

КЛИНИКА ЛЕГОЧНОЙ ХИРУРГИИ (руководитель-профессор
М.Л.ШУЛУТКО), СВЕРДЛОВСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОГО
ИНСТИТУТА ТУБЕРКУЛЕЗА МЗ РСФСР (директор-профессор
А.В.БЕДРИН).

Р.В.БЛИНОВА

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РАКА ЛЕГКОГО

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ: .
доктор медицинских наук,
профессор М.Л.ШУЛУТКО,
доктор медицинских наук,
профессор М.Г.ВИННЕР.

О Г Л А В Л Е Н И Е

	стр.
В В Е Д Е Н И Е.....	4
<u>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</u>	7
Очерк развития цитологической диагности- ки рака легкого.....	7
Методики цитологической диагностики ра- ка легкого.....	II
Цитологическое исследование мокроты..	II
Цитологическое исследование промывных вод бронхов и бронхиального секрета..	29
Цитологическое исследование материала, полученного при катетеризации перифе- рических бронхов.....	35
Цитологическое исследование пунктата легкого.....	42
<u>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ...</u>	51
Данные об исследованных больных.....	51
Периферический рак легкого.....	52
Туберкулез легких.....	66
Хроническая неспецифическая пневмония, имеющая шаровидную форму.....	70
Доброкачественные внебронхиальные опу- холи.....	71
Методы получения материала для цитологи- ческого исследования и техника исследования	72
Методика цитологического исследования мокроты.....	73
Методика цитологического исследования промывных вод бронхов.....	78

Методика цитологического исследования материала, полученного при катетеризационной биопсии.....	82
Методика цитологического исследования материала, полученного при трансторакальной пункции легкого.....	85

ГЛАВА III. ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РАКА И ДРУГИХ "ШАРОВИДНЫХ" ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ (результаты собственных исследований)

Результаты цитологических исследований при периферическом раке легкого.....	90
Результаты цитологических исследований при туберкулезе легких.....	116
Результаты цитологических исследований при хронической неспецифической пневмонии, имеющей шаровидную форму.....	130
Результаты цитологических исследований при доброкачественных внебронхиальных опухолях.....	138

ГЛАВА IV. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ПОЛУЧЕНИЯ МАТЕРИАЛА ДЛЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ РАКЕ ЛЕГКОГО.....

Цитологическое исследование мокроты.....	144
Цитологическое исследование промывных вод бронхов и бронхиального секрета.....	153
Цитологическое исследование материала катетеризационной биопсии.....	160
Цитологическое исследование материала, полученного при пункции легкого.....	173
Сравнительная оценка эффективности различных методик получения материала для цитологического исследования при периферическом раке легкого.....	184

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	189
ВЫВОДЫ.....	200
ЛИТЕРАТУРА.....	203

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие в диагностике периферического рака и других "шаровидных" образований легких произошли значительные изменения. Заключаются они, прежде всего в том, что общий диагноз рака перестал удовлетворять возросшие требования хирургов и онкологов, убедительно показавших прогностическое значение его гистологического строения (*Mc Donald* с соавт., 1951; *Kirklin* с соавт., 1955; А.П.Колесов и Б.В.Красногоров, 1956; Ф.Г.Углов, 1958; А.Н.Новиков с соавт., 1966; А.И.Пирогов и А.М.Липатов, 1967; Б.Е.Петерсон, 1971). Необходимость цитологического подтверждения диагноза диктовалась еще и тем обстоятельством, что в известном числе случаев, даже после самого квалифицированного рентгенологического исследования, оставались сомнения в достоверности диагноза периферического рака, особенно периферического рака небольших размеров (до 1,5-2 см в диаметре).

Прогрессу цитологической диагностики периферического рака в значительной степени способствовало широкое внедрение в практику ряда лечебных учреждений методов катетеризационной (*Friedel*, 1961; В.А.Климанский с соавт., 1967; Ф.А.Астраханцев и Т.И.Нечаева, 1967) и трансторакальной пункционной биопсий (Н.А.Шмелев, 1948; *Haußer*, 1965; *Dahlgren* и *Nordenström*, 1966). С 1966 года эти методы применяются и в клинике легочной хирургии Свердловского научно-исследовательского института туберкулеза (руководитель- профессор М.Л.Шулутко),

где и выполнялась настоящая работа.

Естественно, что перед сотрудниками клиники стояла задача уточнения разрешающей способности различных методов получения материала для цитологической и гистологической верификации так называемых шаровидных образований легких, в частности, периферического рака. Этим вопросам были посвящены работы А.С.Тарасова и В.Я.Вубермана о методике катетеризационной биопсии (1968, 1969); В.И.Коробова и В.М.Карташова о трансторакальной пункции легкого (1969, 1970, 1971) и другие.

Одновременно углубленно изучались ставшие традиционными методы эксфолиативной цитологии в диагностике периферического рака и других "шаровидных" образований легких.

По мере накопления опыта, возникла необходимость обобщить полученные данные и попытаться разрешить следующие основные вопросы:

- 1) определить разрешающую возможность комплексного цитологического исследования в диагностике периферического рака легкого и при его отличительном распознавании от некоторых ограниченных форм туберкулеза, от внебронхиальных доброкачественных опухолей и шаровидных фокусов хронической пневмонии;
- 2) уточнить разрешающие возможности каждой из методик комплексного цитологического исследования в диагностике периферического рака легкого;
- 3) определить последовательность применения этих методик в зависимости от размеров и локализации опухолевого узла.

Для решения перечисленных задач были изучены истории болезни 260 пациентов с "шаровидными" образованиями легких, диагноз у которых был подтвержден гистологически (156 из них с доказанным периферическим раком).

Ввиду того, что сама методика биоптических методов исследования катетеризационной и трансторакальной пункционной биопсий разрабатывалась нашими товарищами по клинике, мы сочли возможным в диссертации подробно эту методику не описывать, а указать лишь на основные моменты.

В IV главе для более рельефного определения достоинств и удельной значимости каждой из методик получения материала для исследования мы прибегли к повторениям в табличном материале, так как без этого нельзя было получить убедительных цифровых данных.

