

Л.С. Болгова

О.И. Алексеенко

Т.Н. Туганова

Институт онкологии

АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: вилочковая железа, лимфоидная тимомы, лимфоидные клетки, цитоморфология, морфометрия.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ В НОРМЕ И ПРИ ЛИМФОИДНОЙ ТИМОМЕ

Резюме. Изучены цитологические и морфометрические особенности лимфоидных клеток вилочковой железы в норме у 6 новорожденных и у 7 больных с лимфоидной тимомой. Установлено преобладание незрелых лимфоидных клеток с признаками полиморфизма при лимфоидной тимоме. Приведены кариометрические показатели опухолевых клеток лимфоидной тимомы и незрелых лимфоидных клеток вилочковой железы в норме.

ВВЕДЕНИЕ

Цитологическая диагностика новообразований средостения является сложной ввиду разнообразных процессов, развивающихся в вилочковой железе, как доброкачественного (гиперплазия), так и злокачественного (тимомы) характера. Особенно часто трудности возникают при дифференциальной диагностике гиперплазии вилочковой железы и лимфоидной тимомы вследствие значительной схожести их цитограмм, основным компонентом которых являются лимфоидные клетки. Известно, что морфологически гиперплазия вилочковой железы (тимомегалия) характеризуется увеличением объема и массы тимуса, превышающим предельные возрастные показатели, при сохранении нормальной гистоархитектоники органа [3]. В связи с этим особое значение имеет всестороннее изучение структуры вилочковой железы в норме, поскольку цитологическая картина при гиперплазии вилочковой железы существенно не отличается от цитограммы тимуса в норме.

Данные о гистологическом строении вилочковой железы в норме и при лимфоидной тимоме подробно изложены в отечественной и зарубежной литературе [1–3, 7–9], но при этом цитологические признаки их клеточных элементов приводятся лишь в отдельных публикациях и только на описательном уровне [4, 5]. Вместе с тем, разработка объективных цитоморфологических критериев способствует уточнению степени пролиферации и анаплазии клеток, что позволяет установить правильный диагноз.

Цель исследования — выявить цитоморфологические особенности и морфометрические критерии опухолевых клеток лимфоидных тимом и лимфоидных элементов вилочковой железы в норме.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены мазки, соскобы и отпечатки с поверхности среза 6 неизменных вилочковых желез новорож-

денных, которые умерли от неонкологических заболеваний. Забор материала производили в патологоанатомическом отделении Украинской специализированной детской больницы «Охматдет» МЗ Украины. Исследовали также материал трансторакальных пункций 7 больных в возрасте от 8 до 18 лет с лимфоидной тимомой, верифицированной с помощью гистологического метода. Нозологическую форму тимомы определяли с учетом общепринятых гистологических классификаций [2, 7, 9]. Цитоморфологические признаки клеток выявляли в препаратах, окрашенных по Паппенгейму, а также гематоксилином и эозином, с помощью световой микроскопии при $\times 120$, $\times 600$, $\times 1350$. Морфометрические исследования были выполнены на цитоанализаторе «Интеграл-2МТ» в режиме «Маркер». Ввиду выраженного лизиса цитоплазмы клеточных элементов проведены лишь кариометрические исследования с определением показателей площади (S), периметра (P) и коэффициента формы (F) ядра. Для использования результатов исследования в цитологической практике определяли диаметр (D) ядра для сравнения его с известным диаметром эритроцитов. Полученные данные обрабатывали статистически по методу Р.Б. Стрелкова [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопическом исследовании соскобов и отпечатков вилочковой железы цитологические препараты характеризовались большой клеточностью. В цитограммах преобладали лимфоидные элементы ($93,13 \pm 0,64\%$). Среди них определяли мелкие клетки, соответствующие зрелым тимоцитам ($55,80 \pm 4,03\%$), и более крупные, незрелые лимфоидные элементы, по морфологическим признакам сходные с пролимфоцитами ($39,42 \pm 3,95\%$) и лимфобластами ($4,78 \pm 0,56\%$). Цитоплазма в большинстве клеток была лизирована, и лишь в незначительной части клеточных элементов выявлялась в виде скудного базофильного ободка.

