

Карасайская клиническая многопрофильная ЦРБ

# **Возможности цитологической диагностики выпотных жидкостей**

Сагимбаева Улжатай  
Жаппаровна

- Выпотными жидкостями называются компоненты плазмы крови, лимфы, тканевой жидкости, которые накапливаются в серозных полостях.
- По общепринятому убеждению, выпот – это жидкость в полостях тела, а в тканях по тому же принципу скапливается отечная жидкость. Серозные полости тела – это узкий промежуток между двумя листками серозной оболочки.
- Серозные оболочки – это пленки, происходящие из мезодермы, представленные двумя листками: париетальным (пристеночным) и висцеральным (органным).
- Микроструктура париетального и висцерального листка представлена шестью слоями:
  - 1. мезотелий;
  - 2. пограничная мембрана;
  - 3. поверхностный волокнистый коллагеновый слой;
  - 4. поверхностная неориентированная сеть эластических волокон;
  - 5. глубокая продольная эластическая сеть;
  - 6. глубокий решетчатый слой коллагеновых волокон.

# Клиническая лабораторная диагностика выпотных жидкостей

- При лабораторном исследовании решается вопрос принадлежности выпота к транссудату или экссудату, оцениваются общие свойства (макроскопический вид жидкости): цвет, прозрачность, консистенция.
- Жидкость, скапливающаяся в серозных полостях без воспалительной реакции, называется транссудатом.
- Если жидкость собирается в тканях, то имеем дело с отеком (*edema*).
- Транссудат может накапливаться в перикарде (*hydropericardium*), брюшной полости (*ascites*), плевральной полости (*hydrothorax*), между оболочками яичка (*hydrocele*).
- Транссудат обычно бывает прозрачным, почти бесцветным или с желтоватым оттенком, реже слегка мутноватым из-за примеси слущенного эпителия, лимфоцитов, жира и др. Удельный вес не превышает 1,015 г/мл.

- Образование транссудата может быть вызвано следующими факторами.
  1. Увеличением венозного давления, которое имеет место при недостаточности кровообращения, заболеваниях почек, циррозе печени. Транссудация является результатом увеличением проницаемости капиллярных сосудов в результате токсического поражения, гипертермии, расстройствами питания.
  2. Уменьшением количества белка в крови, осмотическое давление коллоидов уменьшается при снижении альбумина плазмы крови менее 25 г/л (нефротический синдром различной этиологии, тяжелые поражения печени, кахексия).
  3. Закупоркой лимфатических сосудов. В этом случае образуются хилезные отеки и транссудаты.
  4. Нарушением обмена электролитов, главным образом повышение концентрации натрия (гемодинамическая сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени).
  5. Увеличением продукции альдостерона.

- Макроскопические характеристики экссудатов позволяют отнести их к следующим видам.
- 1. Серозный экссудат может быть прозрачным или мутным, желтоватым или бесцветным (что определяется присутствием билирубина), разной степени мутности (рис. 1).
- 2. Серозно-гнойный и гнойный экссудат – мутная, желтовато-зеленая жидкость с обильным рыхлым осадком. Гнойный экссудат встречается при эмпиеме плевры, перитоните и др. (рис. 2).
- 3. Гнилостный экссудат – мутная жидкость серо-зеленого цвета с резким гнилостным запахом. Гнилостный экссудат характерен для гангрены легкого и других процессов, сопровождающихся распадом ткани.
- 4. Геморрагический экссудат – прозрачная или мутная жидкость, красновато- или буровато-коричневого цвета. Количество эритроцитов может быть различным: от небольшой примеси, когда жидкость имеет слабо-розовую окраску, до обильной, когда она сходна с цельной кровью. Наиболее частой причиной геморрагического выпота является новообразование, однако геморрагический характер жидкости большого диагностического значения не имеет, поскольку наблюдается и при ряде неопухолевых заболеваний (травма, инфаркт легкого, плеврит, геморрагический диатез). В то же время при злокачественных процессах с обширной диссеминацией опухоли по серозной оболочке может быть серозный, прозрачный выпот (рис. 3).

- 5. Хилезный экссудат – мутная жидкость молочного цвета, содержащая во взвешенном состоянии мельчайшие жировые капли.
- При добавлении эфира жидкость просветляется. Такой выпот обусловлен попаданием в серозную полость лимфы из разрушенных крупных лимфатических сосудов, абсцессом, инфильтрацией сосудов опухолью, филяриозом, лимфомой и др. (рис. 4).
- 6. Хилусоподобный экссудат – молочно-мутная жидкость, появляющаяся в результате обильного распада клеток с жировым перерождением. Так как кроме жира данный экссудат содержит большое число жироперерожденных клеток, добавление эфира оставляет жидкость мутной или просветляет ее незначительно. Хилусоподобный экссудат характерен для выпотных жидкостей, появление которых связано с атрофическим циррозом печени, злокачественными новообразованиями и др.



- 7. Холестериновый экссудат – густая желтоватого или буроватого цвета с перламутровым оттенком жидкость с блестящими хлопьями, состоящими из скоплений кристаллов холестерина. Примесь разрушенных эритроцитов может придавать выпоту шоколадный оттенок. На стенках пробирки, смоченной выпотом, видны слепки кристаллов холестерина в виде мельчайших блесков. Такой характер имеет осумковавшийся выпот, который длительно существует (иногда несколько лет) в серозной полости. При определенных условиях – обратном всасывании из серозной полости воды и некоторых минеральных компонентов экссудата, а также при отсутствии притока жидкости в замкнутую полость – экссудат любой этиологии может приобрести характер холестеринового.
- 8. Слизистый экссудат – содержит значительное количество муцина и псевдомуцина, может встречаться при мезотелиоме, слизиобразующих опухолях, псевдомиксоме.
- 9. Фибриновый экссудат – содержит значительное количество фибрина.
- Встречаются также смешанные формы экссудата (серозно-геморрагический, слизисто-геморрагический, серозно-фибриновый).

- Исследование осадка производится в лаборатории врачом-лаборантом или врачом-цитологом. Чтобы осадить выпотную жидкость, необходимо ее центрифугировать при 1500 об/мин в течение 15–25 минут.
- В зависимости от вида выпота образуется различный осадок по количеству и качеству (может быть сероватым, желтоватым, кровянистым, однослойным или двухслойным, изредка трехслойным).
- В серозном прозрачном выпоте осадка может быть крайне мало, его характер мелкозернистый, цвет серовато-белый.
- В мутном гнойном или хилезном выпоте с большим количеством клеток осадок образуется обильный, крупнозернистый.

- В геморрагическом выпоте с большой примесью эритроцитов образуется двухслойный осадок: верхний слой в виде белесоватой пленки и нижний в виде плотного скопления эритроцитов.
- А при разделении осадка на 3 слоя верхний чаще представлен компонентом разрушенных клеток и детрита.
- При приготовлении мазков на предметных стеклах материал из осадка берется из каждого слоя и приготавливается не менее 2-х мазков.
- При однослойном осадке рекомендовано изготавливать не менее 4-х стекол.
- При скудном количестве осадка готовится 1 мазок с максимальным количеством материала в нем.
- Высушенные на воздухе при комнатной температуре мазки фиксируются и окрашиваются азур-эозином по стандартному методу (Романовского-Гимзы, Паппенгейма-Крюкова, Лейшмана, Нохта, Райта и т.д.).

- Дифференциальная диагностика транссудатов и экссудатов
- Чтобы дифференцировать транссудат от экссудата, можно пользоваться несколькими методами, в основе которых лежит определение физических и биохимических параметров жидкости. Различие основано на содержании белка, типе клеток, цвете жидкости и ее удельном весе.
- Транссудат, в отличие от экссудата, — выпот невоспалительного происхождения, причем это жидкость, которая накапливается в полостях тела в результате влияния системных факторов регуляции гомеостаза на образование и резорбцию жидкости. Удельный вес транссудата ниже, чем у экссудатов, и составляет менее 1,015 г/мл против 1,015 и более у экссудатов. Содержание общего белка у транссудатов составляет менее 30 г/л против значения, превышающего 30 г/л у экссудатов.