Достоверность основных выводов работы проверена методом вариационной статистики.

В своей работе мы постоянно чувствовали помощь сотрудников клиники легочной хирургии, патолого-анатомического отделения (руководитель — доктор медицинских наук Т.И.Казак) института туберкулеза и кафедры рентгенологии СГМИ (зав. — профессор М.Г.Виннер). Всем им приношу свою искреннюю и глубокую благодарность.

Г Л А В А I

О Б З О Р Л И Т Е Р А Т У Р Ы

Очерк развития цитологической диагностики рака легкого

В развитии метода цитологической диагностики злокачественных новообразований можно условно выделить три основных этапа.

Для первого характерно накопление морфологических данных о микроскопической картине секретов и пунктатов органов при различных заболеваниях. Указания на обнаружение в препаратах элементов злокачественных новообразований в литературе были единичными.

При заболеваниях органов дыхания большое внимание уделялось изучению мокроты. *Walshe* (1846) одним из первых сообщил о микроскопической картине респираторных секретов, содержащих опухолевую ткань. Более тщательно и детально мокрота изучена А.Любимовым, который в своей диссертации "К учению о мокроте" (1870) описал различные виды мокроты, способн ее исследования, дал детальную характеристику микроскопической картины клеточных элементов при различных заболеваниях дыхательных путей, в том числе, при новообразованиях. Основные положения диссертации А.Любимова легли в основу работ дальнейших исследователей.

В 1887, 1897 годах *Hampeln* сообщил о клетках, найденных в мокроте больного раком легкого, сходных с клетками, полученными из опухоли при вскрытии. Он описал морфологические признаки клеток опухоли: полиморфизм, полигональность, различную величину клеток, резкие очертания ядер и ядрышек, наличие гигантских клеток. Им была дана сравнительная характеристика клеточных элементов

различных видов эпителия, встречаемых в мокроте. В 1919 году *Hampeln* опубликовал результаты цитологических исследований у 25 больных раком легкого. У 13 из этих больных он обнаружил в мокроте опухолевые клетки.

В изучении морфологических особенностей клеток опухоли несомненную роль сыграли предложенные Г.Н.Габричевским (1891) методика окраски препаратов мокроты и методика исследования в срезах, обработанных по гистологическим правилам.

В 1901 году было издано первое "Руководство к клинической микроскопии" В.Е.Предтеченского, в котором исследованию мокроты отведен большой раздел. Автор отметил возможность нахождения частиц опухоли в мокроте, по которым удавалось, в ряде случаев, определить характер новообразования.

Одновременно с диагностической целью стала применяться пункция легких. Впервые ее произвел П.А.Яппа в 1892 году. При микроскопическом исследовании пунктата ему удалось обнаружить элементы злокачественной опухоли. Впоследствии диагноз был подтвержден аутопсией. Несмотря на эффективность метода, диагностическая пункция легкого не применялась длительное время. Основным методом оставалось цитологическое исследование мокроты.

Следующий этап в развитии цитологической диагностики характеризуется накоплением опыта и синтезом полученных данных, который выразился в создании методики цитологического исследования и внедрении ее в практику. Наиболее фундаментальными по этому вопросу были работы С.Л.Эрлиха (1926, 1929), который разработал и предложил методику послойного макроскопического изучения материала с отбором подозрительных частиц и дальнейшим

их просмотром под микроскопом. На основании обнаруженных элементов он делал заключение о наличии опухоли. С.Л.Эрлих создал в Харькове Институт лабораторной диагностики, где готовили квалифицированных врачей-лаборантов в области цитологической диагностики злокачественных новообразований. В дальнейшем методика макро-микроскопического изучения препаратов была применена и широко внедрена в практику А.Я.Альтгаузенем (1933, 1938, 1947, 1948, 1956, 1957).

Следует отметить, что за рубежом на этом этапе метод цитологических исследований не получил признания и распространения. В работах того времени попрежнему звучало пессимистическое отношение к возможностям цитодиагностики. Так, *Haehelin* (1942) сообщает о 115 больных раком легкого, в мокроте которых опухолевые клетки были обнаружены лишь в одном случае. *Craver* (1940) имел только два положительных результата в 175 случаях рака легких. *Diamond* (1941) не применял для клинического анализа первичного рака легкого исследование мокроты, так как считал, что этот метод ценен только в руках специально подготовленного опытного патологоанатома.

Третий этап в развитии цитодиагностики характеризуется повышенным интересом к цитологическим исследованиям вообще и при заболеваниях легких в частности. Его начало можно связать с именем американского ученого *Papanicolaou*, который в 1943 году издал атлас клеточных элементов вагинального секрета, описал метод фиксации и окраски цитологических препаратов, а также представил критерии оценки злокачественности клеток. Опыт применения эксфолиативной цитологии для диагностики зло-

качественных новообразований различной локализации был обобщен *Papanicolaou* в "*Atlas of exfoliative Cytology*" (1954). Указанные работы послужили стимулом для распространения и внедрения цитологического метода в практику лечебных учреждений во всем мире. Уже в 1944 году появилась работа *Wandall* "*A study of neoplastic cells in sputum as a contribution to the diagnosis*". В ней автор обобщил результаты цитологического исследования мокроты у 100 больных раком легкого; заболевание было распознано у 84 больных. *Fischer*, который вначале не признавал цитодиагностики, в 1957 пишет, что "исследование мокроты на раковые клетки очень важно с точки зрения диагностики, так как раковые клетки выпадают и оказываются в мокроте".

В последующие годы число публикаций, посвященных значению цитологического метода и частным вопросам цитодиагностики рака легкого, возрастает. Появляются работы *Herbut* и *Clerf* (1946), *Woolner* с соавт. (1949, 1950), *Mc Donald* с соавт. (1951, 1955), Е.А. Воинова (1952, 1956), И.С. Мечевой (1952, 1956), Л.К. Куницы (1952, 1954, 1957, 1960), *Urniker* (1952, 1957, 1960), Н.Н. Шиллер-Волковой (1953, 1958, 1959), В.И. Иванова (1960), *Friedel* (1961, 1964), *Dahlgren* с соавт. (1966) и другие. Все авторы положительно оценили роль данного метода, однако сведения об его эффективности различны, что можно объяснить использованием различных методик получения материала для цитологического исследования. В связи с этим, дальнейшее изложение сведений литературы, видимо, целесообразно дать отдельно для каждой методики исследования.

