса врач-цитолог должен располагать необходимыми клиническими данными: возраст, пол больной, фаза менструального цикла (особенно при оценке гинекологического материала и процессов в молочной железе), локализация опухоли, откуда и как взят материал для исследования, проведенное лечение, его характер и дозы. Успех цитологического исследования во многом зависит от того, каким образом был получен материал и как он был обработан. При исследовании молочной железы объектом цитологического анализа могут служить:

- пунктаты опухолевидных образований молочной железы, получаемые под контролем УЗИ;
- пунктаты регионарных лимфатических узлов;
- выделения из соска;
- соскобы с эрозированных и язвенных поверхностей соска и кожи;
- содержимое кистозных полостей;
- отпечатки и соскобы опухоли и лимфатических узлов при интраоперационной диагностике.

Диагностическая пункция проводится под контролем УЗИ. Выделения из соска получают путем надавливания на сосок или околососковую зону, а затем на ткань молочной железы, причем для исследования берут и первую, и последнюю капли. Обращают внимание на кровянистые и сукровичные выделения. Отпечатки и соскобы готовят после того, как с поверхности патологического очага удаляют гноевидные массы, корочки, некротический налет.

Пункцию проводят тонкой иглой (наружный диаметр 0,6–0,7 мм), которую присоединяют к шприцу 10–20 мл. По окончании взятия материала шприц необходимо отсоединить и извлечь иглу из шприца. Попавшего в просвет иглы материала достаточно для приготовления мазков, а предварительное отсоединение шприца от иглы позволяет лучше сохранить материал.

Содержимое иглы выдувается на предметное стекло при помощи шприца, наполненного воздухом. Материал распределяют по стеклу краем шлифовального стекла или ребром иглы.

Если полученный пунктат представляет собой жидкость, то в пробирку, куда она переносится, добавляют цитрат натрия для предотвращения свертывания. В дальнейшем жидкость центрифугируют и из осадка готовят мазки.

Правильно приготовленный мазок должен быть тонким, начинаться на 1 см от узкого края предметного стекла и заканчиваться в 1,5 см от другого края. Между мазком и широким краем предметного стекла должно оставаться расстояние не менее 0,3 см.

Приготовленные мазки фиксируют и окрашивают. При использовании в лаборатории окраски по Папаниколау предварительно проводят фиксацию влажных препаратов в спирте. В остальных случаях мазки высушивают на воздухе, а затем фиксируют. Наиболее распространенный способ фиксации — в равных объемах спирта и эфира (смесь Никифорова). При окрашивании маз-

ков используют панхромную окраску азурэозином по Романовскому—Гимзе в различных модификациях (по Лейшману, Паппенгейму).

Цитологическое заключение должно содержать следующие основные элементы:

- характеристику клеточного состава препарата и его отличие от нормы;
- оценку совокупности клеток и фона препарата;
- формулировку заключения.

Критерии цитологической диагностики злокачественных новообразований молочной железы основываются прежде всего на морфологии клетки и особенно ядра.

Морфологические изменения клетки при раке молочной железы следующие:

- увеличена в размерах, иногда гигантская, редко близка к норме, что затрудняет цитологическую диагностику, например, при тубулярном раке, маститоподобном варианте долькового рака молочной железы;
- изменение формы и полиморфизм клеточных элементов;
- нарушение соотношения ядра и цитоплазмы в сторону увеличения доли ядра;
- диссоциация степени зрелости ядра и цитоплазмы, например, молодое ядро в ороговевшей цитоплазме при высокодифференцированном плоскоклеточном раке.

Морфологические изменения ядра при раке молочной железы следующие:

- увеличение размера;
- полиморфизм;
- бугристость;
- неравномерный рисунок хроматина;
- неровность контуров (наиболее постоянный признак);
- гиперхромия;
- наличие делящихся клеток (митозы в цитологических препаратах встречаются сравнительно редко).

