

ЦИТОЛОГИЯ

© ЗАХАРОВА Н.М., ВЕТЧИНИКОВА О.Н., 2018

УДК 616-091-02-076.5

Захарова Н.М.¹ Ветчинникова О.Н.²

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПАТОМОРФОЗ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЧЕСКОГО ЦИТОЛОГА

¹ФГБУЗ «Медико-санитарная часть №174» ФМБА РФ, 142280, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Минздрава Московской области, 129110, Москва, Россия

Патоморфоз означает возникающие под действием различных факторов изменения в течении болезни. Терапевтический патоморфоз развивается при проведении лечебно-диагностических процедур. В статье рассмотрены виды клеточных реакций, наблюдаемых в процессе терапевтического патоморфоза. Представлены основные цитологические признаки деструктивного и пролиферативного процессов для оценки состояния патологического очага независимо от его локализации. Обсуждается клиническое значение изучения цитологических признаков терапевтического патоморфоза.

Ключевые слова: терапевтический патоморфоз; деструкция; пролиферация; цитологический метод исследования.

Для цитирования: Захарова Н.М., Ветчинникова О.Н. Терапевтический патоморфоз в практике практического цитолога. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(6): 365-367. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-365-367>

Zakharova N.M.¹, Vetchinnikova O.N.²

THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS IN THE PRACTICE OF CLINICAL CYTOLOGISTS

¹Medical Department of Federation Medical and Biology Agency, 142280, Moscow, Russian Federation

²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical and Research Institute, 129110, Moscow, Russian Federation

Pathomorphosis means the changes that occur under the influence of various factors during the course of the disease. Therapeutic pathomorphosis develops during diagnostic and therapeutic procedures. The article considers the types of cellular reactions observed in the process of therapeutic pathomorphosis. The main cytological signs of destructive and proliferative processes for assessing the condition of the pathological focus, regardless of its location, are presented. The clinical significance of the study of cytological signs of therapeutic pathomorphosis is discussed.

Key words: therapeutic pathomorphosis; destruction; proliferation; cytological methods of investigation.

For citation: Zakharova N.M., Vetchinnikova O.N. Therapeutic pathomorphosis in the practice of clinical cytologists. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63 (6): 365-367. (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-365-367>

For correspondence: Vetchinnikova O.N., Doctor of medicine, Senior Researcher of department Transplantation and Dialysis, professor of Chair of Transplantation Nephrology and Artificial Organs Faculty ; e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Information about authors:

Zakharova N.M., E-mail: nmzakharova@yandex.ru ;

Vetchinnikova O.N., E-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 05.02.2018

Accepted 24.02.2018

В результате успехов в развитии медицинской науки и практики, достигнутых в течение последних десятилетий, коренным изменениям подвергся ряд принципиальных положений теоретической медицины, сложившихся ещё в конце XIX века и сохраняющих свою значимость до сих пор. Речь идёт прежде всего о компенсаторно-приспособительных реакциях организма, соотношении структуры и функции, процессах регенерации клеток, тканей, органов [1–3]. Изучение сущности этих явлений лежит в основе понимания патогенеза и патоморфоза заболеваний, что, в свою очередь, позволяет не только прогнозировать течение и исход той или иной

болезни, но и разрабатывать новые объективные диагностические критерии, а также средства профилактики и лечения.

В настоящее время в реальной клинической практике широкое признание получили цитоморфологические исследования, которые проводятся не только при диагностике патологических процессов, но и в ходе лечения ряда заболеваний [4–11]. Зачастую различия между реактивными изменениями и признаками злокачественной трансформации в клетках незначительны, а морфологическая картина стёрта по ряду причин, в том числе и на фоне лечения заболевания. Процессы деструкции и пролиферации характеризуют основные морфологические изменения в патологическом очаге, и цитологический метод исследования по этим изменениям позволяет оценить состояние патологического очага вне зависимости от его локализации.