Методики цитологической диагностики рака легкого.

Цитологическое исследование мокроты.

Появление раковых клеток в мокроте обусловлено слущиванием поверхностного слоя клеток во время циркуляции воздуха в просвете пораженного бронха и ранним изъязвлением, распадом злокачественной опухоли. Клетки опухоли, попадающие в мокроту, сохраняют особенности раковых клеток, видимых в гистологических срезах тканей (А.Г.Баранова, 1951, 1956).

О с н о в н ы е м е т о д и к и и з у ч е н и я
п р е п а р а т о в м о к р о т ы.

Еще в конце прошлого столетия были предложены различные методики обработки и исследования мокроты для обнаружения в ней клеток рака, которые применяются до настоящего времени. Их три:

1) методика гистологических срезов из уплотненной мокроты, 2) методика нативных препаратов, 3) методика окрашенных мазков.

Основоположником изучения мокроты в гистологических срезах, когда мокрота обрабатывается как кусочки тканей, является, как мы уже писали, Г.Н.Габричевский (1891). Используя эту методику, Ф.А.Истомина сообщила в 1941 году о 100%-ной диагностике рака легкого. Столь высокий процент положительной диагностики обратил на себя внимание ряда исследователей, однако никто из них не повторил результатов Ф.А.Истоминой. Так, А.Я.Альтгаузен и Г.И.Беркман (1956), пользуясь этой методикой, сообщают лишь о 37,5%, В.Н.Зубцовский (1957) - о 45%, *Spray* (1964) и *Обарапальска* (1968, 1969) - о 64% положительных результатов. Такую значительную

разницу в эффективности методики возможно объяснить неоднородностью контингентов обследованных больных. Ф.А.Истомина изучала мокроту у больных с запущенными, распространенными формами рака легкого.

Все авторы, изучавшие гистологические срезы из уплотненной мокроты, отметили трудность и длительность самого исследования, а также необходимость специальных технических условий. Это немало способствовало тому, что методика не получила широкого распространения и была оставлена теми, кто ее применял.

Исследование нативных препаратов имеет наиболее длинную историю. В 1870 году А.Любимов описал схему изучения мокроты, а С.Л.Эрлих и А.Я.Альтгаузен детально разработали и внедрили в практику макро-микроскопическую обработку материала и методику исследования в нативном виде. Однако описанная А.Я.Альтгаузенем и Г.И.Беркман (1956) 100%-ная диагностика рака легкого этим путем не была повторена другими авторами. Ф.А.Истомина (1955) указывает на 72% положительных результатов, В.Н.Зубцовский (1957) - на 62, Л.К.Куница (1958) - на 59,4, К.А.Агамова и С.В.Лейчик (1960) - на 72,6%. Частично такие расхождения можно объяснить приверженностью исследователей к другим методикам исследования. В то же время эти авторы отметили ряд достоинств методики нативных препаратов - простоту выполнения, возможность приготовления большого количества мазков для микроскопического изучения и определения всех клеточных и других тканевых элементов мокроты. По мнению Т.В.Хитрово-Горевой (1956), А.Я.Альтгаузена (1962) наличие в мокроте

эластических волокон, кристаллов холестерина, жирнозернистых клеток, которые определяются только в нативных препаратах, должно настораживать исследователей в отношении рака легкого. Г.И.Беркман (1948,1956) считает присутствие указанных элементов косвенными, а атипические клетки- прямыми признаками злокачественной опухоли.

Несмотря на перечисленные достоинства, трудность визуального изучения неокрашенных мазков заставила исследователей искать новые методики, которые позволили бы более детально изучать структурные особенности клеток. Так появились фазово-контрастный и люминесцентный методы изучения цитологических препаратов.

Одним из преимуществ фазовоконтрастной микроскопии *Albertini* (1946), *Contier* и *Hertzog* (1956), *Mamrel* (1957) В.Е.Черникова (1959,1960), К.А.Агамова и С.В.Лейчик (1960), *Morawetz* (1966,1967), *Šimeček* (1967) считают возможность наблюдения тонкой структуры живой клетки в неокрашенном нативном состоянии, простоту и быстроту способа. Изучая возможности фазовоконтрастного микроскопирования мокроты у 84 больных раком легкого, К.А.Агамова и С.В.Лейчик отметили преимущества этого метода перед обычным микроскопированием нативных препаратов. Так, в фазовоконтрастном изображении клетки рака были обнаружены в 86,8% случаев (при обычной микроскопии в 72,6%), однако этот процент был ниже, чем при микроскопии окрашенных мазков (90,4%). Одновременно авторы отметили трудности в интерпретации элементов опухоли при помощи фазового контраста, когда резко выражены признаки дегенерации клеток в виде вакуолизации ядра и цитоплазмы. Этим методом трудно определить клетки

мелкоклеточного рака, которые становятся похожими на лимфоциты. Трудности интерпретации при дегенерации клеток отмечает в своей работе и *Fleischer* (1955); *Siering* и *Aderhold* (1956) сообщают о большом проценте сомнительных (13) и ложноположительных (6) ответов.