Морфологические изменения ядрышка при раке молочной железы следующие:

- число ядрышек больше, чем в неизменной клетке;
- ядрышки увеличены в размерах или неправильной формы.

В подавляющем большинстве клеток присутствуют критерии злокачественности, однако в некоторых клетках рака эти критерии могут отсутствовать или быть выражены не в полном объеме.

Необходимо обращать внимание на особенности взаимного расположения клеток, характер межклеточных связей. Заключение формулируют по совокупности признаков при достаточном количестве клеточного материала. Попытка оценить мазок по неадекватно взятому материалу — наиболее частая причина ошибочных заключений.

Цитологическое заключение должно отражать следующее:

- 1) гистогенез новообразования;
- 2) степень дифференцировки опухоли;

- 3) степень распространенности опухоли;
- 4) характер фоновых изменений;
- 5) некоторые факторы прогноза.

Достоверность цитологической диагностики рака молочной железы — одна из самых высоких в цитологии и составляет 90–96%. В 3–8% случаев пункция оказывается неудачной, т.е. материал не пригоден для анализа.

Одним из важных прогностических факторов при раке молочной железы выступает морфологическая структура опухоли. По данным литературы, в 70–80% случаев рак молочной железы не имеет признаков специфичности и описывается как инвазивный протоковый рак; 10–17% всех злокачественных опухолей молочной железы — рак комбинированного протоково-долькового строения; 10–15% — редкие формы рака (коллоидный, аденокистозный, секреторный, апокриновый, липидсекретирующий, плоскоклеточный, перстневидно-клеточный, рак Педжета). Выделение указанных гистологических форм обусловлено характерной морфологической картиной и особенностями клинического течения опухолевого процесса. Например, при коллоидном, тубулярном, аденокистозном, ювенильном и медулярном раке отмечается относительно благоприятное течение болезни (относительно редкие локальные рецидивы и отдаленные метастазы), что позволяет проводить органосохраняющее лечение. Другие формы рака (например, инфильтративный дольковый) по клиническому течению мало отличаются от инфильтративного протокового, однако высокая частота первично-множественных (30–85%) и билатеральных (6–47%) поражений обуславливает высокую частоту местных рецидивов и ставит под сомнение возможность выполнения экономного оперативного вмешательства. При некоторых формах рака (таких как инфильтративный протоковый рак высокой степени злокачественности, перстневидно-клеточный, липидсекретирующий) прогноз плохой, поэтому уже на ранних стадиях заболевания необходима дополнительная терапия. Определение степени злокачественности — простая и нетрудоемкая процедура. При инвазивном протоковом раке выделяют 3 группы по степени злокачественности:

- образование тубулярных и протокоподобных структур:
 - >75% — 1 балл;
 - 10–75% — 2 балла;
 - <10% — 3 балла.
- число митозов:
 - <10 (в 10 полях зрения) — 1 балл;
 - 10–20 — 2 балла;
 - >20 митозов — 3 балла.
- клеточный полиморфизм:
 - клетки одного размера и формы, мелкие, с дисперсным распределением хроматина, без ядрышек — 1 балл;
 - небольшой полиморфизм ядер, некоторое укрупнение клеток — 2 балла;
 - ядра крупные, различной формы, с одним или несколькими ядрышками, с грубым хроматином — 3 балла.

Сумма баллов определяет степень злокачественности:

- I (низкая) — 3–5 баллов;
- II (умеренная) — 6–7 баллов;
- III (высокая) — 8–9 баллов.

Интраоперационная цитологическая диагностика — одно из основных направлений использования цитологического метода при раке молочной железы. Во время операции с помощью цитологического метода уточняют характер и степень распространенности патологического процесса, выявляют метастазы в лимфатические узлы, печень, контролируют радикальность выполненной органосохраняющей операции, исследуя края резекции. Роль цитологического исследования возрастает при определении показаний к расширенной лимфаденэктомии и выявлении пораженных метастазами лимфатических узлов (их может быть 6). Интраоперационное цитологическое исследование отпечатков с поверхности разрезанного лимфатического узла по своей диагностической чувствительности (составляет 97–99%) превосходит гистологический метод.