- Существует качественная проба, позволяющая верифицировать транссудат от экссудата.
- Это широко известная проба Ривальта.
- Она вошла в лабораторную практику более 60 лет назад и занимала важное место в диагностике выпотных жидкостей вплоть до развития биохимических методов и их упрощения и доступности, что сделало возможным перейти от качественного метода пробы Ривальта к количественным характеристикам содержания белка.
- Однако сейчас многими исследователями предлагается использовать пробу Ривальта для быстрого и достаточно точного получения данных о выпоте. Поэтому необходимо немного описать эту пробу.

• **Табл. 1. Дифференциальные характеристики транссудатов и экссудатов**

	Транссудаты	Экссудаты
Удельный вес, г/мл	1,006–1,015	более 1,018
Белок, г/л	менее 30 г/л	более 30 г/л
Свертывание	обычно отсутствует	обычно происходит
Бактериология	Стерильны или содержат «путевую» микрофлору	При микробиологическом исследовании обнаруживается микрофлора (стрептококки, стафилококки, пневмококки, кишечная палочка и т.д.)
Цитология осадка	Мезотелий, лимфоциты, иногда эритроциты («путевые»)	Нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги и эритроциты в избытке, эозинофилы, реактивный мезотелий, клетки опухолей
Соотношение общего белка выпот/сыворотка крови	более 0,5	менее 0,5
ЛДГ, отношение	менее 0,6	более 0,6
ЛДГ выпот/ЛДГ сыворотка		
Концентрация глюкозы, ммоль/л	более 5,3 ммоль/л	менее 5,3 ммоль/л
Концентрация холестерина, ммоль/л	менее 1,6 ммоль/л	более 1,6 ммоль/л
Цитоз (ядросодержащие клетки)	менее $1 \times 10^9$ /л	более $1 \times 10^9$ /л

## • **Микроскопическое исследование экссудатов**

• По клеточному составу различают следующие виды экссудатов.

1. Реактивные: представлены преимущественно клетками мезотелия, небольшим количеством клеток макрофагально-гистиоцитарной природы, немногочисленными лимфоцитами, эозинофилами.
2. Реактивно-воспалительные: характеризуются наличием наряду с клетками мезотелия и клетками макрофагально-гистиоцитарной природы сегментоядерных нейтрофилов, от небольшого количества до скоплений гнойного содержимого.
3. Экссудаты с выраженной лимфоидной инфильтрацией присутствуют при реактивно-воспалительных процессах, связанных с инфекцией, после длительных воспалительных процессов в условиях хронизации течения, при эмболии и инфаркте легкого, как вариант, сопутствующей инфильтрации при поражении клетками опухоли или при первичном поражении атипичными опухолевыми клетками гемопоэтической и лимфоидной ткани.

4. Эозинофильные экссудаты при обнаружении в клеточном составе более 10% эозинофилов.

В основе подобной инфильтрации лежит специфическое IgE-презентирование эозинофилами при аллергии и иммунокомплексных реакциях, возникающих при контакте с аллергенами паразитов, лекарств, опухолей и т.д.

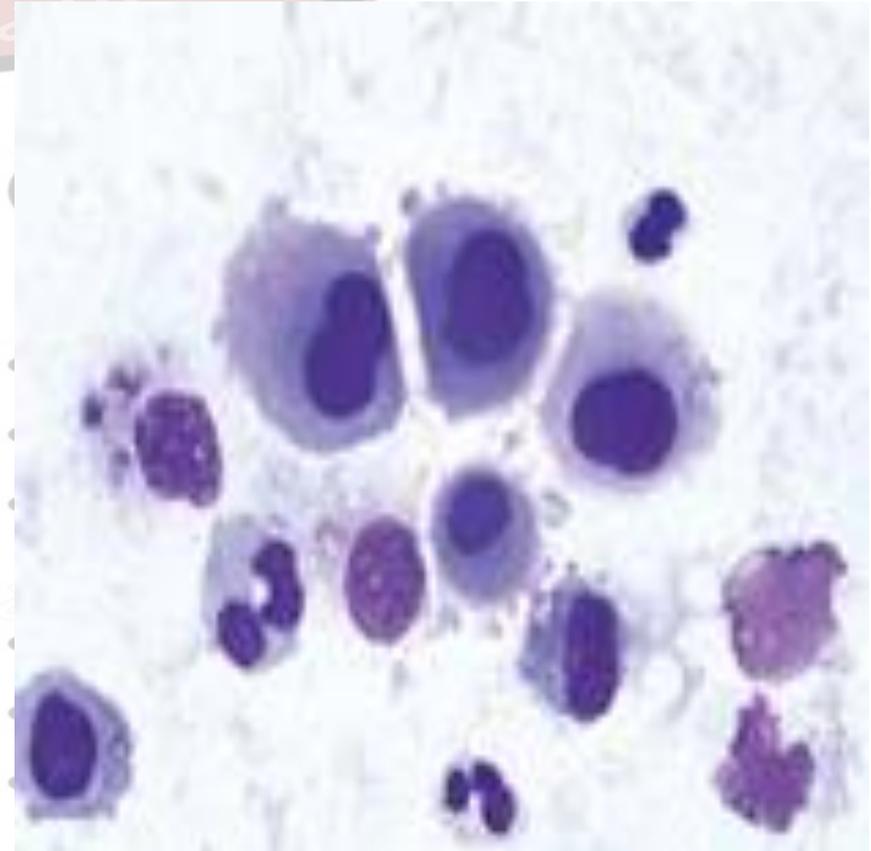
5. Экссудаты с большим количеством макрофагально-гистиоцитарных элементов встречаются при сердечной и почечной недостаточности, циррозе печени и т.д.

6. Экссудаты с наличием клеток злокачественных новообразований



# Описание цитогрaмм вышотных жидкостей

- На рис. 1 представлена микрофотография осадка реактивного выпота.
- В осадке наблюдаются клетки мезотелия, часто двуядерные, с обильной интенсивно базофильной цитоплазмой и округлыми гиперхромными ядрами.
- Край цитоплазмы неровный, ворсинчатый, часто с резким переходом от базофильного окрашивания к ярко-оксифильному по краю клетки.
- Ядра содержат плотный компактный гетерохроматин, нуклеолы не видны.
- В микроокружении присутствуют макрофаги и сегментоядерные нейтрофилы.
- Фон препарата не определяется.



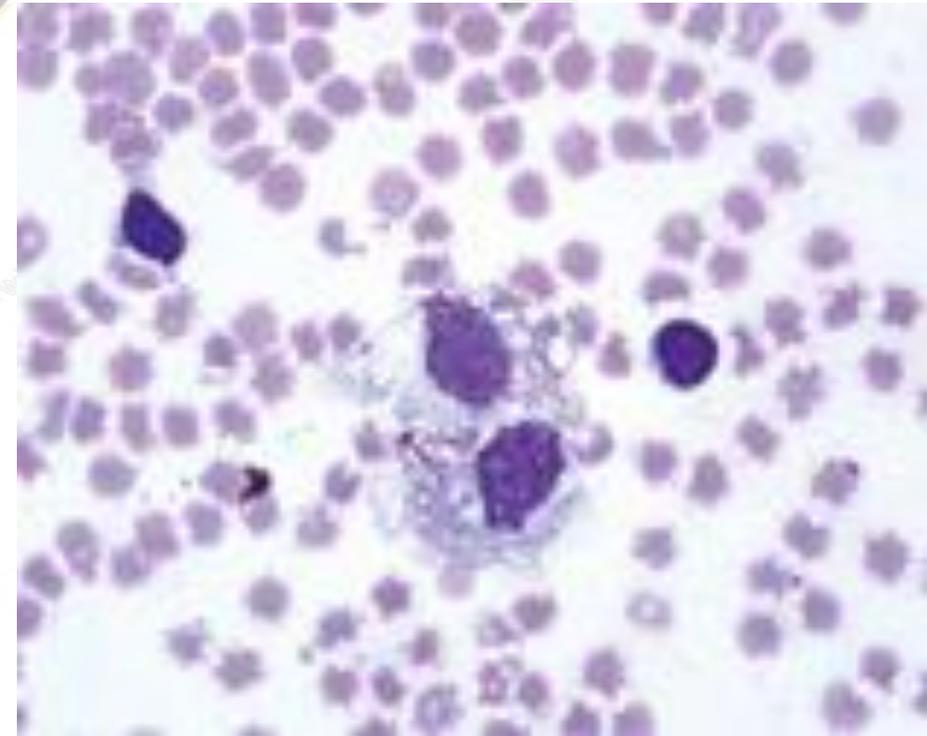
- На рис. 2 представлена микрофотография осадка реактивного выпота.