Применение люминесцентной микроскопии в цитологической диагностике рака легкого основано на способности клеток злокачественных опухолей при попадании на них коротковолнового луча давать свечение. Это вторичная люминесценция, так как появляется она после добавления специальных красок-флюорохромов. В качестве флюорохрома чаще применяется акридин оранжевый в разведении 1:10000 и 1:20000. Клетки раковой опухоли имеют высокое содержание рибонуклеиновой кислоты в цитоплазме и дают оранжево-красное свечение. В отличие от них неопухолевые эпителиальные клетки дают зеленую люминесценцию (*Н.Н.Шиллер-Волкова* и *Т.П.Соломатина*, 1967). Особенность свечения клеток рака важна при исследовании кровянистых объектов, а также в случаях, когда клетки опухоли имеются в незначительном количестве и люминесценция облегчает их выявление (*Bertalanffy* с соавт., 1960, 1962; *В.Е.Черникова*, 1960; *Carelli* с соавт., 1961; *Grubb* и *Crabbe*, 1961; *Н.А.Быкова*, 1963; *Bährsch* и *Zimmer*, 1965). Эта особенность позволяет использовать метод при профилактических осмотрах для ориентировочного отбора препаратов с положительным или сомнительным свечением клеток. Поэтому неслучайно он нашел прежде всего применение в гинекологической практике при массовых профилактических осмотрах, как надежный метод отбора женщин, нуждающихся в тщательном клиническом обследовании (*Bertalanffy* с соавт., 1956, *Liu*, 1959). Однако *Umiker* с соавт. (1959),

Н.А.Быкова (1963), *Simcsék* (1965), Н.Н.Шиллер-Волкова (1967) отмечают, что в 35-51% случаев характер люминесценции бывает сомнительным. По мнению В.Е.Черниковой (1959) сомнительное свечение чаще дают плоскоклеточная и полиморфно-клеточная формы рака легкого.

Liu (1959), *Wied* и *Mengano* (1962), сравнивая метод люминесцентной микроскопии с методом окрашенных препаратов по *Papanicolaou*, пришли к заключению, что первый менее точен и на него нельзя положиться как на точное диагностическое исследование; поэтому в цитологической диагностике рака только одним этим методом пользоваться не следует.

Urniker с соавт. (1959), *Gysin* (1965) сообщили о сочетании применении люминесцентной микроскопии и окрашивания препаратов в повседневной эксфолиативной цитологии. После того, как препарат просматривали в люминесцентном микроскопе, покровное стекло снимали и мазок повторно окрашивали по *Papanicolaou* или Паппенгейму. Флюорохром акридин оранжевый не мешает этим окраскам (Н.А.Быкова, 1963). Поэтому Н.А.Быкова, С.И.Стуконене (1965), *Bähnsch* и *Zimmer* (1965), *Gysin* (1965), Н.Н.Шиллер-Волкова (1967) предложили использовать комбинацию метода люминесцентной микроскопии и метода окрашенных препаратов. Это давало возможность, используя преимущества первой методики, изучить детально морфологическую характеристику выявленных клеток с ярким или сомнительным свечением.

Другим очень значительным недостатком люминесцентной микроскопии является невозможность длительного сохранения мазков; этим они повторяют недостаток всех нативных препаратов.

Окрашивание позволяет иметь постоянно сохраняемые мазки и документировать заключения цитолога.

Помимо окраски цитологических препаратов гематологически-
Wrigley елями, которую ввел Г.Н.Габричевский, *Dudgeon* и
Wrigley в 1935 году предложили окрашивать мазки гематокси-
лином и эозином и сообщили о диагностировании рака легкого ци-
тологическим методом в 68% случаев.

Большое распространение, особенно за рубежом, получил
метод полихромной окраски цитологических препаратов по *Papanicolaou* (*Woolner* с соавт., 1949; *Farber* с соавт., 1950;
Umiker, 1952, 1957, 1960; *Hjelt*, 1954, 1958; *Leilon* с соавт.,
1961; *Mavrommatis* с соавт., 1961, 1963, 1965; *Nasiell*, 1965;
Main и *Engel*, 1965; *Lenz*, 1966). Заключается он в том, что
мокроту собирают в сосуд с 70⁰ спиртом, затем готовят мазки.
Особенность окраски состоит в том, что применяются крепкие
алкогольные растворы нескольких цитоплазматических красителей,
а для окраски ядер используется гематоксилин. Методика имеет
следующие преимущества (*Barysz*, 1960; Л.К.Куница, 1968):

хорошее прокрашивание всех клеточных элементов, распо-
ложенных в тяжах слизи, благодаря уплотняющему дейст-
вию спиртовых растворов красок;

хорошее прокрашивание деталей элементов, расположенных
в группах;

четкое, контрастное выявление ацидо- и базофилии цито-
плазмы;

отчетливое выявление особенностей структуры ядра клеток;

слабое окрашивание эритроцитов и микробной флоры.

Л.К.Куница (1952) внесла ряд изменений в методику

Papanicolaou, заменив дорогостоящие и дефицитные краски простыми. Вместо светлой зеленой краски (смесь ЕА) она предложила бриллиантовую зелень. Однако сложная техника и длительность окраски (один препарат окрашивается в течение 40 минут) препятствовали распространению этой методики в практических учреждениях.

В отечественной литературе больше сообщается о применении методики окраски гематологическими красителями или гематоксилин-эозином. Так, тщательно очищая комочки и клочки из мокроты и делая тонкие мазки, В.Н.Зубцовский (1957, 1965), применял окраску по Паппенгейму и получил 85% положительных находок при раке легкого, С.И.Ярчевская (1962) - 88,4%. Гематологическими красителями пользовались Т.В.Хитрово-Горева (1949, 1956), А.В.Карибская (1952, 1959), Е.А.Колядицкая (1957), Бумбэческу с соавт. (1962). По мнению Т.И.Нечаевой (1966) эта окраска цитологических препаратов обеспечивает четкое полихроматическое прокрашивание клеток, позволяет хорошо изучить структуру цитоплазмы и ядра, особенности строения хроматина, ядрышек и занимает мало времени.

Foot (1952), *Suers* (1953), *Mc Donald* (1955), Н.Н.Шиллер-Волкова (1958), *Williams* (1961) применяли для окраски мазков гематоксилин-эозин. Рак легкого при этой методике был диагностирован в 76- 87,6%. По данным *Watson* с соавт. (1949), Н.Н.Шиллер-Волковой (1953), *Link* и *Pellnitz* (1956) хорошо прокрашиваются клетки опухоли в тяжах слизи и комплексах.