4.4. ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МАТЕРИАЛА, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак щитовидной железы — самая частая опухоль эндокринных желез. Частота заболеваемости составляет 0,5–50 случаев на 100 000 населения. По своим биологическим свойствам рак щитовидной железы характеризуется менее агрессивным характером течения по сравнению с другими злокачественными опухолями (например, раком легкого), поэтому смертность в несколько раз ниже заболеваемости и высок индекс накопления больных. В связи с этим врачу-клиницисту довольно часто приходится сталкиваться с пациентами, имеющими данное заболевание.

Опухоли щитовидной железы возникают из 3 типов клеток: фолликулярных А-клеток, фолликулярных В-клеток (имеют разные названия: клетки Гюртле, Ашкенази, эозинофильные или оксифильные онкоциты) и парафолликулярных клеток (С-клетки). Из А-клеток развивается папиллярный, фолликулярный и смешанный папиллярно-фолликулярный рак щитовидной железы. Рак из В-клеток встречается редко и по своему строению напоминает фолликулярный рак. Считают, что В-клетки являются трансформированными А-клетками. Редко опухоль из В-клеток образована преимущественно папиллярными структурами (папиллярный рак из В-клеток). Рак из С-клеток развивается из парафолликулярных клеток, которые формируются во время эмбриогенеза в нервном гребешке и оттуда мигрируют в щитовидную железу еще на ранних стадиях внутриутробного развития. Парафолликулярные С-клетки принадлежат к APUD-системе.

Папиллярная карцинома составляет 60% всех случаев рака щитовидной железы и поражает наиболее молодых людей (50% больных моложе 40 лет). Новообразование состоит из цилиндрических клеток и имеет тенденцию к медленному росту.

Фолликулярная карцинома составляет 15–30% всех случаев рака щитовидной железы, гистологически напоминает нормальную ткань щитовидной железы. Опухоль часто функционирует как нормальная ткань щитовидной железы, захватывая йод по тиреотропно-зависимому типу. Фолликулярная карцинома более злокачественна, чем папиллярный рак, часто дает метастазы в кости, легкие и печень.

Недифференцированная карцинома составляет 10% рака щитовидной железы, встречается у лиц старше 50 лет и чрезвычайно злокачественна. Характерен быстрый рост опухоли с обширными метастазами, что приводит к смерти в течение нескольких месяцев.

Медуллярная карцинома составляет 5–10% случаев рака щитовидной железы. Опухоль возникает из С-клеток, секретирующих КТ. Медуллярные карциномы продуцируют и другие вещества — гистаминазу, дофадекарбоксилазу, простагландины, серотонин и АКТГ, что объясняет развитие диареи или синдрома Иценко–Кушинга у таких больных. Различают две формы медуллярной карциномы: спорадическую (когда этиологию не удастся установить) и генетически детерминированную форму (выявляют и у других членов семьи).

Диагностика рака щитовидной железы трудна, поэтому часто наблюдаются ошибки. Вместе с тем своевременная диагностика и лечение обеспечивают у 80–97% больных 5–10-летнюю выживаемость. В стадии *T1N0M0* 5-летняя выживаемость составляет 100%.

Цитологическое исследование материала, полученного из щитовидной железы путем тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии или тонкоигольной пункционной биопсии без аспирации, выступает важным и единственным малоинвазивным методом дооперационной диагностики рака щитовидной железы.

Диагностическая точность цитологического исследования во многом определяется адекватностью выбора места пункции, точностью введения иглы, количеством и качеством получаемого материала.

