

© СЛАВНОВА Е.Н., ВОЛЧЕНКО Н.Н., 2016

УДК 616-006.442-018.1-076.5:681.5

Славнова Е.Н., Волченко Н.Н.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ ОЦЕНКИ МОРФОЛОГИИ КЛЕТОК ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА В ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ КУРСА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЦИТОЛОГИИ

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский радиологический исследовательский центр» Минздрава РФ, 125284, Москва, Российская Федерация

Анализ данных цитологического исследования показал, что цитологический диагноз лимфомы Ходжкина установлен верно в точной или предположительной форме в 92,8%, а варианты в цитологических заключениях не указывались. С помощью системы для цитологического анализа Vision Cyto® на основе анализа клеточного состава по микрофотографиям цитологических препаратов у 119 больных с установленным морфологическим (гистологическим и цитологическим) диагнозом лимфомы Ходжкина разработаны обучающие программы для цитологической диагностики и определения вариантов заболевания. Создана галерея фотографий опухолевых и фоновых клеток, которые играют ключевую роль в цитологической диагностике, определены характерные дифференциально-диагностические признаки различных вариантов лимфомы Ходжкина.

Ключевые слова: цитологическая диагностика; лимфома Ходжкина; обучающие программы; системы Vision Cyto®.

Для цитирования: Славнова Е.Н., Волченко Н.Н. Использование автоматизированной системы оценки морфологии клеток для диагностики лимфомы Ходжкина в образовательном процессе курса клинической онкоцитологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(10): 701-704. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-701-704.

Slavnova E.N., Volchenko N.N.

THE APPLICATION OF AUTOMATED SYSTEM OF EVALUATION OF MORPHOLOGY OF CELLS FOR DIAGNOSTIC OF HODGKIN'S LYMPHOMA IN EDUCATION PROCESS OF COURSE OF CLINICAL ONCOCYTOLOGY

The P.A. Hertzen Moskovskii research oncologic institute, branch of the National medical radiologic research center of Minzdrav of Russia, 125284 Moscow, Russia

The analysis of cytological analysis data demonstrated that cytological diagnosis of Hodgkin's lymphoma was established properly in exact and estimated form in 92.8%. The cytological reports mentioned no alternatives. The cytological analysis system Vision Cyto® was applied to analyze cellular content by micro photos of cytological samples of 119 patients with established morphologic (histological and cytological) diagnosis of Hodgkin's lymphoma. On the basis of the received data training programs were developed concerning cytological diagnostic and detection of forms of disease. The gallery was organized concerning pictures of tumor and background cells playing key role in cytological diagnostic. The distinctive differential diagnostic indications of various forms of Hodgkin's lymphoma were established.

Key words: cytological diagnostic; Hodgkin's lymphoma; training programs; system Vision Cyto®.

For citation: Slavnova E.N., Volchenko N.N. The application of automated system of evaluation of morphology of cells for diagnostic of Hodgkin's lymphoma in education process of course of clinical oncocytoology. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2016; 61 (10): 701-704. (in Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-10-701-704.

For correspondence: Slavnova E.N., candidate of medical sciences, senior research worker of department of oncocytoology. e-mail: slavnov@rambler.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Financing. The study had no sponsor support.

Received 20.04.2016
Accepted 15.05.2016

Введение. Современная онкология основана на точности морфологической диагностики злокачественных новообразований. Одним из разделов морфологической диагностики является цитологический метод, который основан на оценке разницы клеточного состава в норме и при патологии, т.е. необходимо оценивать не одну отдельно взятую клетку, а их совокупность.

Большое значение имеет фон препарата. Каждое исследование должно завершаться формулировкой заключения [1].

Для корреспонденции: Славнова Елена Николаевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния онкоцитологии, e-mail: slavnov@rambler.ru

А цитологические заключения по возможности должны согласовываться с гистологическими классификациями ВОЗ.

Критерии цитологической диагностики злокачественных новообразований составляются из оценки клетки, ядра и ядрышка. Для клетки, ядра и ядрышек важными критериями злокачественности являются оценка размеров, формы, соотношения ядра и цитоплазмы. Как правило, при наличии злокачественного процесса клетка увеличена, приобретая порой гигантские размеры. Также меняется ее форма, наблюдается полиморфизм клеточных элементов, нарушается соотношение ядра и цитоплазмы в сторону увеличения доли ядра. Увеличению ядра сопутствуют полиморфизм, бугристость, неравномерный рисунок хроматина, неровность контуров ядерной мембраны, гиперхромия. Увеличиваются число и размер

ядрышек, они приобретают неправильную форму. Разнообразие злокачественных новообразований диктует важность качественной подготовки специалистов клинической лабораторной диагностики в области клинической цитологии [1].