Зрелые лимфоциты в цитограммах располагались разрозненно и в виде скопления, имели округлую форму и малые размеры, обычно соответствующие параметрам эритроцита (рис. 1). Ядра характеризовались четким контуром и гиперхромной окраской, в связи с чем структура хроматина в основном не определялась. Реже хроматин выявлялся в виде плотной компактной мелкой зернистости, на фоне которой ядрышки не визуализировались.

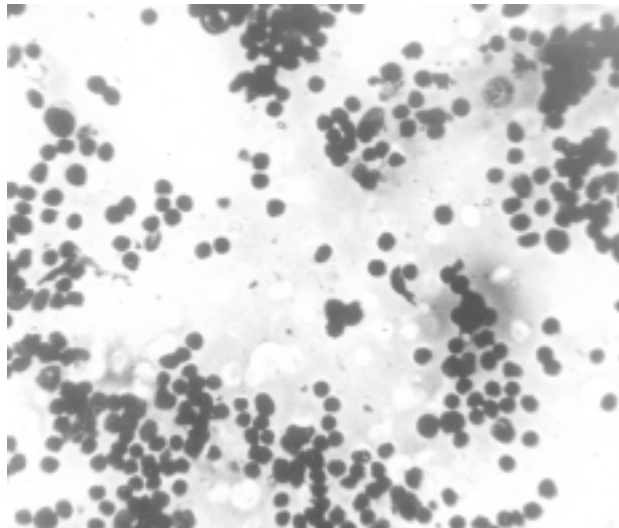


Рис. 1. Соскоб вилочковой железы в норме. Лимфоидные элементы, расположенные отдельно и в скоплениях. Окраска по Паппенгейму, $\times 400$

Пролимфоцитарные элементы характеризовались округлой формой и более светлым окрашиванием ядер с умеренно плотным мелкозернистым, иногда — мелкоглыбчатым хроматином. В отдельных клетках выявлялись 1–2 мелких округлых ядрышка. Располагались пролимфоциты в препаратах также разрозненно и в плотных скоплениях.

Единичные незрелые лимфоидные элементы, по структуре и размерам напоминающие лимфобласты, были более крупных размеров по сравнению с пролимфоцитами. В их ядрах определялась нежная разреженная мелкозернистая структура хроматина и 1–2 небольших округлых ядрышка.

В большинстве препаратов в лимфоидных элементах выявлялись признаки дистрофических изменений. Обращал на себя внимание характер этих изменений: ядра были несколько увеличены, структура хроматина гомогенная или глыбчатая с участками просветлений, контур ядра неровный, выглядел зазубренным, поэтому создавалось впечатление об атипичии ядер (рис. 2). Изредка отмечалась фрагментация ядер.

Кроме лимфоидных элементов в цитограммах вилочковой железы в норме определялись эпителиальные клетки ($5,83 \pm 1,32\%$) и в небольшом количестве — фоновые компоненты ($1,05 \pm 0,81\%$) в виде отдельно расположенных и единичных мелких групп клеток соединительной ткани, эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов, гистиоцитарных и макрофагальных элементов.

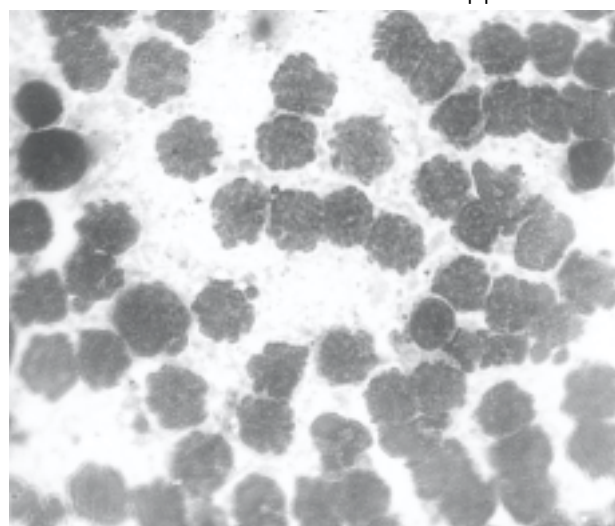


Рис. 2. Соскоб вилочковой железы в норме. Лимфоидные клетки вилочковой железы с дистрофическими изменениями. Окраска по Паппенгейму, $\times 1000$