Диагностическая чувствительность цитологического метода в отношении рака щитовидной железы составляет 52,3–93,6% (в среднем 78,8%), специфичность — 67,8%, точность — 73%. Ложноотрицательные и ложноположительные ответы имеют место в 8 и 4% случаев соответственно.

Частота ошибочных заключений в значительной степени зависит от «качества» биоптата и опыта врача-цитолога, выполняющего исследование. Причины ошибочных цитологических заключений могут быть:

- неправильная подготовка препаратов;
- схожесть морфологических проявлений патологических процессов, различных по своей сущности;
- недостаточная полнота исследования;
- неправильная, неосторожная формулировка заключения (чаще всего категоричность);
- неучет данных клиники и результатов других исследований;
- отсутствие достаточного опыта у врача-цитолога.

Проведение тонкоигольной пункционной биопсии показано всем пациентам с наличием узлового или многоузлового образования в щитовидной железе. Тотальный скрининг пациентов с узловыми образованиями в щитовидной железе способствует раннему выявлению опухолей и повышает выживаемость пациентов.

Правильный цитологический диагноз до операции чрезвычайно важен, так как он определяет тактику лечения и предопределяет объем оперативного вмешательства.

При раке щитовидной железы используют хирургический, лучевой, химиотерапевтический, гормональный, комбинированный и комплексный методы лечения. Выбор метода лечения зависит от распространенности опухоли, ее происхождения (цитогенеза), степени дифференцировки клеточных элементов (высокодифференцированные или недифференцированные), от пола и возраста больных.

Папиллярный и фолликулярный рак щитовидной железы относятся к высокодифференцированным формам и характеризуются длительным (десятилетия) течением. Основным методом лечения высокодифференцированных карцином выступает хирургический.

Недифференцированный рак щитовидной железы ввиду агрессивности своего течения подлежит консервативному лечению — химиолучевой терапии. После химиолучевого лечения при резектабельности опухоли возможна операция в объеме тотальной тиреоидэктомии.

4.5. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОКРОТЫ

Рак легких — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний, для которого характерен высокий уровень смертности. Ежегодно в мире диагностируется около 10 млн новых случаев рака легких, причем половина пациентов погибает в течение первого года после установки диагноза. Высокая смертность объясняется тем, что заболевание диагностируется слишком поздно (по статистике, лишь 25% случаев рака легких выявляют на ранних стадиях). В России рак легкого занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин. Пятилетняя выживаемость всех больных раком легкого не превышает 10–15%, а при мелкоклеточном раке 1–3%.

Клиническая симптоматика рака легкого во многом определяется локализацией опухоли (центральный рак, периферический рак), стадией заболевания. На ранних этапах развития новообразования важное значение имеет клиничко-анатомическая форма опухоли.

В целях ранней диагностики рака легкого проводят массовые обследования (цитологическое исследование мокроты и рентгенографию грудной клетки) мужчин из группы риска (возраст старше 45 лет, количество выкуриваемых в день сигарет — 40 и более).

Объектами цитологического исследования служат мокрота, биоматериал, полученный при бронхоскопии (мазки и соскобы слизистой оболочки брон-

хов, аспираты бронхиального секрета и промывных вод, кусочки ткани, взятой при биопсии). Полученный биоматериал необходимо немедленно доставить в лабораторию. Обычно при назначении цитологического исследования мокроты больной должен собрать 3 порции мокроты в течение 3 дней. В сомнительных случаях исследование повторяют 4–5 раз. Вероятность обнаружения клеток злокачественных новообразований повышается с увеличением числа исследований.

При первичном обследовании рак легкого обнаруживают у 4–8 человек из 1000 пациентов, остальных обследуют повторно с интервалами 4 мес. В течение года рак легкого выявляют еще у 4 человек из 1000. При проведении скрининговых обследований диагноз рака легкого в 72% случаев устанавливают с помощью рентгенографии грудной клетки, в 20% случаев — с помощью цитологического исследования мокроты и лишь в 6% случаев — обоими методами. На момент установления диагноза 90% больных обычно не имеют клинических проявлений рака легкого и примерно у 62% опухоль выступает операбельной. Вместе с тем скрининговые обследования пациентов на раннее выявление рака легкого показывают, что они не влияют на пятилетнюю выживаемость больных. Причиной низкой выживаемости пациентов служат мелкие, невыявляемые метастазы рака, которые образуются на самых ранних стадиях болезни.