Одним из сложных разделов цитологического исследования является диагностика лимфомы Ходжкина и определение ее вариантов.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественное заболевание с первичным поражением лимфатических узлов. В классификации ВОЗ (2008) [2] ЛХ имеет следующие характерные признаки:

— как правило, ЛХ начинается с поражения шейных лимфатических узлов;

— болезнь возникает чаще в молодом возрасте (15—35 лет), хотя существует и второй пик заболеваемости (в 50—60 лет);

— опухолевая ткань обычно содержит небольшое количество рассеянных крупных опухолевых одноядерных клеток Ходжкина (КХ) и многоядерных клеток Березовского—Штернберга (КБШ), окруженных реактивными воспалительными клетками (лимфоцитами, плазмócитами, гистиоцитами, нейтрофилами, эозинофилами, фибробластами);

— опухолевые клетки часто располагаются среди розеток, образованных Т-лимфоцитами.

Первые ЛХ описана в 1832 г. Томасом Ходжкином [3]. В 1965 г. Сэмюель Уилкс назвал это заболевание «болезнью Ходжкина» [4], а позднее — лимфогранулематозом. В Европе и США ЛХ составляет 30% всех злокачественных лимфом, а в Японии — менее 10%. В классификации ВОЗ 2001 г. [5] введен термин «лимфома Ходжкина», а термины «болезнь Ходжкина» и «лимфогранулематоз» считаются устаревшими. Если ранее природа данного заболевания была неизвестна, то в настоящее время благодаря современным технологиям установлена в основном В-клеточная природа ЛХ. В 1890 г. русский врач С.Я. Березовский [6], а за рубежом — К. Штернберг (в 1898 г.) [7] и Д. Рид (в 1902 г.) [8] описали морфологию многоядерных клеток, характерных для ЛХ. С тех пор в нашей стране эти клетки носят название КБШ, а за рубежом — клетки Рид—Штернберга. В литературе обсуждается вопрос об этиологической роли в развитии ЛХ вируса Эпштейна—Барр (ВЭБ) [9—14]. Биологические и клинические исследования последних 30 лет позволили в классификациях ВОЗ 2001 и 2008 гг. выделить два варианта ЛХ: нодулярное лимфоидное преобладание и классический (нодулярный склероз — I и II типы, богатый лимфоцитами, смешанно-клеточный, лимфоидное истощение). Различные варианты ЛХ отличаются по клиническому течению, морфологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) признакам [15, 16]. Диагностика ЛХ, как правило, основана на гистологическом и ИГХ исследовании биопсированных лимфатических узлов или опухолевых тканей. А.И. Воробьев и А.М. Кременецкая [17] в монографии «Опухоли лимфатической системы» считают, что во всех случаях ЛХ обязательными являются приготовление и цитологический анализ отпечатков биопсированной ткани, что значительно облегчает диагностику, так как позволяет детально изучить морфологию клеточных элементов. Широкое внедрение пункций лимфатических узлов под контролем ультразвукового исследования и иммуногистохимического исследования требует от цитологов знаний особенностей дифференциальной цитологической диагностики ЛХ и ее вариантов. Определение морфологических вариантов ЛХ важно до начала лечения, так как они имеют различное клиническое течение и прогноз.

Для обучения цитологов диагностике ЛХ и ее вариантов возможны различные методики.

1. Пересмотр цитологических препаратов, когда диагноз

ставится высококвалифицированным врачом и проводятся цитогистологические сопоставления.

2. Непосредственный визуальный контроль высококвалифицированного врача-цитолога.

3. Использование автоматизированных систем оценки морфологии клеток в цитологических мазках.

Первый способ — наиболее простой и малозатратный, но у него есть серьезный недостаток: при повторном просмотре мазка сложно найти клетку, вызвавшую затруднения при интерпретации. Второй способ очень наглядный, но весьма дорог (требуется тринокулярный микроскоп) и связан с большими затратами времени исследователя. Оба способа не позволяют сохранить изображения клеток с последующим разбором их морфологии. Новым перспективным подходом в процессе обучения цитологической диагностики является внедрение компьютерных технологий, в частности применение автоматизированных систем, предназначенных для оценки морфологии клеток в цитологических мазках.