- В осадке наблюдаются макрофаги (на рисунке изображены 2 клетки в тесном расположении). **Клетки неправильной формы, имеют обильную негомогенную «ажурную» цитоплазму с множеством вакуолей, фагосом, включений.**

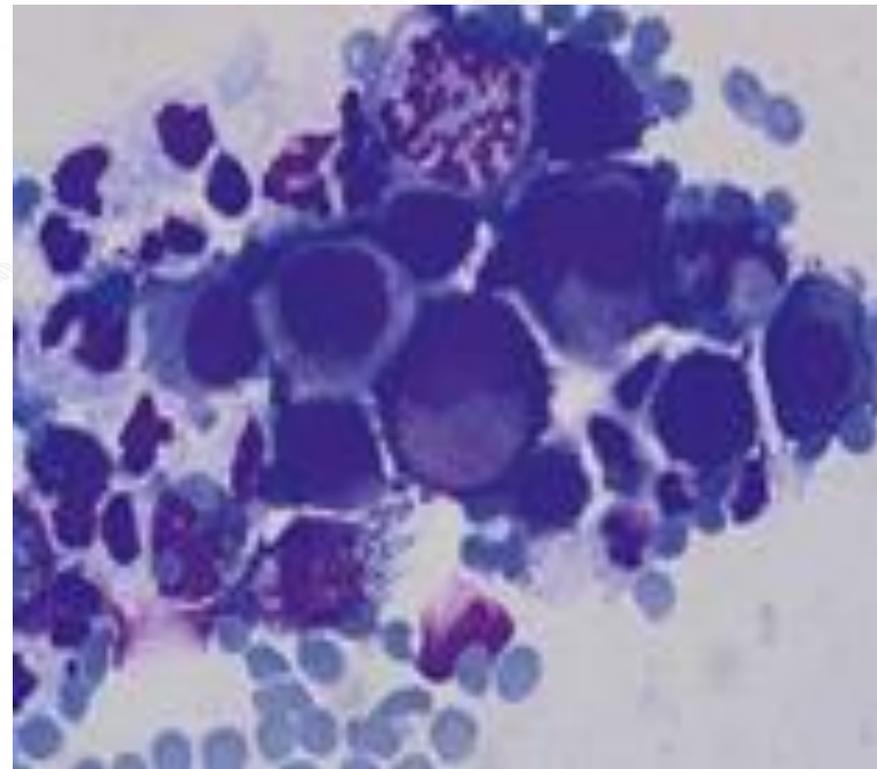
- Ядра клеток неправильной формы, содержат нежносетчатый и петлистый хроматин.

- Видны остатки нуклеол в ядрах.

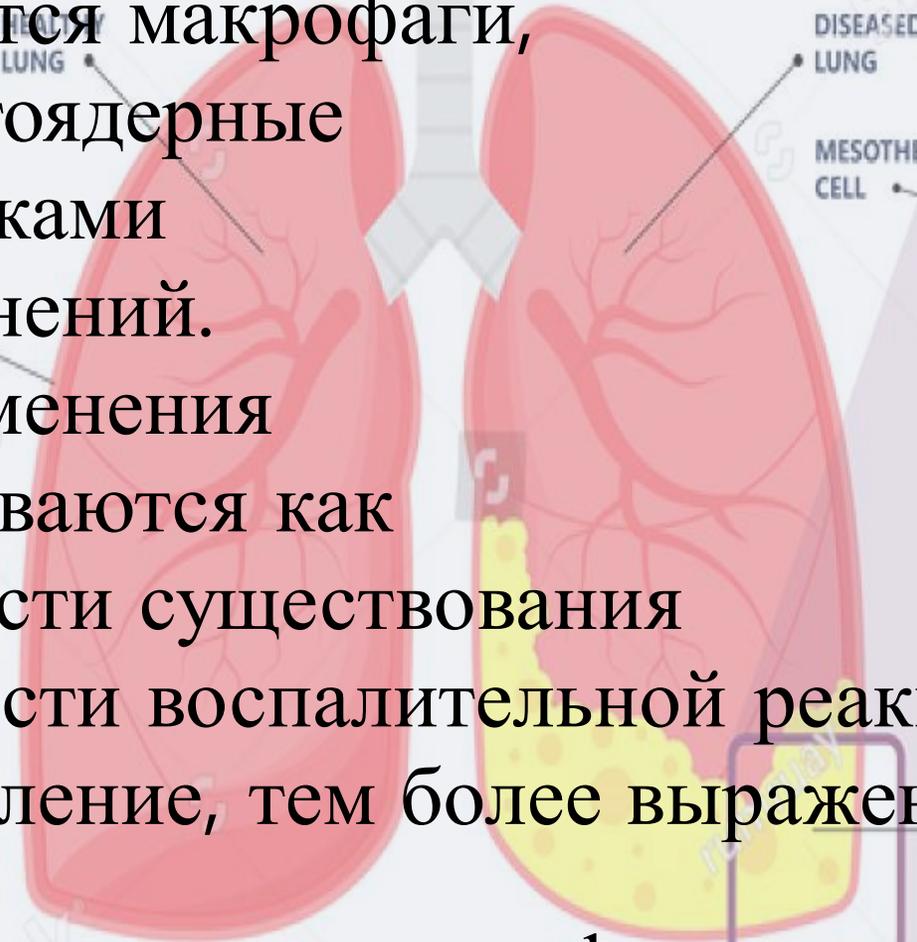
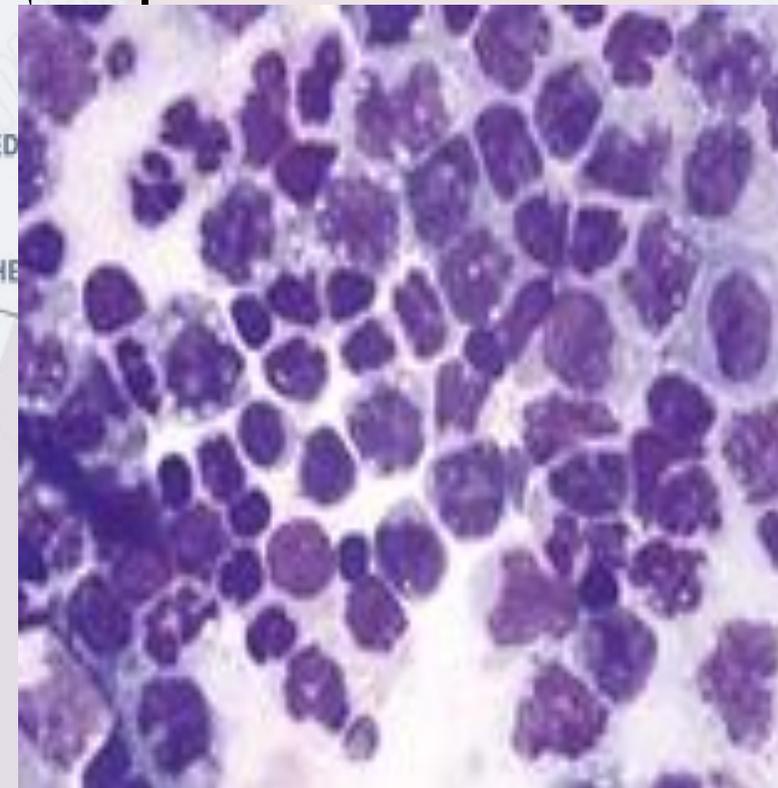
- В микроокружении присутствуют 2 лимфоцита. Фон препарата содержит эритроциты.