В настоящее время большинство авторов пришли к выводу о необходимости сочетать в цитологической диагностике рака легкого

методики изучения препаратов в нативном и окрашенном виде, так как они дополняют друг друга. Применение нативных препаратов позволяет выявить эластические волокна, кристаллы холестерина, жирнозернистые клетки, а также выбрать препараты с клеточными элементами, подозрительными на злокачественные. Последующая окраска этих мазков дает возможность изучить все особенности структуры клетки и ее ядра, что невозможно сделать в нативных препаратах (Т.В.Хитрово-Горева, 1956; А.Я.Альтгаузен и Г.И.Беркман, 1956; В.Н.Зубцовский, 1957; С.И.Ярчевская, 1962; *Zimmer*, 1964; Т.И.Нечаева, 1966; Л.К.Куница, 1968).

С п о с о б ы, п о в ы ш а ю щ и е э ф ф е к т и в -
н о с т ь и с с л е д о в а н и я м о к р о т ы

Следует подчеркнуть, что результаты цитодиагностики рака легкого в 80-95% случаев были получены при многократных анализах мокроты, на необходимость которых указывают *Victor* (1955), *Spijt* с соавт. (1955), Н.Н.Шиллер-Волкова, Б.А.Рудявский (1956), *Meyer* и *Umiker* (1961), С.И.Ярчевская (1962), *Minson* и *Kuper* (1963), *Azarijas* и *Bojanic* (1965), *Mouriquand* с соавт. (1967), Л.К.Куница (1968). *Philps* (1954), *Umiker* (1957) нашли, что при однократном исследовании положительные данные наблюдались в 60-70% случаев, а если делать исследование 5 и более раз, то положительный ответ может быть получен в 100%. *Farber* с соавт. (1948), исследуя мокроту 500 больных раком легкого, при однократном анализе получили в 74% раковые клетки, трехкратном- в 89%, пятикратном- в 96,5% случаев. Несколько меньшие данные приводят *Russell* с соавт. (1963). Исследуя мокроту один-два раза, они диагностировали рак легкого

в 26% случаев и только при микроскопии более десяти препаратов получили 86% положительных результатов.

В 1953 году *Farber* с соавт. попытались заменить трудоемкие многократные анализы и предложили новую методику обработки мокроты для цитологического исследования. Заключалась она в накоплении клеток опухоли путем обработки мокроты трипсином, который обладает слизерастворяющим действием. Затем мокроту центрифугировали, клетки рака концентрировались в осадке, который распределяли на стекла, окрашивали и микроскопировали.

Другой метод механической концентрации клеточных элементов мокроты был описан *Saccotanno* с соавт. (1963, 1965). Мокроту собирали в 50%-ный раствор этилового спирта, содержащего 2% карболовой кислоты, смешивали и центрифугировали. Дальнейшая обработка осадка была такой же, как в предыдущем методе.

Впоследствии для растворения слизи, содержащейся в мокроте, А.В.Журавлев (1964) применил 25%-ный этиловый спирт, подкисленный уксусной кислотой, *Chang* с соавт. (1961, 1962), *Takahashi* и *Urabe* (1963) — трипсин, а *Knudtson* (1963) — гиалуронидазу. *Umiker* и *Sourenne* (1961) для этой цели использовали химотрипсин и не получили улучшения результатов цитодиагностики. Они пришли к выводу, что клетки аденокарциномы и недифференцированного рака при этом разрушаются, трипсин изменяет качество окраски, обесцвечивает и изменяет морфологию клеток. Поэтому в дальнейшем *Umiker* и *Sourenne* (1961) для осаждения слизи и предохранения клеток от разрушения заливали мокроту абсолютным спиртом.

Chang с соавт. (1964) описали качественно новый метод концентрации раковых клеток. Они предложили механическую эмульсацию фиксированной в формалине мокроты с последующей ее фильтрацией через мембрану и с применением уксусно-этилового эфира для растворения мембраны. Таким путем они сконцентрировали на одном стекле столько клеток, сколько при обычных условиях распределилось бы на 25 стеклах.

Следует отметить, что все предложенные методы концентрации опухолевых клеток по своей трудоемкости и эффективности равны многократным исследованиям мокроты, поэтому они не получили признания и распространения. В руководствах по цитологическому исследованию попрежнему указывается на необходимость многократных анализов мокроты и высокий процент диагностики рака легкого при них (Н.Н.Шиллер-Волкова с соавт., 1964; *Zimmer* 1965; Л.К.Куница, 1968; Войке, 1970).

О п р е д е л е н и е г и с т о л о г и ч е с к о г о т и п а р а к а л е г к о г о п р и и с с л е - д о в а н и и м о к р о т ы.

Одновременно с диагностикой исследователи пытались по клеточным элементам опухоли, встречающимся в мокроте, определить и гистологическую разновидность рака.

Л.К.Куница (1957) выделила морфологические особенности, характерные для каждой формы рака легкого, и определила гистологический тип рака при цитологическом исследовании мокроты в 74,8%, *Foot* (1952) - в 80%, *Spjut* с соавт. (1955) - в 79%, *Umiker* (1957) - в 68%, С.И.Ярчевская (1962) - в 77%,

Г.А.Арзуманян с соавт. (1963) - в 82%. Такие результаты определения морфологической разновидности рака легкого по цитологической картине развеяли первоначальные представления *Watson* с соавт. (1949) и *Jackson* с соавт. (1951) о невозможности идентификации типа опухоли по клеткам, встречаемым в мокроте. В то же время С.И.Ярчевская (1962), *Minson* и *Keeper* (1963) отметили трудности в определении мелкоклеточного рака из-за отсутствия полиморфизма и частых явлений распада клеток. По мнению Н.Н.Шиллер-Волковой с соавт. (1964), цитологическая диагностика мелкоклеточного рака при исследовании мокроты требует высокой квалификации цитолога и большого внимания.

Rome и *Olson* (1957) сообщают о неудовлетворительной диагностике железистого рака легкого. Так, плоскоклеточный рак был ими распознан в 83%, недифференцированный - в 63%, а железистый рак легкого только в 50% случаев. Примерно такие же данные получили *Jennings* и *Shaw* (1953), *Koss* с соавт. (1964).