Цель исследования — определить возможности системы оценки морфологии клеток в цитологических мазках Vision Cyto® для обучения цитологов диагностике классической ЛХ и ее вариантов.

Материал и методы. Обучение проводилось на цитологических препаратах от 119 больных с морфологическим (цитологическим и гистологическим) диагнозом ЛХ. У 24 больных гистологически установлен диагноз классической ЛХ без указания варианта из-за малого количества материала в биоптате. У 95 больных на основании данных гистологии и иммуногистохимии определен морфологический вариант ЛХ: у 1 (1%) — нодулярный тип лимфоидного преобладания, у 94 (99%) — классический вариант. Классический вариант ЛХ представлен: у 74 (78%) больных нодулярным склерозом; у 44 (60%) больных — нодулярным склерозом I типа и у 30 больных (40%) — нодулярным склерозом II типа, у 18 (19%) — смешанно-клеточным подвариантом, у 1 (1%) — лимфоидным преобладанием и у 1 (1%) — лимфоидным истощением.

Рутинные цитологические препараты окрашивали азур-эозиновыми красителями. Для исследования морфологии клеток и обучения цитологов применяли систему Vision Cyto®, состоящую из тринокулярного микроскопа с цифровой камерой и персонального компьютера, оснащенного специальным программным обеспечением.

Результаты и обсуждение. Анализ данных цитологического исследования показал, что цитологический диагноз ЛХ установлен верно в точной или предположительной форме в 92,8%, ошибки составили 7,2%: гиподиагностика — 2,4%, гипердиагностика — 1,6%, расхождения по гистологической форме — 3,2%. Варианты ЛХ при анализе цитологических препаратов в заключении практически не указываются, что связано с отсутствием цитологических критериев различных морфологических вариантов ЛХ. Таким образом, создание обучающей программы для цитологической диагностики и определения варианта ЛХ является весьма актуальной задачей.

В ходе применения системы Vision Cyto® для обучения были использованы следующие приемы.

1. Использовались фотографии различных опухолевых и фоновых клеток при ЛХ. Фотографии демонстрировали врачам-цитологам в виде слайд-шоу с задержкой 7 с. Это время давалось обучаемому для осмысления предъявленного изображения, его идентификации и указания в бланке ответа.

Цитограмма ЛХ: опухоль представлена различными типами КБШ и КХ, расположенными среди реактивного фонового микроокружения, составляющего до 99% клеточной популяции (рис. 1, см. вклейку). В состав реактивного ми-

кроокружения в различном количестве входят лимфоциты, гистиоциты, нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы, плазмочиты и фибробласты либо фиброциты.

2. Предварительно с применением системы автоматизированного анализа морфологии клеток проводили исследование цитологического мазка клеток ЛХ (КЛХ). Учащиеся распределяли опухолевые клетки и клетки фона по галереям, а при необходимости осуществляли коррекцию, что позволило отнести тот или иной препарат к определенному варианту ЛХ. Проводилось коллегиальное обсуждение морфологических особенностей той или иной клетки и правильность ее идентификации.

Нами изучена морфология различных типов КБШ и КХ. Выделено несколько типов КБШ: одноядерные с лопастным ядром, двухъядерные или многоядерные клетки размером от 30 до 120 мкм. Хроматин тонкодисперсный, разряженный, ядерная мембрана уплотнена. Как правило, каждое ядро содержало крупное ядрышко — это важный диагностический признак. Ядрышки варьировали по форме, размеру и количеству. Характерно перинуклеарное гало.

Классические диагностические КБШ крупные, многоядерные, чаще — двухъядерные, ядра округлые или овальные, хроматин тонкодисперсный, равномерный. Ядра содержали крупные ядрышки, сопоставимые с ядром малого лимфоцита и иногда занимающие почти все ядро, с просветлением вокруг них. Двухъядерные клетки с крупными ядрышками в каждом из ядер напоминали «глаза совы» (рис. 2, см. вклейку).

КХ — крупные одноядерные клетки со светлым ядром, с тонкодисперсным хроматином, с четкими увеличенными полиморфными по размеру ядрышками, соответствующими диагностическим КБШ (рис. 3, см. вклейку).