- На рис. 3 представлена микрофотография осадка реактивного выпота.
- В осадке наблюдаются клетки мезотелия с выраженными признаками реактивных изменений: гиперхромия как цитоплазмы, так и ядер, набухание цитоплазмы, фигуры митоза.
- Макрофаги в микроокружении имеют признаки эритрофагоцитоза, что часто наблюдается при острых геморрагиях в серозные полости.



- На рис.4 представлена микрофотография осадка реактивно-воспалительного выпота.
- В осадке наблюдаются макрофаги, лимфоциты и сегментоядерные нейтрофилы с признаками дегенеративных изменений.
- Дегенеративные изменения нейтрофилов расцениваются как показатель длительности существования воспаления и активности воспалительной реакции.
- Чем «старше» воспаление, тем более выражены дегенеративные признаки.
- Чем активнее процесс, тем чаще на фоне измененных нейтрофилов встречаются типичные клетки.



MESOTHELIOMA CANCER OF THE PLEURAL TISSUE

MALIGNANT CELL GROWTH OF THE PLEURAL LAYER OF THE LUNGS

PLEURAL MESOTHELIOMA

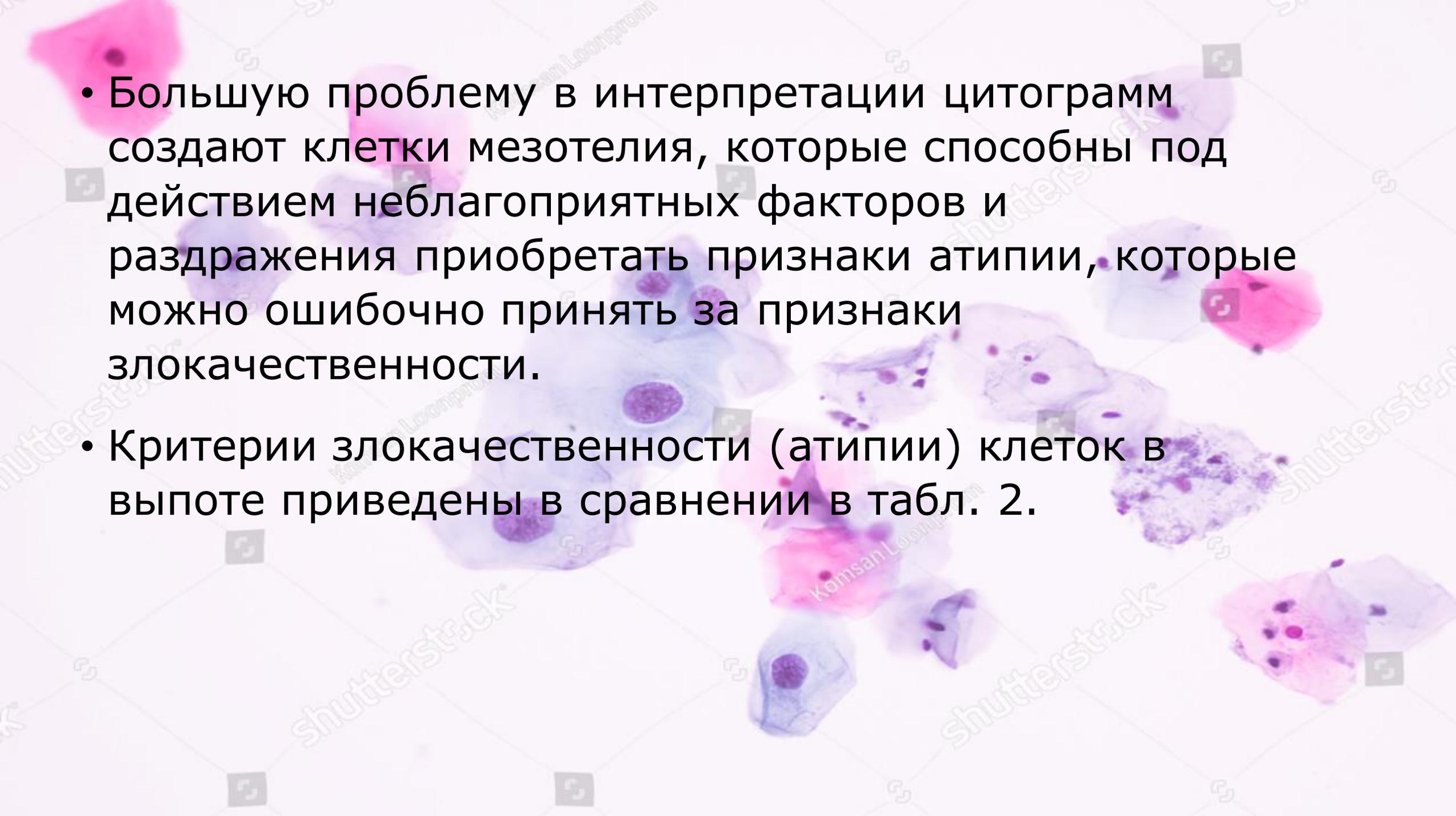
- 
- Большую проблему в интерпретации цитограмм создают клетки мезотелия, которые способны под действием неблагоприятных факторов и раздражения приобретать признаки атипии, которые можно ошибочно принять за признаки злокачественности.
  - Критерии злокачественности (атипии) клеток в выпоте приведены в сравнении в табл. 2.

Табл. 2. Отличительные особенности реактивных клеток мезотелия и клеток злокачественных новообразований.

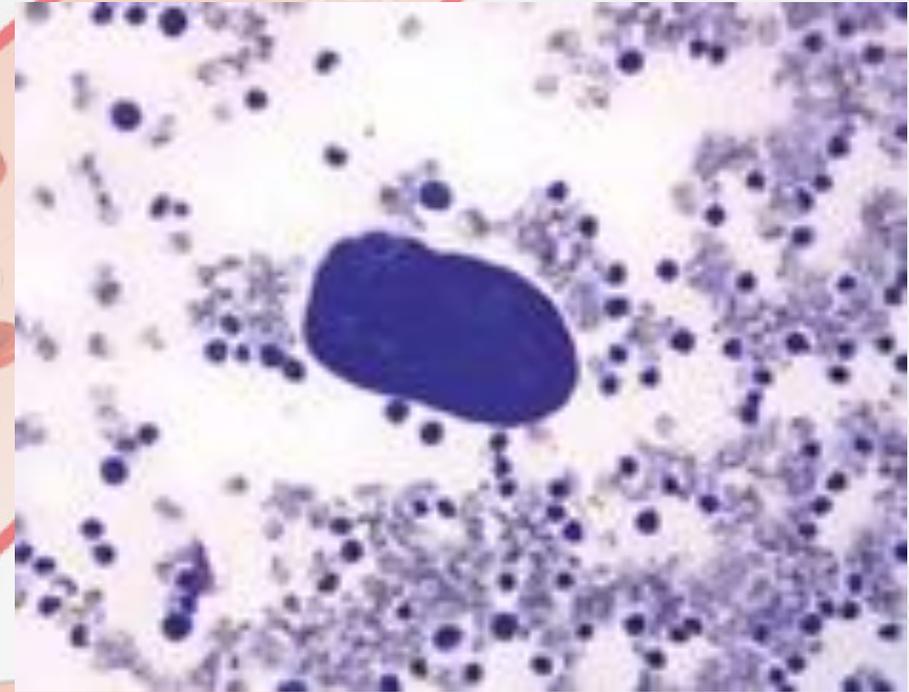
Цитологические признаки	Клетки мезотелия	Клетки злокачественных опухолей
Характер расположения клеток	В однослойных пластах и разрозненно	Комплексами, тканевыми структурами
Полиморфизм и размер	Мономорфные и схожие по размеру	Полиморфные, резко различающиеся по размеру
Ядра	В клетках одного типа сходные, мономорфные, типичные	Полиморфные, неравномерный хроматин, кариолемма неровная
Нуклеолы	Отсутствуют или одиночные, правильной формы	Присутствуют во многих ядрах, отличаются по форме и размеру в ядрах клеток одного типа

- Злокачественные опухоли серозных оболочек могут быть первичными (мезотелиома) и вторичными, т.е. метастатическими.
- Часто встречающиеся метастазы злокачественных опухолей по серозным оболочкам:
  - 1. для плевральной и брюшной полости – рак молочной железы, рак легкого, рак ЖКТ, яичников, семенников, лимфома;
  - 2. для перикардальной полости – чаще всего рак легкого и молочной железы.
- Не исключено обнаружение в серозных полостях тела также и метастазов плоскоклеточного рака, меланомы и т.д.