Недостатки цитологического исследования мокроты

Несмотря на высокую эффективность исследования мокроты в определении рака легкого, этот метод имеет ряд существенных недостатков. Некоторые из них оказались частично преодолимыми, а другие явились основанием для поисков новых путей получения материала для цитологического исследования.

Первым недостатком, с которым столкнулись исследователи, следует назвать отсутствие мокроты более чем у половины больных

раком легкого, особенно с периферической локализацией опухоли (*Adams* ,1946; *Reitz* ,1946; Ф.Г.Углов, 1958; В.И.Иванов, 1960; А.П.Доценко, 1964; Р.С.Саркисян с соавт.,1967; М.М.Воропаев и А.А.Адамян,1971).

В 1958-1960 годах появилась серия работ, посвященных применению различных средств в виде аэрозолей, которые способствовали секреции бронхиального содержимого, усиливали эксфолиацию клеток раковой опухоли и, механически раздражая слизистую бронхов, усиливали у больных кашель. Метод был предложен *Bickerman* с соавт. в 1958 году. Он заключался в ингаляции аэрозоля, содержащего 15-20% пропилен-гликоля в 10%-ном растворе хлористого натрия, подогретого до 120°. Применяв аэрозоли такого состава 243 больным, *Fontana* с соавт. (1962, 1965) сообщил, что при центральном раке легкого при исследовании спонтанно выделяемой мокроты были обнаружены элементы злокачественной опухоли в 36%, а при исследовании вызванной мокроты (после аэрозолей) - в 70%. Разительные результаты были получены автором при применении подогретых аэрозолей у 76 больных, имевших метастатические опухолевые процессы в легких. Цитологическое исследование спонтанно выделяемой мокроты было эффективным только в 5%, а вызванной - в 50%. Подобные данные приводят в своих работах *Rome* (1959), *Barack* с соавт. (1960), *Umiker* с соавт. (1960), *Berkson* и *Snider* (1960), *Olsen* с соавт. (1961), *Brenner* (1963), *Kim* с соавт. (1963), *Ciobbi* с соавт. (1964), *Frenzel* и *Parageorgiou* (1964), *Steel* (1966). *Leilon* с соавт. (1961) провел исследование 205 больным и ни в одном случае не имел осложнений.

Allan и *Whittlesey* (1960) для стимуляции выделения мокроты употребили двуокись серы и получили мокроту у всех 107 больных. При этом цитологическое исследование дало результаты у 63 из 64 доказанных случаев рака легкого. Однако *Bauchhens* (1964), применив пары двуокиси серы, нашел, что они действуют токсически, приводят к тяжелым явлениям раздражения глаз и слизистой. Двуокись серы образует с водой сернистую кислоту, которая оказывает ядовитое действие на слизистую дыхательных путей и при повышенной концентрации приводит к бронхиту, бронхопневмонии, а иногда - к отеку легких. Поэтому автор предложил пользоваться только аэрозолями гипертонического солевого раствора с пропилен-гликолем.

Bauchhens (1965) сообщает и о значительном проценте (8,6) ложно-положительных результатов при исследовании вызванной мокроты. В то же время *Fontana* с соавт. (1965), применив аэрозоли 243 больным, имел единичные случаи ложной диагностики рака легкого. Он пришел к выводу, что метод искусственного вызывания мокроты стоит применять больным, которые не выделяют ее или выделяют недостаточное для цитологического исследования количество. У всех больных метод использовать нерационально из-за большой затраты времени.

Вторым существенным недостатком исследования мокроты является присутствие клеток с дистрофическими изменениями, что мешает их оценке и может служить причиной ошибочного заключения о наличии у больного рака легкого.

По данным *Papanicolaou* с соавт. (1961), *Ebner* и *Thorban* (1965), *А.В. Журавлева* (1966, 1967), *Kühnert* и

Zimmer (1969) именно дегенеративные изменения клеток чаще являются причиной ложно-положительных ответов, а не изменения, характерные для метаплазии, *Ф.А.Астраханцев* и *Т.И.Нечаева* (1968) считают более грубые изменения клеточной структуры менее "опасными" в диагностике, чем небольшие. Небольшие нарушения анатомического строения клеток чаще всего воспринимаются как признаки, характерные для злокачественного новообразования.

Дегенеративные изменения в клетках бывают выраженными при длительном хранении мокроты. Поэтому во всех руководствах по методике исследования предлагается начинать изучение мокроты не позднее первых двух часов от момента откашливания (*Kahlan*, 1958, 1961; *Н.Н.Шиллер-Волкова*, 1959; *Кирер*, 1963; *Л.К.Куница*, 1968).

Частота ложно-положительных ответов при исследовании мокроты по сведениям литературы представлена в таблице I. Как следует из данных таблицы, число и процент ложно-положительных результатов при исследовании мокроты колеблются в довольно значительных пределах: от единичных случаев до 8%.

Davies (1966) приводит суммарные данные 20 авторов, которые исследовали мокроту у 2539 больных; у 76 из них был ошибочно диагностирован рак легкого. 18 авторов из 20 определили наиболее вероятную причину для ошибочной интерпретации: хроническое воспаление специфического или неспецифического генеза, при котором происходит пролиферация и метаплазия цилиндрического эпителия. В мокроте появляются многоядерные клетки и клетки с полиморфными ядрами, которые относят к злокачественным

Таблица I

А в т о р	Год опубликования работы	Число обследованных больных	Число больных раком легкого	Число ошибочных заключений
А.В.Карибская	1952	64	47	3 случая
Ф.А.Истомина	1955	393	-	3,8 - 4%
Г.И.Беркман	1956	500	432	3 случая
В.Н.Зубцовский	1957	145	100	1 случай
Л.К.Куница	1958	-	133	3 случая
С.И.Ярчевская	1962	586	160	5 случаев
А.В.Журавлев	1967	1019	753	5%
Liebow с соавт.	1948	-	49	5%
Jackson с соавт.	1951	270	100	4%
Suess	1953	327	-	3 случая
Philips	1954	123	39	2 случая
Hjelt	1954	-	-	2,6%
Mc Donald	1955	-	-	1,7%
Rome с соавт.	1957	-	129	1 случай
Miradoli с соавт.	1958	379	162	1,5%
Koss	1958	600	148	4 случая
Kawecka	1959	1127	595	8%
Betz с соавт.	1960	3703	450	4 случая
Morawetz с соавт.	1963	-	-	0,3%
Russell с соавт.	1963	-	438	0,2%
Kuper	1963	541	229	3%
Gray	1964	-	135	2,6%
Monoré с соавт.	1966	-	-	1%
Barysz	1967	278	-	5,8%
Evner с соавт.	1967	326	-	2%
Josnowski с соавт.	1968	-	137	3,5%