Обице представлении о патоморфозе. Понятие патоморфоза введено W. Hehrlich в 1929 г. для характеристики сдвигов

Для корреспонденции: Ветчинникова Ольга Николаевна, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отделения трансплантологии и диализа, проф. каф. трансплантологии нефрологии и искусственных органов; e-mail: olg-vetchinnikova@yandex.ru

в клинических проявлениях сифилиса под влиянием активной химиотерапии [12]. Термин «патоморфоз», в современном его понимании, применил W. Doerr в 1956 г. [13]. В отечественную литературу он введен Я.Л. Рапопортом в 1962 г. [14], который дал ему такое определение: «Патоморфоз – это стойкие изменения количественных и качественных сдвигов в нозологии, а также клинко-анатомических форм болезней под влиянием различных воздействий». Ещё W. Doerr [13] подчёркивал необходимость различать виды патоморфоза: 1) естественный патоморфоз, т.е. спонтанные изменения картины болезни, возникшие вследствие изменения как внешних (изменение экологии), так и внутренних (изменения в макроорганизме) причин болезни; 2) индуцированный, или терапевтический, патоморфоз, т.е. изменения болезни, вызванные терапевтическими воздействиями.

Терапевтический патоморфоз может манифестировать стертой клинической симптоматикой с неожиданными проявлениями в ходе заболевания и непредсказуемым исходом. Не всегда отмечается соответствие клинических и морфологических характеристик патоморфоза. Наблюдения показывают, что морфологические изменения наступают не сразу после воздействия лечебного агента, а спустя определенное время [8, 9].

Морфодинамика патологических процессов на клеточном уровне. Как известно, клеточные реакции многообразны и сводятся к нескольким типам. Анализируя фундаментальные работы по общей патологии и теории медицины, В.И. Казанин предлагает классификацию клеточных реакций в патологии, в которую включены как деструктивные (в том числе и дегенеративно-дистрофические), так и пролиферативные процессы [15]. Патологические реакции на клеточном уровне начинаются с процесса пролиферации и нередко заканчиваются реакциями необратимого повреждения клеток (некроз, апоптоз, терминальная дифференцировка) [16].

С морфологической и патофизиологической позиций среди клеточных реакций выделяют следующие виды [15]: 1) реакции пролиферации; 2) нарушение дифференцировки; 3) злокачественная трансформация; 4) реакции клеточных перемещений; 5) реакции межклеточных (и клеточно-матриксных) взаимодействий; 6) реакции эндочитоза (фагоцитоз, резорбция, инфильтрация); 7) клеточные дистрофии; 8) адаптивная перестройка (гиперплазия, гипертрофия, атрофия, старение); 9) патология ультраструктур клеток; 10) реакции необратимого повреждения клеток. Большинство перечисленных клеточных реакций в той или иной мере имеют место при патоморфозе различных заболеваний.

Наиболее полно изучен терапевтический патоморфоз опухолевых процессов в ходе специфического лечения. Согласно исследованиям Е.Ф. Лушникова [17], принято выделять четыре степени терапевтического патоморфоза опухоли:

I (слабая) – дистрофия отдельных клеток;

II (умеренная) – очаги некроза и дистрофия клеток;

III (выраженная) – поля некроза, выраженная дистрофия клеток, единичные атипичные клетки;

IV (резко выраженная) – тотальный некроз.

При исследовании морфологических проявлений опухоли под воздействием лечения определяют степень выраженности дистрофических и некробиотических изменений, полиморфизм опухолевых клеток, митотическую активность, развитие элементов соединительной ткани (выраженность фиброза), плотность воспалительной инфильтрации и состояние микроциркуляторного русла. Кроме морфологических данных в качестве признаков терапевтического патоморфоза определяют биологические опухолевые маркеры: показатели гормональной чувствительности, активности регуляции пролиферации, ангиогенеза, метастазирования и инвазии, а также регуляторы апоптоза [18–20].

Материал для цитологического исследования получают

методом тонкоигльной аспирационной биопсии патологических участков различных органов под контролем ультразвукового исследования. Кроме того, клинический цитолог исследует соскобы с повреждённых поверхностей, мазки-отпечатки, выпотные и другие биологические жидкости. Морфологический материал, полученный на момент исследования, не следует расценивать как нечто застывшее во времени, учитывая динамичность перестройки ткани в процессе развития патологического процесса или лечения. Цитологический метод исследования является высокоинформативным, экономичным, малотравматичным, хорошо воспроизводимым, что имеет большое значение для оценки активности патологического процесса в реальной клинической практике.