• На рис.5 представлена микрофотография осадка выпотной жидкости при поражении брюшной полости метастазами железистого рака.

• В центре микрофотографии виден многослойный комплекс атипичных эпителиальных клеток – метастаз железистого рака молочной железы.

• Границы между клетками неразличимы, гиперхромная цитоплазма скрывает ядра. Фон препарата содержит эритроциты и клетки воспаления.



На рис. 6 представлена микрофотография осадка выпотной жидкости при поражении брюшной полости метастазами железистого рака.

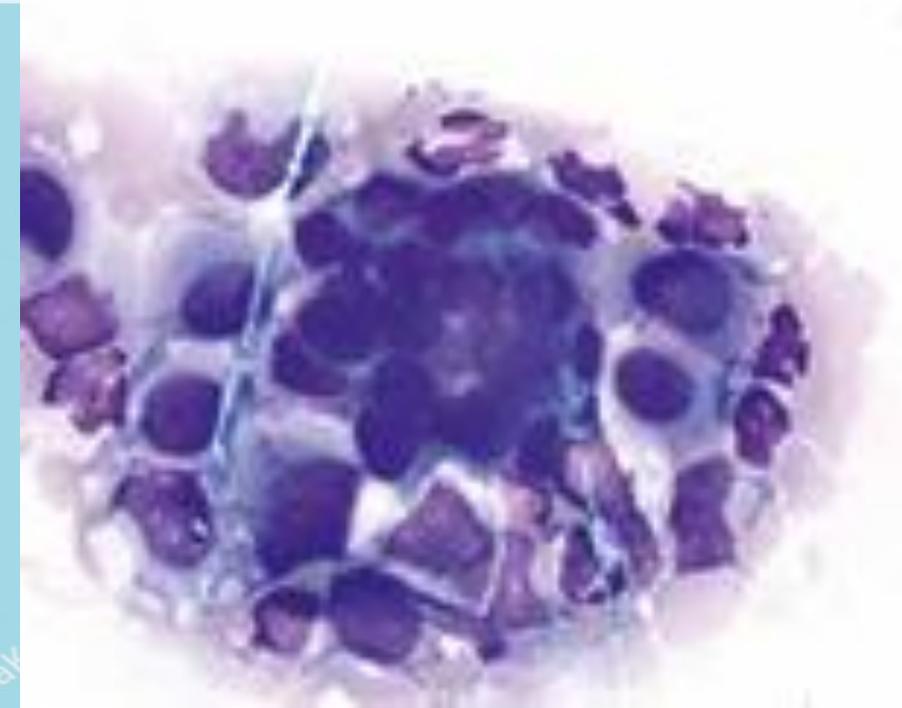
В центре микрофотографии визуализируется шаровидная структура из атипичных эпителиоцитов.

Комплекс клеток имеет железистое строение.

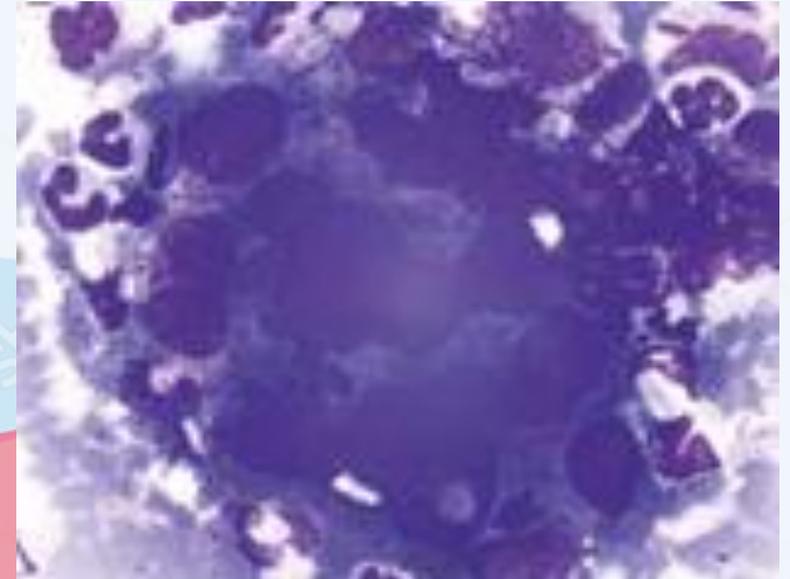
Границы соседних клеток неразличимы.

Ядра клеток отличаются умеренным полиморфизмом.

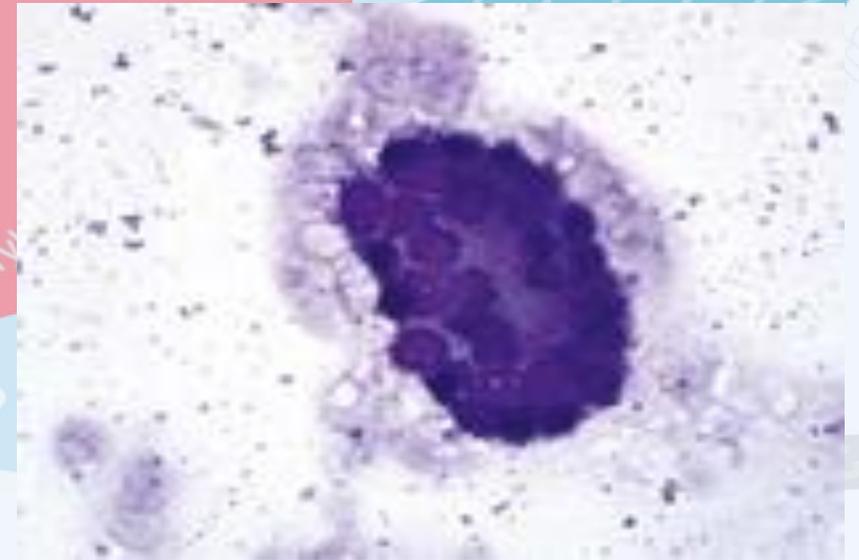
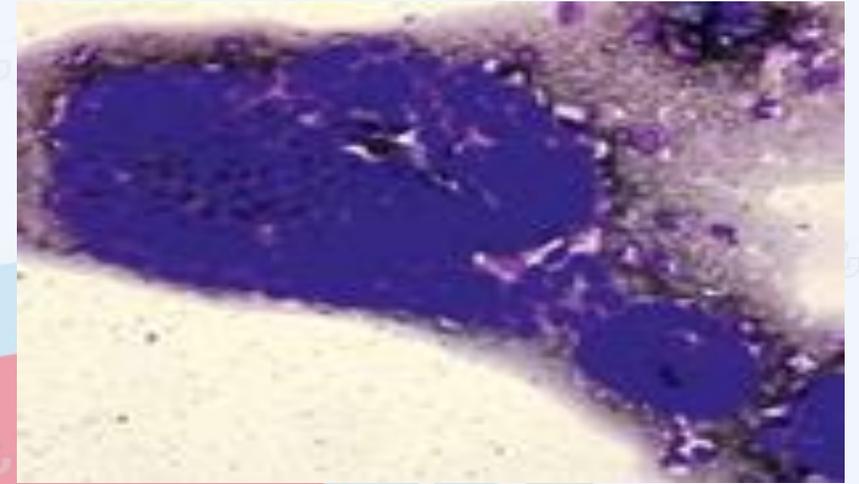
Цитоплазма клеток умеренная, интенсивно базофильная.