(Ф.А.Истомина, 1955; В.Н.Зубцовский, 1957; *Koss*, 1958; *Mock-Ligeti* и *Eller*, 1963; *Kierszenbaum*, 1965; *Musil*, 1966; *Láček*, 1967; М.М.Воропаев и А.А.Адамян, 1971).

Philps (1956), *Barnforth* (1959), *Cohen* и *Prentice* (1959), А.В.Циммерман (1959), М.И.Дунаевский (1960), *Farber* (1961), *Naylor* и *Railey* (1964) провели исследование мокроты у больных, страдающих бронхиальной астмой. В мокроте таких больных появлялись эпителиальные клетки, которые образовывали железистоподобные и папиллярноподобные комплексы и имели изменения ядра и цитоплазмы. Это делало их похожими на клетки железистого рака.

По мнению В.Н.Зубцовского (1957), *Koss* (1958), *Betz* с соавт. (1960), помимо клеток бронхиального эпителия, источником ошибочных заключений может служить появление в мокроте необычных макрофагов с крупными ядрами и многоядерных макрофагов.

Zimmer (1964), имеющий большой опыт цитологической диагностики, относит частоту ошибок к "детским болезням, болезням роста" цитологов и считает их обратно пропорциональными опыту морфологов.

Наконец, третьим недостатком исследования мокроты является низкая эффективность метода в диагностике периферического рака легкого.

Davis с соавт. (1956), *Umiker* (1957), *Lenzini* (1963), *Lewinski* (1965), В.И.Зыкова и В.А.Польшин (1967) считают, что наибольшее число ложно-отрицательных ответов при цитологическом исследовании мокроты наблюдается именно при периферическом раке.

В.И.Стручков и А.В.Григорян (1964), исследуя мокроту боль-

ных периферическим раком легкого, установили положительный цитологический диагноз только в 8% случаев. *Mattori* с соавт. (1965), суммируя литературные данные, пишет о 9,3-34,5% положительных результатах. *Davies* (1966) приводит в своей работе сводные данные десяти авторов и указывает, что из 429 больных периферическим раком клетки опухоли в мокроте были обнаружены у 218 (50,8%).

В таблице 2 приведены данные литературы о диагностических возможностях цитологического исследования мокроты при периферическом раке легкого.

Таблица 2

	Г о д опублико- вания ра- боты	Число наблюдав- шихся больных	Положительные цито- логические диагнозы	
			число случаев	процент
А.Н.Нудьга	1965	178	108	60,6
А.С.Мамонтов	1967	37	12	32,4
<i>Farber</i> с соавт.	1951	60	36	60
<i>Jennings</i> с соавт.	1953	42	27	64,3
<i>Mood</i> с соавт.	1953	15	8	53,3
<i>Spiut</i> с соавт.	1955	27	11	40,7
<i>Ford</i> с соавт.	1956	59	14	23,7
<i>Vance</i> с соавт.	1959	64	20	31,3
<i>Parker</i> с соавт.	1960	63	36	57,1
<i>Minson</i> с соавт.	1963	36	22	61,1
<i>Kuper</i>	1963	36	22	61
<i>Epiobbi</i> с соавт.	1964	16	-	38
<i>Frenkel</i> с соавт.	1964	38	-	55,3
<i>Mattori</i> с соавт.	1965	30	6	20
<i>Azenjae</i> с соавт.	1965	11	5	45,5
<i>Fontana</i> с соавт.	1965	96	-	25-49
<i>Sosnowski</i> с соавт.	1968	51	-	29

Таким образом, по данным литературы цитологическое исследование мокроты позволяет диагностировать периферический рак легкого в 20-64% случаев. Более высокие цифры, которые приводят в своих работах *Farber* с соавт. (1951), *Jennings* и *Shaw* (1953), *Parker*, *Reid* (1960), *Minson*, *Kuper* (1963), *Kuper* (1963), А.Н.Нудьга (1965), по-видимому, были связаны с исследованием мокроты у больных с большими (более 5 см в диаметре) распадающимися опухолями. Это мнение подтверждает *Sjunt* с соавт. (1955), который установил прямую зависимость между размером опухоли и частотой положительных цитологических диагнозов. По данным *Urniker* (1961) только периферический рак более 5 см в диаметре дает такую же частоту положительных диагнозов, как и центральный рак.

У другой группы авторов (*Frenzel*, *Parageorgiou*, 1964; *Fontana* с соавт., 1965) высокий процент диагностики был получен после применения аэрозолей гипертонического раствора хлористого натрия в смеси с пропилен-гликолем. Они сообщили, что при периферическом раке исследование спонтанно выделяемой мокроты давало 25% положительных ответов, а исследование мокроты, выделенной после применения аэрозолей - 49-55,3%. Между тем, данные большинства авторов, исследовавших спонтанно выделяемую мокроту на клетки новообразования, не превышают 40%.

Резюмируя данные литературы по цитологическому исследованию мокроты в диагностике рака легкого, можно сделать следующие выводы:

1. Метод наиболее полно изучен и нашел широкое практическое применение в диагностике центрального рака, о чем свидетельствуют многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов.

2. Наиболее существенными недостатками метода являются:

- а) отсутствие мокроты более чем у половины больных раком легкого;
- б) наличие клеток с дистрофическими изменениями, что служит причиной значительного количества ложно-положительных диагнозов;
- в) низкая разрешающая способность при периферическом раке легкого.

Указанные недостатки заставили искать другие способы получения материала для цитологического исследования.