При изучении цитоморфологических признаков лимфоидных тимом выявлено различное содержание клеток — от единичных до множественных в каждом поле зрения. Основными клеточными элементами являлись лимфоидные ($97,13 \pm 0,89\%$). Кроме того, встречались отдельные эпителиальные клетки ($1,84 \pm 0,42\%$) и фоновые компоненты — единичные сегментоядерные лейкоциты, соединительнотканнные и гистиоцитарные элементы ($1,03 \pm 0,50\%$).

По цитологическим признакам среди лимфоидных элементов определялись клетки разной степени зрелости — от мелких зрелых до крупных незрелых. В препаратах они располагались разрозненно и в плотных скоплениях (рис. 3). Выявлено различное соотношение между ними, но в большинстве случаев преобладали незрелые лимфоидные элементы. В основном лимфоидные клетки были с дистрофическими изменениями. Цитоплазма часто отсутствовала, однако в отдельных клетках она имела небольшие базофильные отростки, иногда — в виде



Рис. 3. Трансторакальный пунктат лимфоидной тимомы. Лимфоидные клетки, расположенные отдельно и в скоплениях. Окраска по Паппенгейму, $\times 200$

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

«ушек», и в небольшом количестве отделенные от цитоплазмы сферические структуры — лептоны.

В мелких лимфоцитах, соответствующих зрелым тимоцитам ($31,41 \pm 4,31\%$), ядра имели округлую форму, неровный контур, гиперхромную окраску; структура хроматина в основном не определялась, лишь в некоторых клетках хроматин выявлялся в виде мелкой равномерной компактной зернистости. Изредка встречались клетки неправильной удлиненной формы с вытянутым хвостом отростчатой цитоплазмы. Незрелые лимфоидные элементы по размерам и форме были сходны с пролимфоцитами ($65,46 \pm 4,64\%$) и лимфобластами ($3,13 \pm 0,62\%$). Опухолевые клетки в основном имели округлые ядра с равномерной мелкозернистой или мелкоглыбчатой, но менее плотной, чем у зрелого лимфоцита, структурой хроматина (рис. 4). В части клеток наблюдалась деформация формы ядер — от слегка вытянутой до неправильной с неровным контуром и небольшими выпячиваниями. Крупные ядра отличались более светлым прокрашиванием и разреженным расположением зерен хроматина. В некоторых незрелых лимфоидных клетках отмечались 1–3 мелких округлых голубых ядрышка.

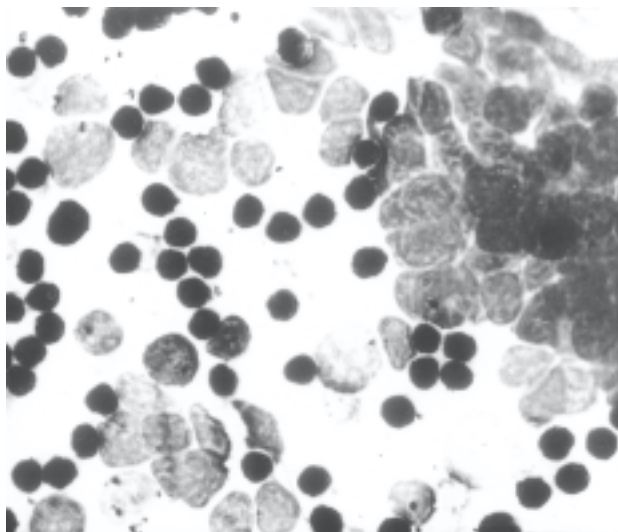


Рис. 4. Трансторакальный пунктат лимфоидной тимомы. Скопления опухолевых клеток с дистрофическими изменениями и зрелые лимфоциты. Окраска по Паппенгейму, $\times 1000$

Морфометрически исследовано 800 ядер лимфоидных элементов вилочковой железы в норме, в том числе 400 ядер зрелых лимфоцитов и 400 — пролимфоцитов, а также 700 ядер незрелых лимфоидных клеток лимфоидной тимомы, по структуре соответствующих пролимфоцитам.