Лакунарные клетки в цитологических препаратах представлены крупными клетками, содержащими многодольчатое ядро или множество округло-овальных мелких ядер, расположенных зеркально, в виде подковы, либо перекрывающих друг друга, с более мелкими, чем в диагностических КБШ, ядрышками (рис. 4, см. вклейку). Клетки имели широкую светлую цитоплазму. Название клеток объясняется тем, что при фиксации в формалине имеет место ретракция цитоплазмы, и в гистологических препаратах ядро клетки как бы лежит в пустоте. В рутинных цитологических препаратах этого явления не наблюдалось, лишь в жидкостных цитологических препаратах, приготовленных по технологии BD SurePath, морфология клеточных элементов была приближена к гистологии.

LP-клетки (прежнее название — L&H, lymphocyte&histiocyte) — крупные клетки с многодольчатым ядром, тонкой ядерной мембраной, мелкими или укрупненными ядрышками, часто локализующимися у ядерной мембраны, умеренно выраженной светлой цитоплазмой. Доли ядра наслаиваются друг на друга и напоминают воздушную кукурузу («попкорн») (рис. 5, см. вклейку).

В гистологических препаратах классической ЛХ встречались сморщенные, «мумифицированные» КХ и КБШ. В цитологических препаратах такого типа клеток мы не наблюдали.

3. Анализ морфологии опухолевых клеток и клеточных элементов фона в сформированных Vision Cyto® галереях изображений позволил сформировать характерные цитогаммы для различных вариантов ЛХ и подвариантов КЛХ. Достоинством используемой системы является не только возможность коллегиального обсуждения морфологии выведенного через мультимедийный проектор изображения опухолевых и фоновых клеток, но и возможность автоматического обнаружения опухолевых клеток в препарате при повторной микроскопии с использованием большого увеличения для детальной оценки морфологических особенностей. Это позволяет на конкретных примерах объяснить учащимся осо-

бенности как различных опухолевых и фоновых клеток, так и разных вариантов КЛХ.

В нашем исследовании нодулярный вариант ЛХ с лимфоидным преобладанием определен в 1 случае у мужчины 45 лет при исследовании подмышечных лимфатических узлов, причем цитологический и гистологический диагнозы совпали. Цитограмма нодулярного варианта ЛХ с лимфоидным преобладанием характеризовалась выраженной пролиферацией лимфоидных элементов, гистиоцитов, в том числе эпителиоидных, на фоне которых обнаруживали окруженные лимфоцитами LP-клетки типа «попкорн», образующие розеткоподобные структуры. Отсутствовали классические КХ и КБШ, а также в реактивном фоне не определялись гранулоциты (нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы) и плазматические клетки.

Цитограмма классического варианта ЛХ, богатого лимфоцитами (КЛХБЛ) (1 больной), характеризовалась выраженной пролиферацией лимфоидных элементов, гистиоцитов, в том числе эпителиоидных, на фоне которых обнаруживали редкие КХ и КБШ, мононуклеарные лакунарные и LP-клетки типа «попкорн», окруженные мелкими лимфоцитами, образующими розеткоподобные структуры. Следует отметить, что КХ и КБШ были меньше по размерам и величине ядрышек, чем при других классических вариантах ЛХ. В реактивном фоне не определялись гранулоциты (нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы). Фон составляли мелкие лимфоциты, гистиоциты и плазмочиты.

Цитограмма при нодулярном склерозе (74 больных), которая в классификации ВОЗ определяется как вариант классической ЛХ (КЛХНС), характеризовалась различным количеством КХ и КБШ лакунарного типа, малых лимфоцитов и других неопухолевых воспалительных клеток. КХ и КБШ лакунарного типа в цитологических мазках имели многочисленные ядерные доли, мелкозернистый хроматин и более мелкие ядрышки по сравнению с классическими диагностическими КХ и КБШ. Отмечается обильная бледно окрашенная цитоплазма.

Цитограмма при нодулярном склерозе I типа характеризовалась редкими КХ и КБШ лакунарного типа на фоне реактивной воспалительной инфильтрации с различным количеством лимфоцитов, плазмочитов, эозинофилов, нейтрофилов, гистиоцитов, эпителиоидных гистиоцитов, клеток эндотелия синусов.

Таким образом, реактивный фон составляли многочисленные лимфоидные элементы разной степени зрелости и небольшое количество плазмочитов, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, гистиоцитов, эпителиоидных гистиоцитов, клеток эндотелия синусов (фон, богатый лимфоцитами). Смешанно-клеточный реактивный фон составляли все элементы в равных количествах: лимфоциты, немного плазмочитов, эозинофилы, нейтрофилы, гистиоциты, эпителиоидные гистиоциты, клетки эндотелия синусов. Фиброгистиоцитарный фон составляли лимфоидные элементы, немного лейкоцитов, гистиоциты, эпителиоидные гистиоциты, клетки эндотелия синусов, возможно — фибробласты либо фиброциты.