В патологических условиях одним из общих свойств различных тканей является морфодинамика. Основу морфодинамики патологического очага составляют процессы деструкции и пролиферации. Многолетний опыт работы клиническим цитологом позволяет утверждать, что цитоморфологическими признаками деструктивных процессов в исследуемом участке ткани, отражающими дегенеративно-дистрофические изменения, являются:

1) присутствие изолированных клеток, клеток в виде «голых» ядер;

2) рыхлое расположение клеток в группах и скоплениях (ослабление межклеточных контактов);

3) утрата целостности оболочек клеток и ядер;

4) вакуолизация цитоплазмы клеток;

5) значительное преобладание нейтрофилов (при наличии лейкоцитарной реакции).

Непременный спутник деструкции – пролиферация, к цитоморфологическим признакам которой относятся:

1) высокая клеточность цитологического препарата; наряду с незрелыми (недифференцированными) клетками присутствуют функционально активные клетки;

2) выраженность межклеточных контактов;

3) базофилия цитоплазмы;

4) наличие ядрышек в ядрах.

Цитологические признаки процессов деструкции и пролиферации представлены на примере препаратов – мазков-отпечатков со слизистой оболочки поверхности сигмовидной кишки при неспецифическом язвенном колите у больного Г., 43 года, в период обострения (до лечения) и в стадии ремиссии (после лечения) (рис. 1, 2, см. обложку).

Цитологическое заключение даёт характеристику морфологических изменений на ограниченном участке биологического объекта, при этом сложно оценить соотношение слоев эпителия и состояние кровеносных сосудов. Но по результатам цитологического анализа можно не только дифференцировать принадлежность клеток к той или иной ткани, но и выявлять морфологические признаки активности процессов пролиферации, клеточной гибели, терапевтического патоморфоза, особенности лейкоцитарной реакции в динамике патологического процесса, активность компонентов стромы. Данные цитологического метода исследования дополняют результаты гистологического анализа, а зачастую содержат уникальную информацию о клеточном составе и структуре клеток.

Заключение. Не отрицая информативности других методов диагностики, есть основания полагать, что результаты цитологического анализа содержат объективную, воспроизводимую и достоверную информацию о состоянии исследуемого участка ткани. Цитоморфологическая картина изменённого органа и совокупность признаков, отражающих характер патологического процесса, обеспечивают не только диагностику заболевания, но заключение в рамках доказательной медицины.

Информация, полученная на клеточном уровне, даёт возможность обосновать закономерности развития заболевания и компенсаторно-приспособительные механизмы того или