Размеры зрелых лимфоцитов были наименьшими среди исследуемых групп клеток. Площадь их ядер колебалась от 12 до 36 мкм^2 , но большинство показателей находилось в интервале от 12 до 28 мкм^2 ($95,50 \pm 5,04\%$). При этом средняя величина (М) площади ядер составила $20,73 \pm 0,31 \text{ мкм}^2$. Размер периметра ядер варьировал от 13,4 до 22,4 мкм, в большинстве случаев — в диапазоне до 19 мкм ($88,50 \pm 8,96\%$), в среднем —

$16,95 \pm 0,12 \text{ мкм}$. Коэффициент формы ядра также был различным — от 1,04 до 1,24, М составила $1,12 \pm 0,004$ относительные единицы (отн.ед.). Средний диаметр ядер исследованных клеток — $5,13 \pm 0,04 \text{ мкм}$, основная амплитуда колебаний — от 4,1 до 6,0 мкм.

Параметры пролимфоцитов вилочковой железы в норме по сравнению с таковыми зрелых лимфоцитов были более высокими. Так, площадь ядра составляла от 29 до 50 мкм^2 ($91,00 \pm 2,52\%$), М — $34,95 \pm 0,37 \text{ мкм}^2$ (таблица). Периметр ядер колебался от 19,1 до 25,3 мкм ($93,75 \pm 1,96\%$), составляя в среднем $22,05 \pm 0,12 \text{ мкм}$; коэффициент формы ядра — от 1,05 до 1,26, в среднем — $1,12 \pm 0,003$ отн.ед. Диаметр ядра при этом увеличивался в большинстве случаев с 6,1 до 8,0 мкм, М составила $6,67 \pm 0,04 \text{ мкм}$.

Таблица
Средние кариометрические показатели лимфоидных клеток вилочковой железы в норме и при лимфоидной тимоме

Клеточные элементы	Диаметр ядра, мкм	Площадь ядра, мкм^2	Периметр ядра, мкм	Коэффициент формы ядра, отн.ед.
Пролимфоциты вилочковой железы в норме (n = 400)	$6,67 \pm 0,04^*$ (5,53–8,06)	$34,95 \pm 0,37^*$ (24–51)	$22,05 \pm 0,12^*$ (18,4–27,3)	$1,12 \pm 0,003$ (1,05–1,26)
Незрелые лимфоидные клетки при лимфоидной тимоме (n = 700)	$8,46 \pm 0,04$ (6,77–10,34)	$56,33 \pm 0,56$ (36–84)	$28,14 \pm 0,14$ (22,2–33,8)	$1,13 \pm 0,003$ (1,05–1,31)

* Статистически достоверные различия.

При сравнении средних морфометрических показателей площади, периметра и диаметра ядер зрелых лимфоцитов и пролимфоцитов вилочковой железы в норме выявлены статистически достоверные различия, причем наибольшие значения определялись при изучении площади ядер. Так, средние показатели площади ядер пролимфоцитов превышали таковые ядер зрелых лимфоцитов в 1,7 раза, периметра ядер — в 1,3 раза, диаметра ядра — в 1,3 раза.

При проведении кариометрических исследований опухолевых клеток лимфоидной тимомы отмечено, что общие параметры были больше. Площадь ядер незрелых лимфоидных клеток имела более широкий диапазон колебаний показателей — от 36 до 84 мкм^2 , при этом $97,40 \pm 1,95\%$ ядер имели площадь от 39 до 79 мкм^2 . М площади ядра составила $56,33 \pm 0,56 \text{ мкм}^2$. Периметр ядер варьировал от 22,3 до 31,6 мкм ($93,40 \pm 2,25\%$) при М, равной $28,14 \pm 0,14 \text{ мкм}$; коэффициент формы ядра — от 1,05 до 1,31 отн.ед., М — $1,13 \pm 0,003$ отн.ед.; диаметр ядер опухолевых клеток лимфоидной тимомы — от 7,1 до 10,0 мкм при М, равной $8,46 \pm 0,04 \text{ мкм}$.