Цитограмма при нодулярном склерозе II типа характеризовалась большим количеством КХ и КБШ с признаками полиморфизма на фоне лимфоидного истощения.

Цитологическая картина классической ЛХ смешанно-клеточного варианта (18 больных) характеризовалась выраженным клеточным полиморфизмом. Цитограммы представлены тремя типами в зависимости от клеточного состава реактивного фона.

Первый тип. Опухолевые клетки: «классические» КХ и КБШ. Реактивный фон представлен многочисленными лимфоидными элементами разной степени зрелости и неболь-

шим количеством плазмочитов, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, гистиоцитов, эпителиоидных гистиоцитов и клеток эндотелия синусов.

Второй тип. Опухолевые клетки: «классические» КХ и КБШ. Реактивный фон представлен в равных количествах всеми элементами фона: лимфоцитами, эозинофилами, нейтрофилами, гистиоцитами, эпителиоидными гистиоцитами, клетками эндотелия синусов и небольшим количеством плазмочитов.

Третий тип. Опухолевые клетки: единичные КХ и КБШ. Реактивный фон представлен лимфоидными элементами, небольшим количеством лейкоцитов, гистиоцитов, эпителиоидных гистиоцитов, клеток эндотелия синусов.

Цитограмма классической ЛХ, лимфоидного истощения (КЛХЛИ) (1 большой) ретикулярного (саркоматозного) подварианта характеризовалась наличием плеоморфных атипичных КХ и КБШ, которые и преобладали (рис. 6, см. вклейку). Встречались совершенно неправильной формы гигантские клетки со структурным хроматином и мелкими нуклеолами, а также мелкие клетки с такой же структурой хроматина ядра; наблюдалось почти полное исчезновение лимфоцитов (рис. 7, см. вклейку). Цитологическая картина была сходна с саркомой.

Выводы

1. Применение системы Vision Cyto® позволило лучше изучить морфологию опухолевых и фоновых клеток при лимфоме Ходжкина.

2. Анализ морфологии опухолевых клеток и клеточных элементов фона в сформированных Vision Cyto® галереях изображений позволил сформировать цитограммы, характерные для различных вариантов ЛХ и подвариантов КЛХ.

3. Созданные на основе галерей изображений обучающие программы позволят проводить более качественное обучение врачей-цитологов диагностике лимфомы Ходжкина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2—5, 7—14 см. REFERENCES)

1. Волченко Н.Н. Глава 3: Современные возможности цитологического метода в диагностике опухолей и опухолеподобных процессов. В кн.: Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., ред. *Руководство по онкологии*. М.: МИА; 2008.
6. Березовский С. К вопросу о строении и клиническом течении Lymphadenomae malignae. *Русская медицина*. 1890; 39: 611—3.
15. Ковригина А.М., Пробагова Н.А. *Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы*. М.: МИА; 2007.
16. Тумян Г.С. *Клиническая и иммуноморфологическая характеристика лимфомы Ходжкина*: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М.; 2004.
17. Воробьев А.И., Кременецкая А.М. *Атлас. Опухоли лимфатической системы*. М.: Ньюдиамед; 2007.