инного патологического процесса, что важно для уточнения звеньев его патогенеза, а в итоге – для выбора оптимальной тактики лечения пациента, а также прогноза и раннего выявления рецидива. Комплексная оценка результатов цитоморфологического анализа в сочетании с данными современных иммунологических и молекулярно-биологических исследований позволит получить адекватный материал, содержащий наиболее близкую к реальности информацию о динамике процесса терапевтического патоморфоза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: Истоки и перспективы развития. *Успехи физиологических наук*. 2003; 34 (4): 4 – 15.
2. Титов В.Н. Филогенетическая теория становления болезни, теория патологии, патогенез «метаболических пандемий» и роль клинической биохимии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;10: 5 -13.
3. Крыжановский Г.Н., ред. *Дизрегуляторная патология*. Руководство для врачей и биологов. М.: Медицина; 2002.
4. Шабалова И.П., Касоян К.Т. *Цитологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки*. М.-Тверь: Триада; 2010.
5. Волченко Н.Н., Савостикова М.В. Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей. М.: Репротцентр М; 2010.
6. Шапиро Н.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. *Цитологическая диагностика опухолей печени, желчного пузыря и поджелудочной железы*. М.: РепротцентрМ; 2012.
7. Титмушш Э., Адамс К. *Шейка матки. Цитологический атлас*. Перевод с англ. Кондриков Н.И., ред. М.: Практическая медицина; 2015.
8. Захарова Н.М., Шатохина С.Н., Свистушкин В.М., Ратова А.В., Шевчик Е.А., Голубовский Г. А., Цыбин А.А. Цитологическая картина слизистой оболочки полости носа и околоносовых синусов у пациентов с полипозным риносинуситом при проведении NO-терапии. *Альманах клинической медицины* 2011; 25: 25 –9.
9. Захарова Н.М., Шатохина И.С., Волошин В.П., Ерёмин А.В., Зубиков В. С., Ошкуков С.А., Цыбин А.А. Особенности местной воспалительной реакции в области хирургического вмешательства при эндопротезировании крупных суставов. *Альманах клинической медицины*. 2012; 27: 14 – 17.
10. Серов В.В. Учение о патоморфозе: прошлое и настоящее. *Архив патологии*. 1997; 59 (4): 3 – 5.
11. Рапопорт Я.Л. Проблема патоморфоза. *Архив патологии*. 1962; 24 (2): 3 –11.
12. Казанин В. И. *Систематика клеточных реакций в патологии*. М.: Медицина. 2004.
13. Шмаров Д.А., Погорелов В.М., Козинец Г.И. Современные аспекты оценки пролиферации и апоптоза в клинико-лабораторной диагностике (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 1: 36 – 9.
14. Абросимов А.Ю., Лушников Е. Ф., Габай В.Л., Саенко А.С., Доросевич А.Е., *Гибель клетки (апоптоз)*. М.: Медицина; 2001.
15. Titov V.N. The phylogenic theory of disease formation, theory of pathology, pathogenesis of «metabolic pandemics» and the role of clinical biochemistry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012; 10: 5 – 13. (in Russian)
16. Kryzhanovsky G.N., ed. *Disregulation pathology. [Dizreguljacionnaya patologiya. Rukovodstvo dlya vrachey i biologov]*. Moscow: Meditsina; 2002. (in Russian)
17. Shabalova I.P., Kasoyan K.T. *Cytological diagnosis of diseases of the cervix and body. [Tsitologicheskaya diagnostika zabolevaniy sheyki i tela matki]*. Moscow-Tver': Triada; 2010. (in Russian)
18. Volchenko N. N., Savostikova M. V. *Atlas of cytological and immunocytochemical diagnosis of tumors. [Atlas tsitologicheskoy i immunocitokhimicheskoy diagnostiki opukholey]*. Moscow: ReprintsentrM; 2010. (in Russian)
19. Shapiro N. A. Batoroev Yu.K., Dvornichenko V. V. *Cytological diagnosis of tumors of the liver, gallbladder and pancreas. [Tsitologicheskaya diagnostika opukholey pecheni, zhelchnogo puzыrya i podzheludochnoy zhelezy]*. Moscow: ReprintsentrM; 2012. (in Russian)
20. Titmushsh E., Adams K. *Cervical Cytology. The translation from English. Kondrikov N.I., ed. [Sheika matki. Tsitologicheskij atlas.]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015. (in Russian)
21. Zakharova N.M., Shatochina S. N., Svistushkin V.M., Ratova A.V., Shevchik E.A., Golubovsky G.A., Tsybin A.A. Cytologic picture of the nasal cavity mucosa and paranasal sinuses after NO-therapy of patients with polypous rhinosinusitis. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2011; 25: 25 – 9. (in Russian)
22. Zakharova N.M., Shatochina S. N., Voloshin V.P., Eriomin A.V., Zubikov V.S., Oshkukov S.A., Tsybin A.A. The features of the local inflammatory reaction in the area of surgical intervention for endoprosthetics of the major vessels. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2012; 27: 14 – 7. (in Russian)
23. Bryan R. Haugen, Whitney W. Woodmansee, Michael T. McDermott. Towards improving the utility of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of thyroid tumors. *Clin. Endocrinol*. 2002; 56 (3): 281 – 90.
24. Pomplun S., Singh N., Plowman P.N., Wells C.A. Fine needle aspiration from the upper arm in a postmastectomy patient. *Cytopathology*. 2003; 14 (1): 37 – 9.
25. Serov V.V. Pathomorphosis teaching: past and present. *Arkhiv patologii*. 1997; 59 (4): 3 – 5. (in Russian)
26. Doerr W. Uber Pathomorphose. *Artzl. Wschr*. 1956; 11 (6): 121 – 32.
27. Rapoport Ya.L. The problem of pathomorphosis. *Arkhiv patologii*. 1962; 24 (2): 3 – 11. (in Russian)
28. Kazanin V.I. *Systematics of cellular reactions in pathology [Sistematika kletochnykh reaktsiy v patologii]*. Moscow: Meditsina; 2004. (in Russian)
29. Shmarov D.A., Pogorelov V.M., Kozinets G.I. The actual aspects of evaluation of proliferation and apoptosis in clinical laboratory diagnostic: A Review. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013; 1: 36 – 9. (in Russian)
30. Abrosimov A. Yu., Lushnikov E. F., Gabai V. L., Saenko A. S., Dorosевич A. E. *Cell death (apoptosis). [Gibel' kletki (apoptoz)]*. Moscow: Meditsina; 2001. (in Russian)
31. Hemminki K., Granstrom C. Morphological types of breast cancer in family members and multiple primary tumors: is morphology genetically determined. *Breast Cancer Res*. 2002; 4(4): 7 – 12.
32. Fridman J.S., Lowe S.W. Control of apoptosis by p53. *Oncogene*. 2003; 22: 9030 – 40.
33. Bramer J.A., Abudu A.A., Tillman R.M., Carter S.R., Sumathi V.P., Grimer R.J. Pre- and post-chemotherapy alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in adults with localised osteosarcoma. *Eur. J. Cancer*. 2005; 41(18): 2846 – 52.