Сравнивая средние значения параметров ядер незрелого компонента лимфоидной тимомы и пролимфоцитов вилочковой железы в норме, можно отметить, что в среднем площадь ядер опухолевых клеток при лимфоидной тимоме превышает соответствующий показатель в норме в 1,6 раза, периметр ядер — в 1,3 раза, диаметр ядер — в 1,3 раза. При этом полученные параметры различались не только по средним величинам, но и по диапазону колебаний.

ВЫВОДЫ

1. Цитоморфологические признаки лимфоидной тимомы и вилочковой железы в норме имеют ряд сходных черт и характеризуются в основном наличием лимфоидных клеток, расположенных разрозненно и в плотных скоплениях, и отдельных эпителиальных клеток. Тимома отличается превалированием незрелых более крупных лимфоидных полиморфных клеток и наличием лептонов.

2. При морфометрическом исследовании выявлено, что размеры незрелых лимфоидных клеток тимуса в норме — пролимфоцитов ($S = 34,95 \pm 0,37 \text{ мкм}^2$, $P = 22,05 \pm 0,12 \text{ мкм}$, $D = 6,67 \pm 0,04 \text{ мкм}$) — достоверно меньше опухолевых клеток лимфоидной тимомы ($S = 56,33 \pm 0,56 \text{ мкм}^2$, $P = 28,14 \pm 0,14 \text{ мкм}$, $D = 8,46 \pm 0,04 \text{ мкм}$), что обусловлено процессами анаплазии и может служить объективным дифференциально-диагностическим показателем.

3. Морфометрические параметры ядер опухолевых клеток лимфоидной тимомы в комплексе с цитоморфологическими признаками могут быть использованы в качестве критериев при пункционной цитологической диагностике лимфоидных тимом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев А.К. Гистопатология вилочковой железы человека. Ленинград: Медицина, 1973. 128 с.
2. Галил-оглы ГА, Саркисов ДС. Опухоли вилочковой железы. В: Патологоанатомическая диагностика опухолей человека (под ред Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова), 2-е изд. Москва: Медицина, 1993. 372–405.
3. Ивановская ТЕ, Зайратьянц ОВ, Леонова ЛВ и др. Патология тимуса у детей. Санкт-Петербург: Сотис, 1996. 272 с.
4. Мельник АН. Цитоморфологическая диагностика опухолей. Киев: Здоров'я, 1983. 240 с.

5. Никитина НИ, Агамова КА, Климанова ЗФ. Опухоли средостения. В: Руководство по цитологической диагностике опухолей человека (под ред А.С. Петровой, М.П. Птохова). Москва: Медицина, 1976. 19–26.

6. Стрелков РБ. Статистические таблицы для экспресс-обработки экспериментального и клинического материала. Обнинск, 1980. 17 с.

7. Харченко ВП, Саркисов ДС, Ветшев ПС и др. Болезни вилочковой железы. Москва: Триада Х, 1998. 284 с.

8. Ярилин АА, Пинчук ВГ, Гриневич ЮА. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. Киев: Наук думка, 1991. 248 с.

9. Rosai J, Levine GD. Tumors of the thymus. Atlas of tumor pathology. Washington, 1987. 228 p.

CYTOLOGICAL AND MORPHOLOGIC PECULIARITIES OF LYMPHOID CELLS OF THE THYMUS IN NORMAL CONDITION AND IN LYMPHOID THYMOMA

L.S. Bolgova, O.I. Alekseenko, T.N. Tuganova

Summary. *Cytological and morphometric peculiarities of lymphoid cells of the thymus were studied in 6 normal newborns and 7 patients with lymphoid thymoma. It is established that immature lymphoid cells with signs of polymorphism dominate in lymphoid thymoma. Karyometric indices of tumor cells of lymphoid thymoma and immature normal lymphoid cells of the thymus are presented.*

Key Words: thymus, lymphoid thymoma, lymphoid cells, cytomorphology, morphometry.

Адрес для переписки:

Болгова Л.С.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины,
лаборатория цитологии