REFERENCES

1. Volchenko N.N. Chapter 3: modern possibilities of cytological assay in the diagnosis of tumors and tumor-like processes. In: Chissov V.I., Dar'yalova S.L., eds. *Guide Oncology [Rukovodstvo po onkologii]*. Moscow: MIA; 2008. (in Russian)
2. WHO. *Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon; 2008.
3. Hodgkin T. On some morbid appearances of absorbant glands and spleen. *Med. Chir. Trans.* 1832; 17: 68—114.
4. Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's Disease) with remarks. *Guy's Hospital. Reports*. 1965; 11: 56—67.
5. Jaffe E., Harris N., Stein H., Vardiman J. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC Press; 2001.
6. Berезovskiy S. On the question of the structure and the clinical course Lymphadenoma malignae. *Russkaya meditsina*. 1890; 39: 611—3. (in Russian)
7. Sternberg C. Ueber eine eigernartige unter dem Bilde der Pseudo-leukamie. Tuberculose deslymphatischen Apparates. *Zeitschr. Heilk.* 1898; 19: 21—99. (in German)
8. Reed D.M. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with special reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp. Rep.* 1902; 10: 133—96.
9. Araujo I., Bittencourt A.L., Barbosa H.S., Netto E.M., Mendonça N., Foss H.D. et al. The high frequency of EBV infection in pediatric Hodgkin lymphoma is related to the classical type in Bahia, Brazil. *Virchows Arch.* 2006; 449(3): 315—9.
10. Brousset P., Schlaifer D., Meggetto F., Bachmann E., Rothenberger S., Pris J. et al. Persistence of the same viral strain in early and late relapses of Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's disease. *Blood*. 1994; 84(8): 2447—51.
11. Weiss L.M., Chen Y.Y., Liu X.F., Shibata D. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am. J. Pathol.* 1991; 139(6): 1259—65.
12. Brousset P., Chittal S., Schlaifer D., Icart J., Payen C., Rigal-Huguet F. et al. Detection of Epstein-Barr virus messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease by in situ hybridization with biotinylated probes on specially processed modified acetone methyl benzoate xylene (ModAMeX) sections. *Blood*. 1991; 77(8): 1781—6.
13. Pinkus G.S., Lones M., Shintaku I.P., Said J.W. Immunohistochemical detection of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein in Reed-Sternberg cells and variants of Hodgkin's disease. *Am. J. Pathol.* 1995; 147(5): 1408—15.
14. Vasef M.A., Kamel O.W., Chen Y.Y., Medeiros L.J., Weiss L.M. Detection of Epstein-Barr virus in multiple sites involved by Hodgkin's disease. *Am. J. Pathol.* 1995; 147(5): 1408—15.
15. Kovrigina A.M., Probatova N.A. *Hodgkin's Lymphoma and Large Cell Lymphoma [Limfoma Khodzhkina i krupnokletochnye limfomy]*. Moscow: MIA; 2007. (in Russian)
16. Tummyan G.S. *Clinical and Immunomorphological Characteristics of Hodgkin lymphoma*: Diss. Moscow; 2004. (in Russian)
17. Vorob'ev A.I., Kremenetskaya A.M. *Atlas. Tumors of the Lymphatic System [Atlas. Opukholi limfaticheskoy sistemy]*. Moscow: N'yudiamed; 2007. (in Russian)

Поступила 20.04.16

Received 20.04.16

К ст. *Н.М. Захаровой* и соавт.