Поступила 05.02.18

Принята к печати 24.02.18

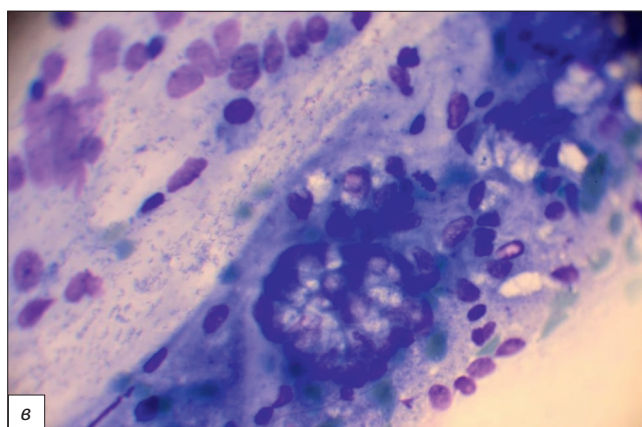
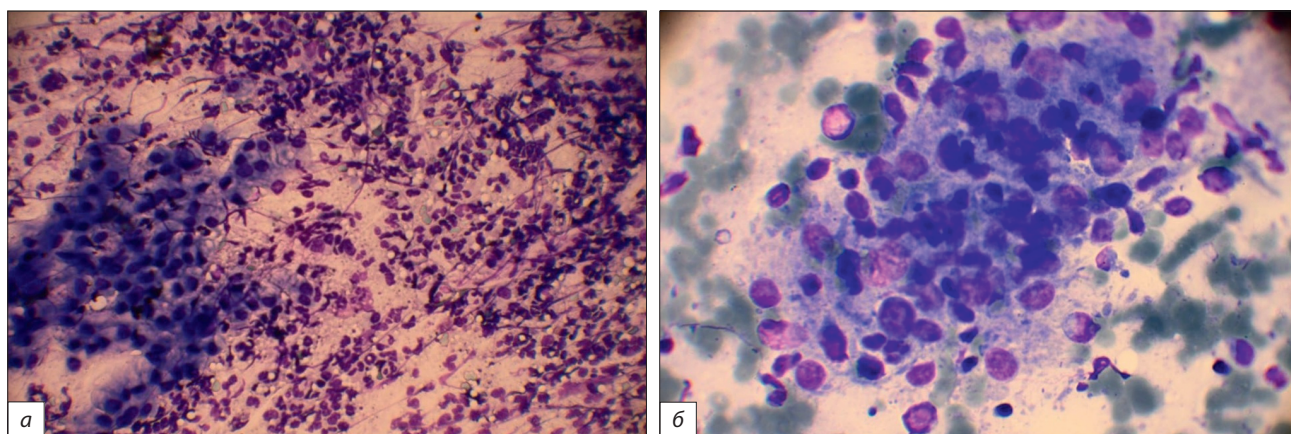


Рис. 1. Фрагменты цитограмм слизистой оболочки сигмовидной кишки (мазок-отпечаток с поверхности) больного Г., 43 года, с неспецифическим язвенным колитом до лечения.

а – скопление рыхло расположенных эпителиальных клеток кишечного типа; вакуолизация цитоплазмы эпителиальных клеток; выраженная лейкоцитарная реакция со значительным преобладанием нейтрофилов; *б* – скопление рыхло расположенных эпителиальных клеток кишечного типа; *в* – группы эпителиальных клеток кишечного типа с признаками секреции, изолированные эпителиальные клетки, клетки в виде «голых» ядер. Окраска азур-эозином. Ув. 400 (из архива автора).