- На рис.7-8 представлены микрофотографии осадка выпотной жидкости при поражении плевральной полости метастазами железистого рака.
- На рисунках видны комплексы из атипичных полиморфных клеток эпителиального генеза.
- Клетки содержат крупные полиморфные ядра с мелкозернистым дисперсным хроматином и 1 крупной нуклеолой.
- Цитоплазма клеток умеренная, базофильная, содержит мелкую оксифильную зернистость – признаки секреции.

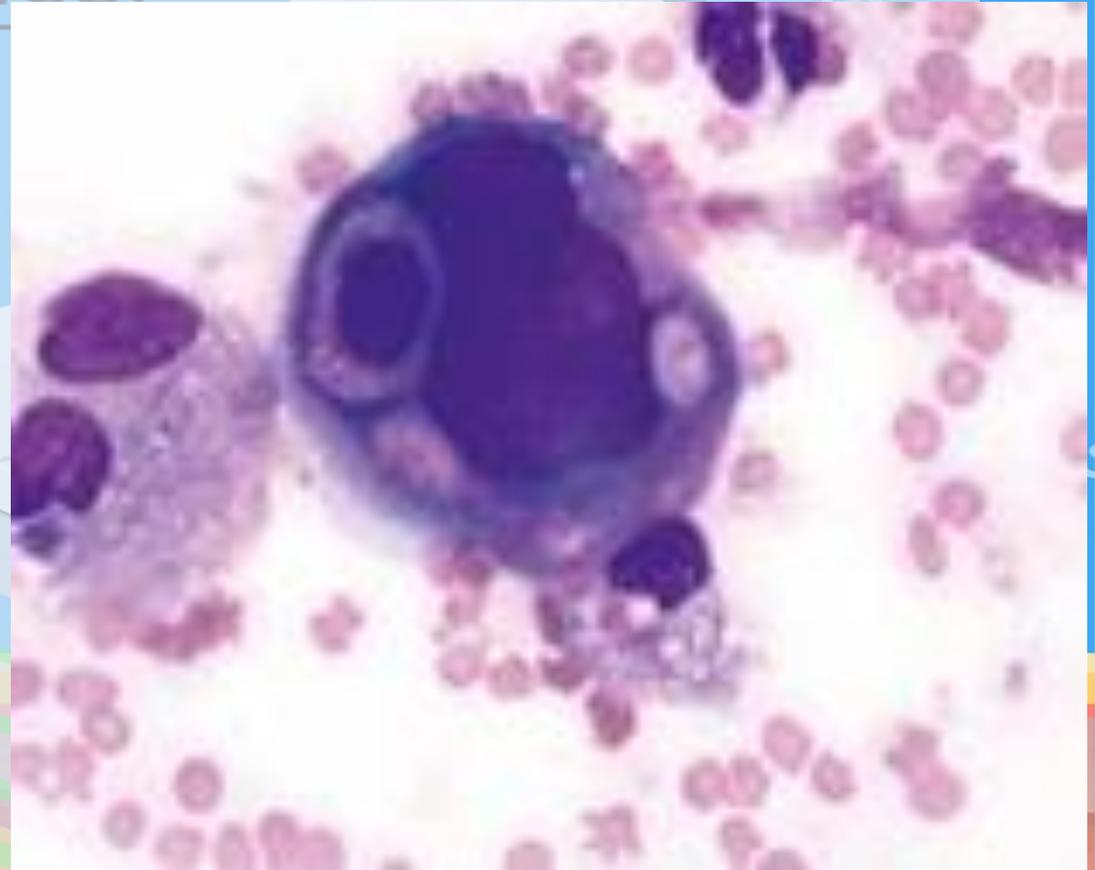


- На рис.9-10 представлена микрофотография осадка выпотной жидкости при поражении брюшной полости метастазами железистого рака. Представлено малое увеличение микроскопа – комплекс клеток очень крупный.
- А на рис. видно более детальное строение клеток рака. Клетки образуют железистый комплекс – просветление неклеточного компонента в центре комплекса окружено рядами из атипичных опухолевых эпителиоцитов.



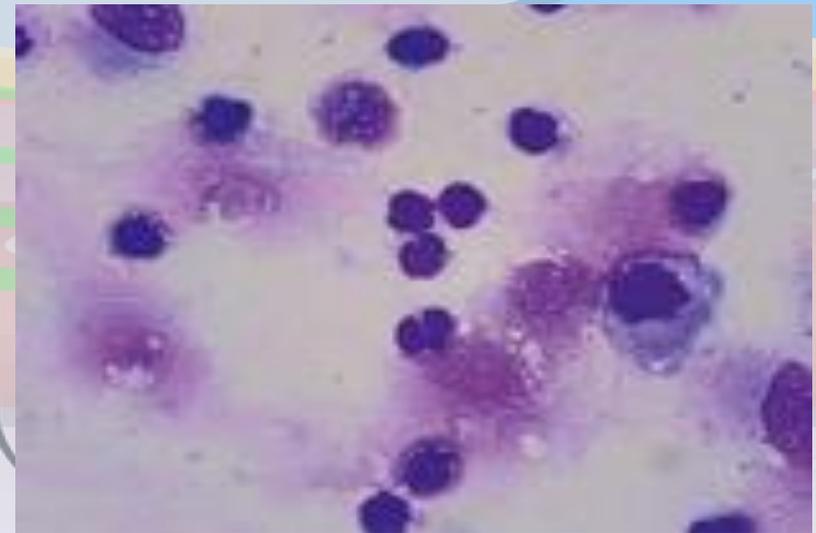
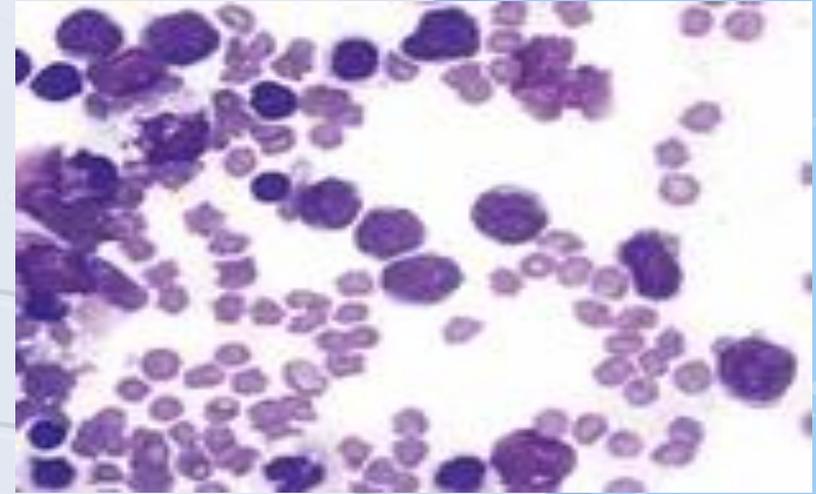
- **Формирование заключения о принадлежности найденных опухолевых клеток первичному очагу возможно на основании данных анамнеза и специфического строения клеток и их комплексов. При невыявленном первичном опухолевом очаге, отсутствии данных анамнеза, низкой дифференцировке клеток, резкой атипией определить тканевую принадлежность клеток опухоли затруднительно.**

- Рис. 14 показывает гигантскую атипичную клетку рака в выпотной жидкости.
- Первичный очаг в данном случае не выявлен.
- Клетка содержит крупное, «причудливой» формы ядро, умеренную базофильную цитоплазму с включениями и явлением эмпириополеза.