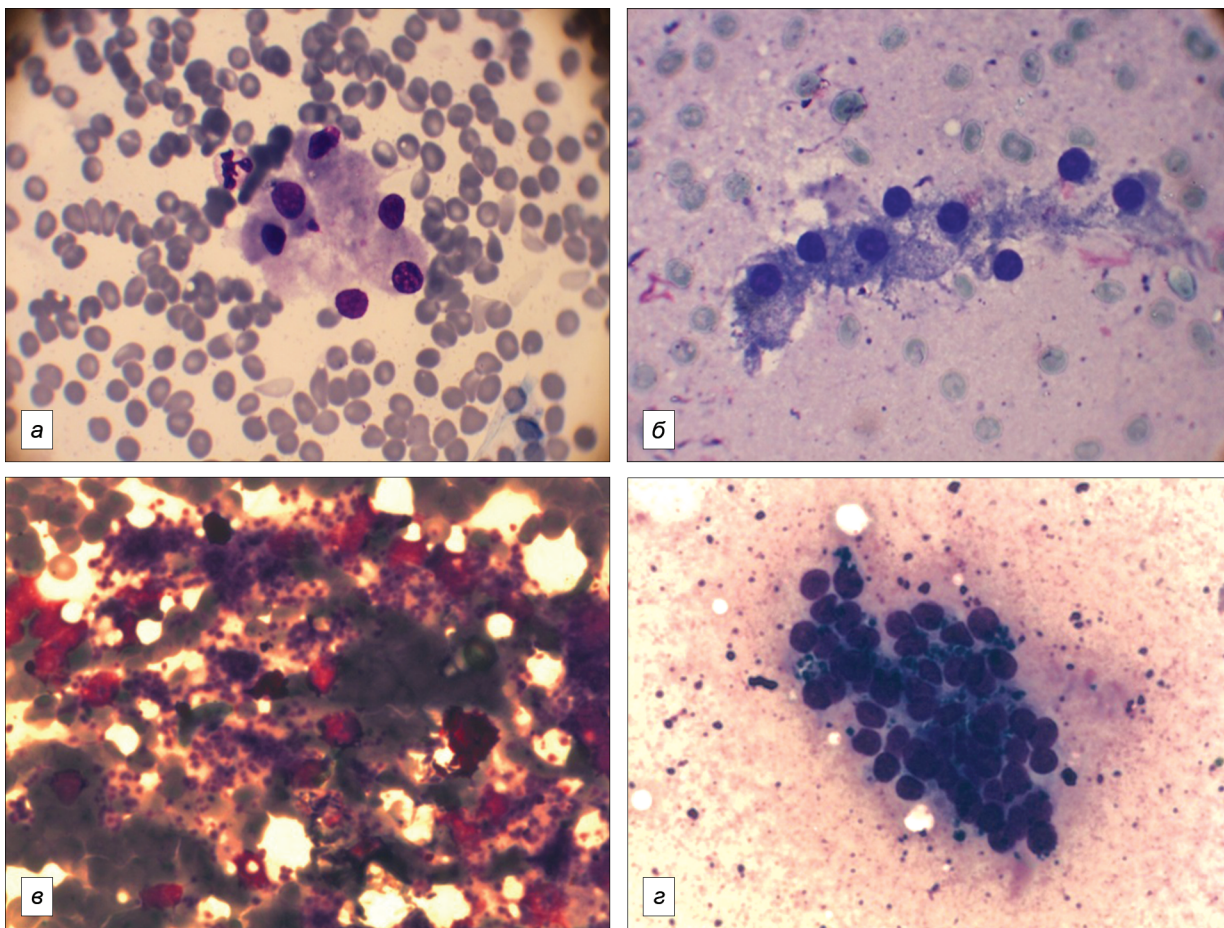


Рис. 3. Фрагменты цитограмм ПЩЖ (узловая гиперплазия) больных третичным ГПТ.

а — дистрофически измененные паратироциты в коллоидоподобном веществе с крупными базофильными гранулами; *б, в* — группа светлых паратироцитов; *г* — скопление главных темных паратироцитов, базофильные гранулы в цитоплазме и внеклеточном пространстве.

К ст. *Е.Н. Славновой* и соавт.

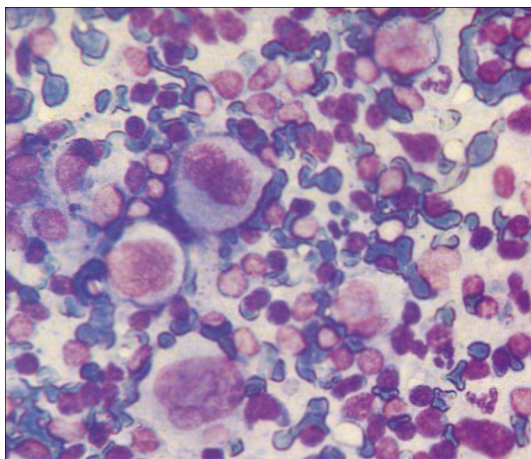


Рис. 1. Лимфома Ходжкина. Клетки Ходжкина и Березовского—Штернберга. Фон — малые лимфоциты и центроциты.

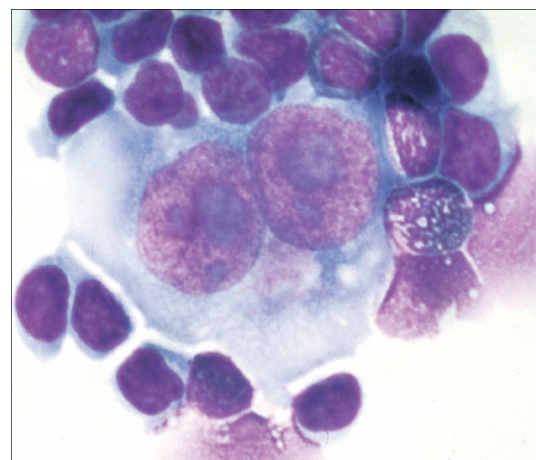


Рис. 2. Лимфома Ходжкина. Классическая диагностическая двуядерная клетка Березовского—Штернберга с крупными ядрышками, напоминающими глаза совы.

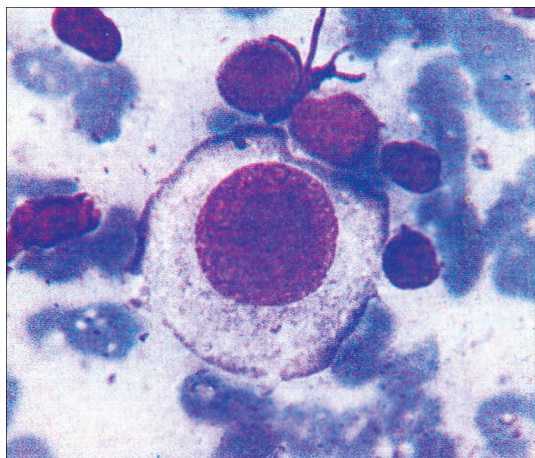


Рис. 3. Лимфома Ходжкина. Классическая клетка Ходжкина округлой формы. В ядре — центрально расположенное крупное ядрышко.