Успех цитологической диагностики зависит от правильного собирания мокроты и ее обработки, а также правильной интерпретации цитологической картины. Для анализа следует брать утреннюю порцию мокроты, откашливаемую больным натощак. В лабораторию мокроту доставляют не позднее 1–1,5 ч после откашливания.

Цитологическое исследование мокроты (пятикратное) позволяет обнаружить раковые клетки у 50–85% больных центральным раком и у 30–60% больных периферическим раком легкого. Особенно ценно исследование мокроты, полученной после бронхоскопии. Ложноположительные заключения на наличие рака отмечаются в 1–6% наблюдений. Отсутствие элементов рака в мокроте не дает основания исключить опухоль легкого.

Доступность цитологического метода исследования мокроты позволяет использовать его при обследовании лиц «повышенного риска» по раку легкого в различных лечебных учреждениях и в амбулаторных условиях.

4.6. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МОЧИ

Рак мочевого пузыря — злокачественное заболевание стенки мочевого пузыря. Ежегодно в мире регистрируется более 250 тыс. случаев рака мочевого пузыря, и ежегодно от этого заболевания умирают около 60 тыс. человек. Заболеваемость раком мочевого пузыря в России составляет 10,9 случая на 100 тыс. населения. Рак мочевого пузыря поражает в первую очередь мужчин. Наиболее часто это заболевание встречается в возрасте 60–70 лет. Факторами

риска по заболеванию раком мочевого пузыря являются потребление никотина и контакт с определенными химическими веществами (ароматические амины), используемыми в промышленности в виде красителей.

Примерно 2/3 опухолей мочевого пузыря приходится на их поверхностные формы. На этой стадии возможно излечение, на более поздних стадиях терапия не эффективна и сводится к хирургическому вмешательству. В большинстве случаев рак развивается из поверхностного эпителия слизистой оболочки мочевого пузыря, представленного особыми клетками — уротелием. Поскольку лоханки, мочеточники и часть уретры также выстланы уротелием, то в любом из вышеназванных отделов мочевого тракта может развиваться злокачественная опухоль (карцинома уротелия). Тем не менее в более 90% всех случаев опухоль обнаруживается в мочевом пузыре.

Достоверных ранних клинических симптомов рак мочевого пузыря не имеет. В большинстве случаев первым проявлением рака мочевого пузыря становится макрогематурия (примесь крови к моче). Поэтому при появлении примеси крови в моче, а также при рецидивирующем воспалении мочевого пузыря необходимо как можно раньше обратиться к урологу. Помимо исследования мочи (на наличие клеток крови, наличие клеток опухоли) решающее значение в диагностике рака имеет осмотр мочевого пузыря с помощью специального инструмента (цистоскопия). Осмотр мочевого пузыря (цистоскопия) может быть проведен в большинстве случаев в поликлинических условиях без применения наркоза.

В настоящий момент наилучшим методом диагностики рака мочевого пузыря выступает цистоскопия, при которой через мочеиспускательный канал вводится специальный аппарат с камерой на конце, позволяющей осматривать слизистую органа. Это дорогостоящая и болезненная процедура. Другим способом диагностики выступает цитологическое исследование мочи на наличие раковых клеток, однако он недостаточно надежен. Эффективность цитологического исследования мочи составляет лишь 48%.

Приблизительно в 80% случаев после оперативного лечения опухоли мочевого пузыря рецидивируют, поэтому необходимо проведение контрольной цистоскопии 4 раза в течение года после операции.