Nodule

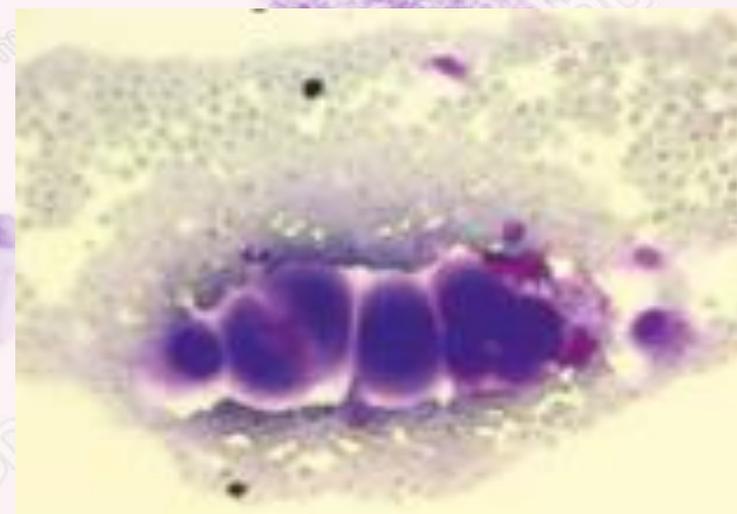
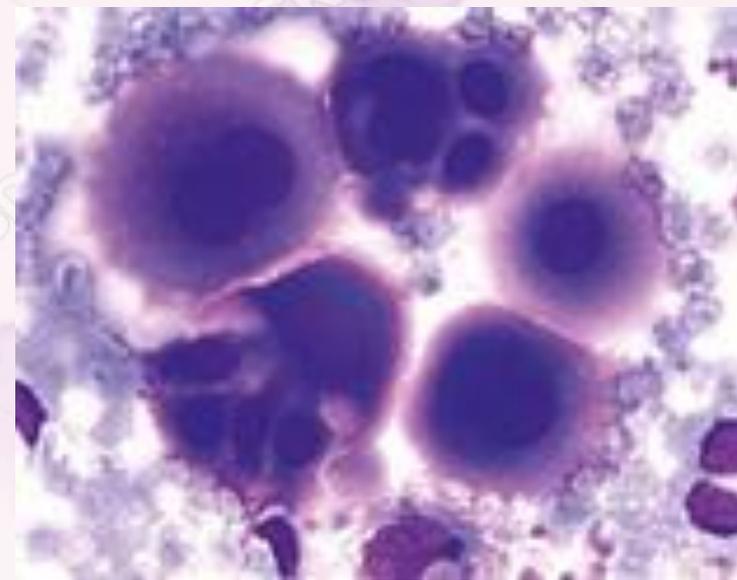
- При диссеминации лимфомы по серозным оболочкам в выпот попадет множество атипичных лимфоидных клеток (рис. 15).
- Данные клетки часто имеют тип бластных клеток, отличаются полиморфизмом и атипией: содержат полиморфные нуклеолы, имеют неровную кариолемму с вдавлениями, неравномерный хроматин (рис. 16).



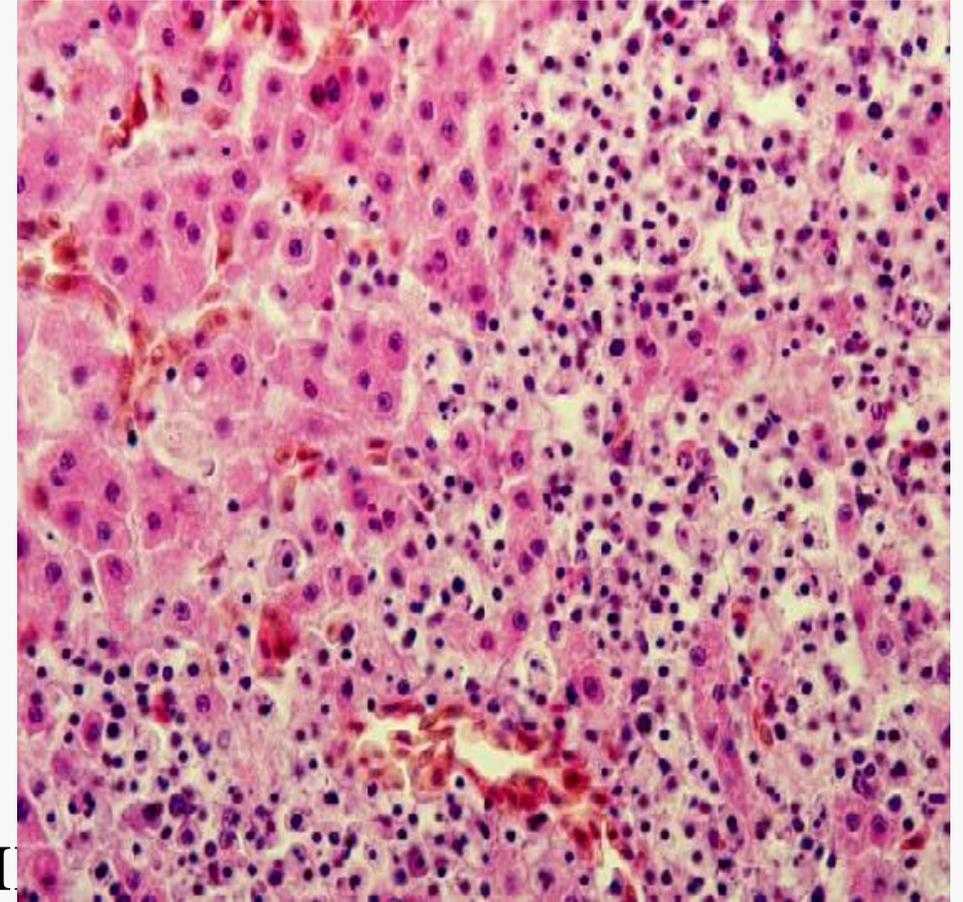
- Значительные трудности на этапе диагностики поражения серозных оболочек злокачественными опухолями создает мезотелиома.
- Мезотелиома – первичное злокачественное новообразование серозных оболочек.
- По статистике, чаще встречается в плевральной, чем в перитонеальной полости.
- Мезотелиома крайне трудна для гистологической и уж тем более цитологической диагностики, так как возникает необходимость дифференцировать ее от реактивного мезотелия и от практически всех возможных видов рака, встречающихся в серозных полостях.

• На рис. 17–18 представлены микрофотографии клеток мезотелиомы в выпоте.

Клетки отличаются резкой атипией, полиморфизмом, гигантскими размерами. Однако морфологические характеристики мезотелиальных клеток столь разнообразны, что без большого практического опыта врачу-цитологу «узнать» мезотелиому практически невозможно.



- Рис 19. Атипичных эпителиальных клетках, которые имеют схожее с гепатоцитами строение;
- единичных разрозненных или скопленных железисто-подобных структурах;
- клетках, имеющих крупные ядра и негомогенную цитоплазму, содержащую желчный пигмент в виде темных круглых гранул.



- **Рис. 20** Результаты цитологического исследования ( $\times 100$ ). При большем увеличении микроскопа отчетливо определяются цитоморфологические признаки нейроэндокринной дифференцировки (характерная структура хроматина ядра – “соль”, “перец” и азурофильная зернистость цитоплазмы), свидетельствующие о наличии медулярного рака щитовидной железы.