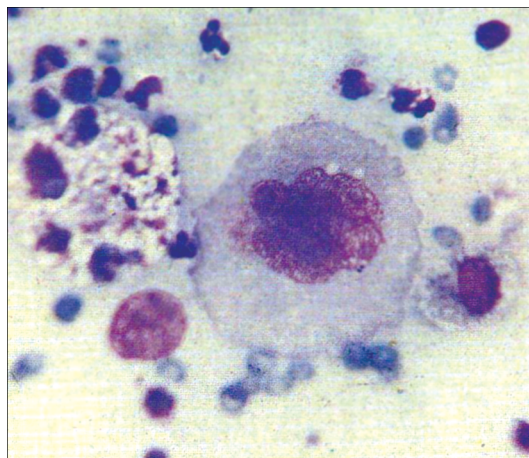


Рис. 4. Лимфома Ходжкина. Вариант с нодулярным склерозом. Лакунарная клетка с расположенными в центре множественными мелкими ядрами и обильной светлой цитоплазмой.

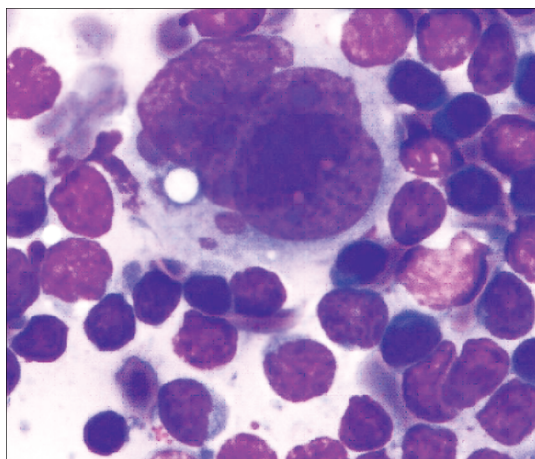


Рис. 5. Лимфома Ходжкина. LP клетка — крупная клетка с многолобчатым ядром. Доли ядра наслаиваются друг на друга и напоминают воздушную кукурузу (попкорн).

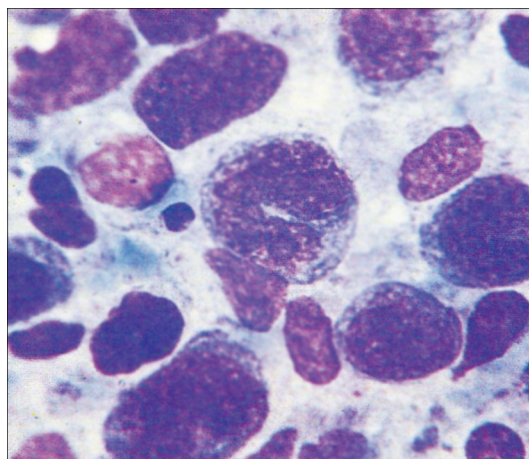


Рис. 6. Классическая лимфома Ходжкина, вариант лимфоидного истощения ретикулярного (саркоматозного) типа.

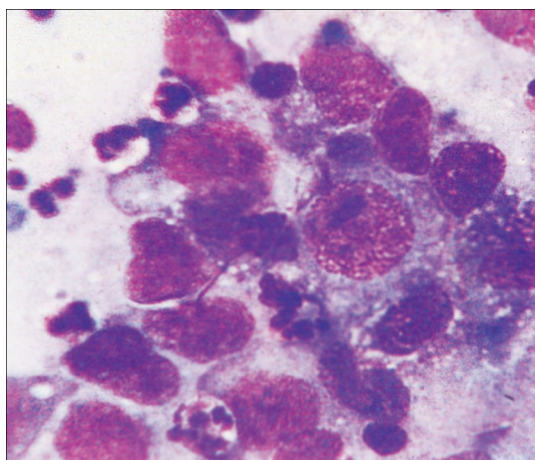


Рис. 7. Классическая лимфома Ходжкина, вариант лимфоидного истощения ретикулярного (саркоматозного) типа.