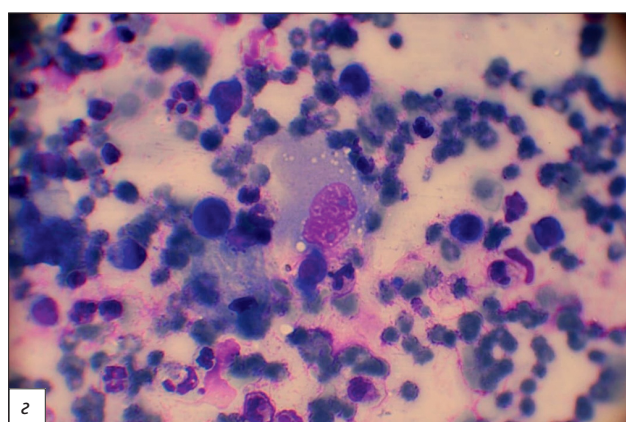
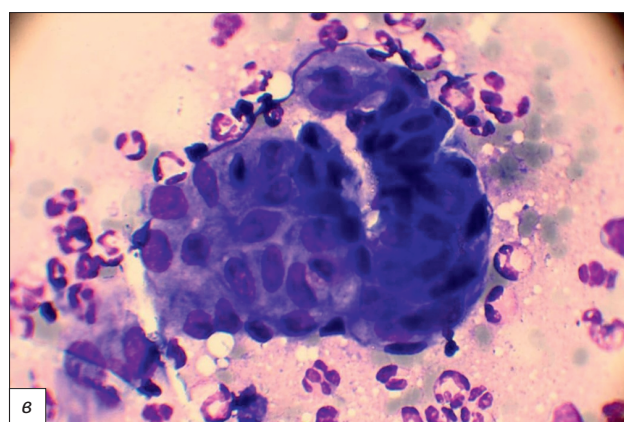
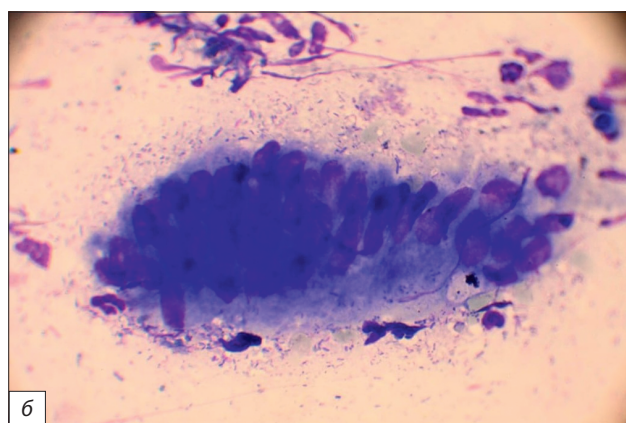
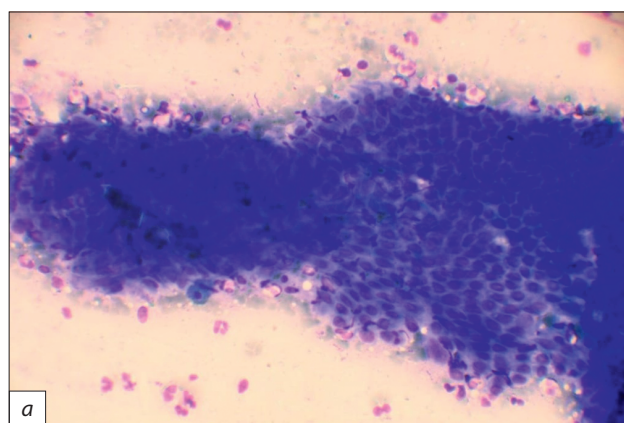


Рис. 2. Фрагменты цитограмм слизистой оболочки сигмовидной кишки (мазок-отпечаток с поверхности) больного Г., 43 года, с неспецифическим язвенным колитом после лечения.

а – скопление пролиферирующих эпителиальных клеток; неотчетливые признаки кишечной дифференцировки; выраженные межклеточные контакты; *б* – скопление эпителиальных клеток кишечного типа; *в* – скопление эпителиальных клеток кишечного типа с признаками секреции; базофилия цитоплазмы эпителиальных клеток; умеренно выраженная лейкоцитарная реакция; *г* – эпителиальные клетки с ядрышками в ядрах. Окраска азур-эозином. Ув. 400 (из архива автора).