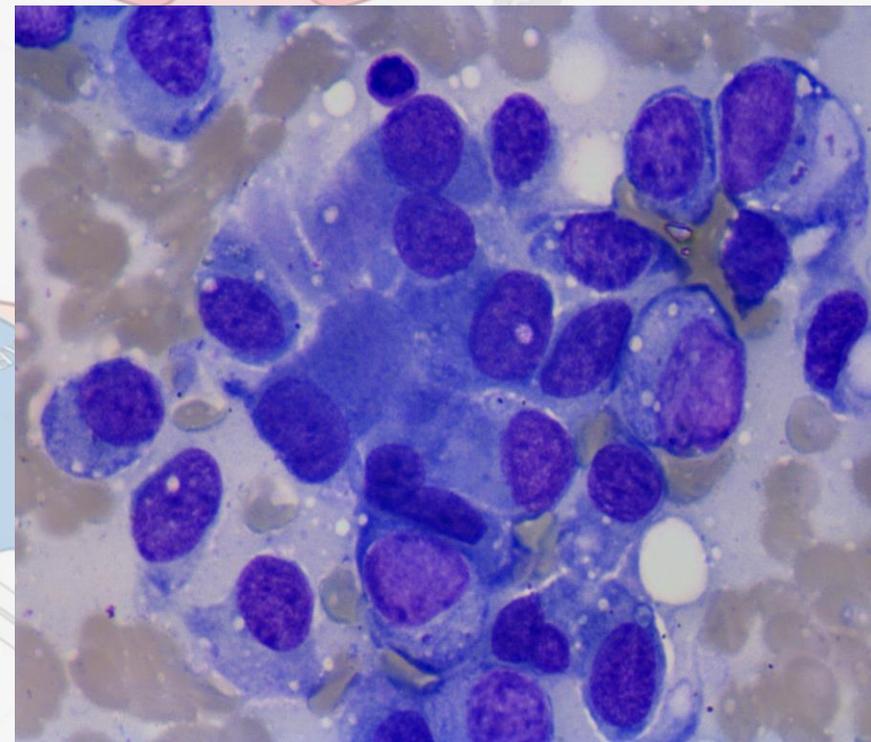
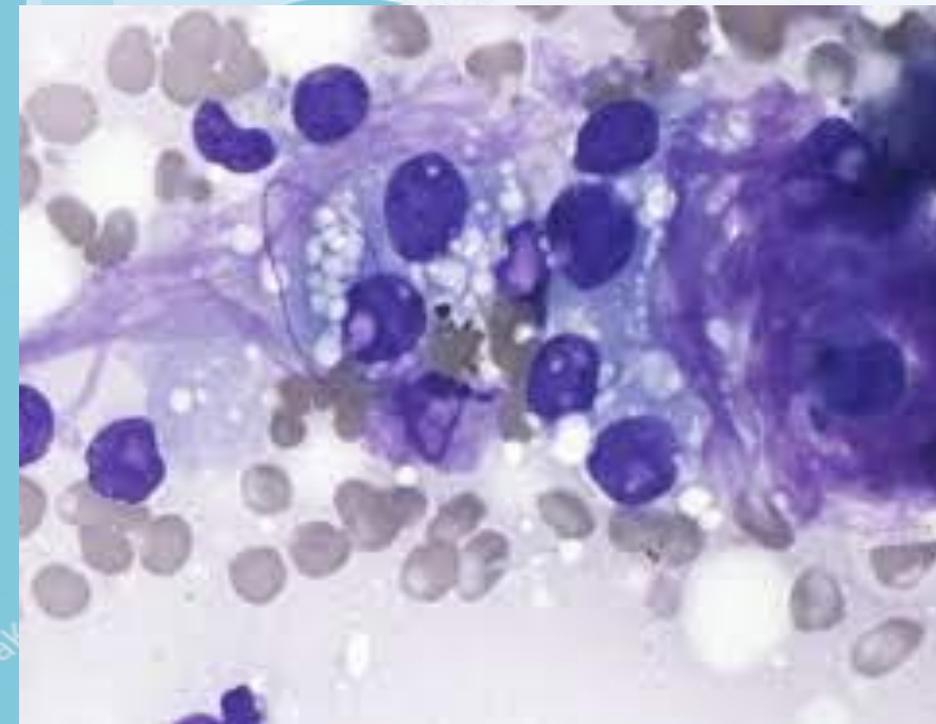
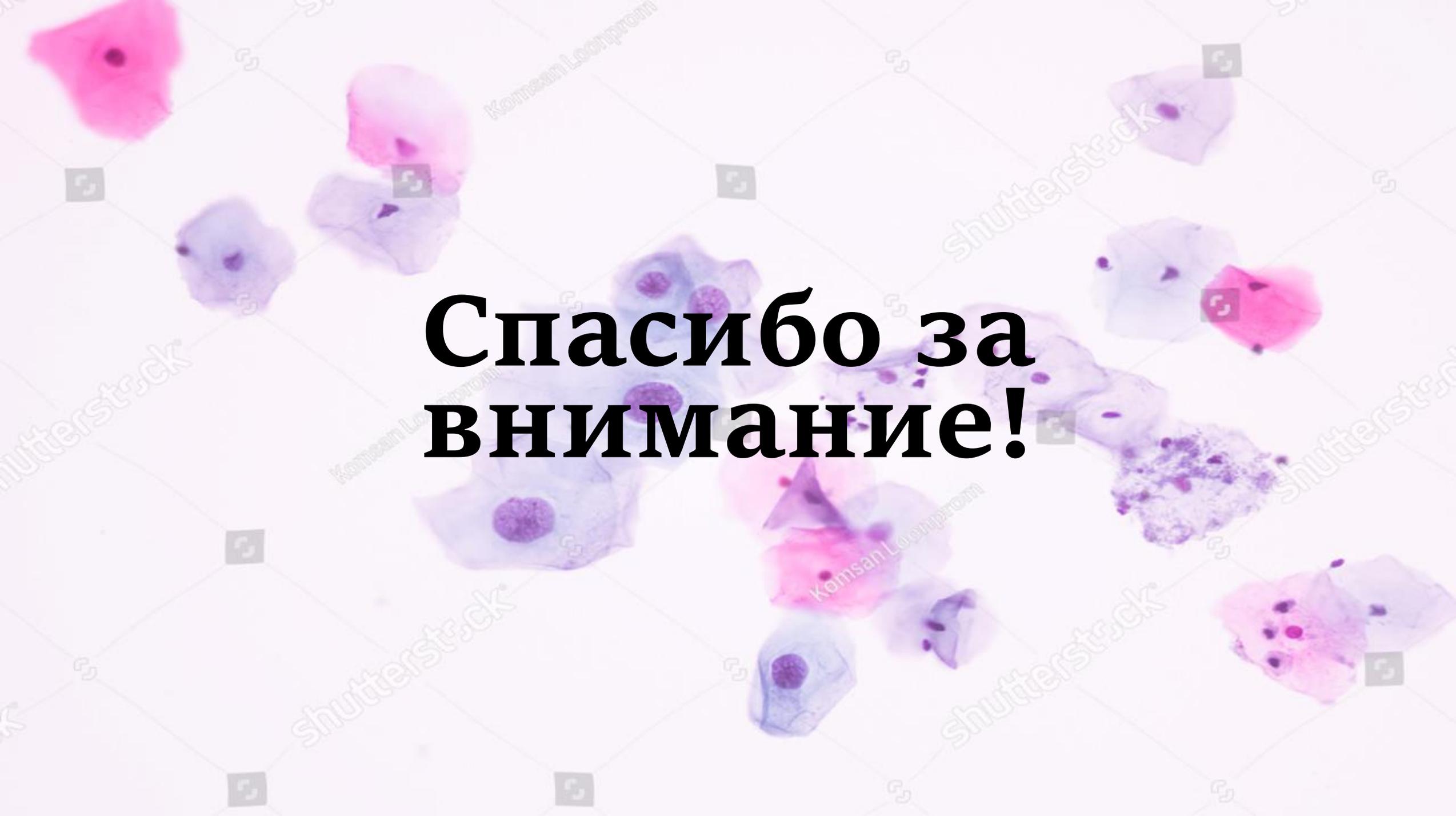


Рис 21. Цитологическая картина при метастазах почечно-клеточного рака



## • **Заключение**

- Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что цитологическое исследование экссудатов из серозных полостей является единственным методом диагностики характера выпота.
- А рутинное исследование выпотных жидкостей при определении принадлежности их к экссудату должно быть дополнено цитологическим исследованием осадка.

The image shows a microscopic view of various cells, likely from a Pap smear, stained with a purple and pink dye. The cells are scattered across the frame, with some showing distinct nuclei and cytoplasm. A light gray grid pattern is overlaid on the entire image, with small square markers at the intersections. The text "Спасибо за внимание!" is centered in the middle of the image in a bold, black, sans-serif font.

**Спасибо за  
внимание!**