Цитологическое исследование промывных вод бронхов и бронхиального секрета

Исследование мокроты оставалось длительное время почти единственным методом, позволявшим цитологически диагностировать рак легкого. В 1946 году *Herbut* и *Clerf* предложили использовать для диагностических целей промывные воды бронхов и бронхиальный секрет, исследование которых до этого применялось в клинике туберкулеза (Я.С.Зобин, 1939). В 1952 году они сообщили о выявлении рака легкого этим методом в 88,8% случаев.

В нашей стране исследование бронхиального секрета для распознавания злокачественных новообразований легких впервые применил Е.А.Воинов (1952, 1954, 1956, 1957), назвав метод "бронхо-аспирационной биопсией". Его методика заключалась в следующем. Тщательно анестезировались дыхательные пути 2-5%-ым раствором кокаина, затем в гортань через нижний носовой ход

вводилась трубка, которая продвигалась в трахею и в пораженный бронх под контролем рентгеноскопии. Больной в соответствии с локализацией процесса наклонялся в левую или правую сторону. Отсасывание бронхиального содержимого производилось с помощью шприца. Полученный материал распределяли на предметные стекла, окрашивали и микроскопировали. По данным автора метод позволил диагностировать бронхолегочный рак в 89,5% случаев. Однако этот метод годен только для диагностики раков, расположенный в крупных бронхах. При периферическом раке трубку невозможно подвести к образованию из-за несоответствия ее диаметра и диаметра мелких бронхов. Конец трубки при этом травмировал стенку здоровых бронхов, в аспират попадали неизмененные клетки бронхиального эпителия (В.И.Иванов, 1960).

В связи с широким использованием бронхоскопии для выявления изменений в бронхах, промывные воды бронхов и бронхиальный секрет стали получать в процессе исследования. Б.А.Рудявский сконструировал аспиратор, представляющий собой трубку из красной меди длиной 53 см с наружным диаметром 3 мм. Проксимальный конец трубки длиной 10 см отогнут под углом 150° для того, чтобы при введении ее в тубус бронхоскопа правая рука, удерживающая аспиратор, не мешала обзору. Этот конец аспиратора соединялся резиновой трубкой (10-15 см) со шприцем Жанэ для отсасывания промывной жидкости. На дистальный конец аспиратора надевалась и туго укреплялась нитью упругая тонкая резиновая трубочка длиной 5 см, которая дугообразно изгибалась, что облегчало ее введение в устье соответствующей бронхиальной ветви. Для смыва содержимого бронхов различной локализации,

автор рекомендовал придавать больному соответствующее положение. После установления тубуса бронхоскопа против устья соответствующего бронха по стенке бронхоскопа под контролем глаза вводилось 10 мл теплого физиологического раствора в 3 приема с короткими промежутками. Затем через тубус вводился аспиратор, конец его резиновой трубки продвигался в устье бронха; жидкость отсасывалась шприцем Жене. Аспирация повторялась 2-3 раза. Н.Н.Шиллер-Волкова (1952) считала излишним центрифугирование полученной жидкости. По ее мнению поверхностный пенисто-слизистый слой смыва самый богатый раковыми клетками.

Применяя указанную методику получения бронхиального содержимого для цитологического исследования у 134 больных раком легкого, Н.Н.Шиллер-Волкова и Б.А.Рудявский (1956) определили рак в 66,4% случаев. В.И.Иванов (1960) пользовался методикой получения смыва бронхов Е.А.Воинова и Б.А.Рудявского. Однако предпочтение отдавал второй методике, при которой бронхоскопия имела не только диагностические цели, но и позволяла по эндоскопической картине определить распространенность опухоли, операбельность процесса.

Для аспирации В.И.Иванов применял резиновую трубку с внутренним диаметром 3 мм, а при верхне-долевой локализации-мочеточниковый катетер № 6. Его методика обработки полученного смыва бронхов отличалась от методики Н.Н.Шиллер-Волковой тем, что жидкость центрифугировали в течение 5 минут. Поверхностный слой сливали, а осадок распределяли на предметных стеклах.

Положительные результаты были получены в 83% случаев.

На ценность цитологического исследования промывных вод бронхов и бронхиального секрета указывают в своих работах *Delarue* и *Paillas* (1954), *Mjelt* (1954), В.Н.Зубцовский (1957), *Rome* и *Olson* (1957), С.И.Ярчевская (1962), *Renard* и *Puvinal* (1962), *Morawetz* и *Schnetx* (1963), Е.Ф.Иванова (1962, 1964), *Asketa*, *Kolarovic* (1965), *Kahlau* (1966) и другие авторы.

Так же, как и в изучении мокроты, при исследовании бронхиального содержимого, применялись три основные методики.

Delarue и *Paillas* (1954) применяли гистологические срезы, *Clerf* и *Merbut* (1952), *Voegeli*, *Kellerhals* (1966) окраску по *Papanicolaou*, В.Н.Зубцовский (1957) — окраску по Паппенгейму, Н.Н.Шиллер-Волкова и Б.А.Рудявский (1956) — окраску гематоксилин-эозином, а В.И.Иванов окрашивал препараты по Романовскому-Гимза, гематоксилин-эозином и по *Papanicolaou*.

По данным перечисленных авторов методика цитологического исследования промывных вод бронхов и бронхиального секрета позволяла диагностировать рак легкого в 75-90% случаев. Однако эти результаты относились, почти исключительно, к диагностике центрального рака легкого, хотя большинство авторов в своих работах не выделяют отдельно центральный и периферический рак и приводят результаты цитодиагностики рака легкого вообще. В тех же случаях, когда эти данные дифференцируются, эффективность метода при периферическом раке легкого оказывается значительно ниже, чем при центральном. Так, Н.Н.Шиллер-Волкова и Б.А.Рудявский имели при центральной локализации процесса 72,8% положительных ответов, а при периферическом — только

45,1%. Подобные результаты цитодиагностики периферического рака приводят в своих работах и другие авторы (таблица 3).

Таблица 3

	Год опублико- вания ра- боты	Число наблюдав- шихся боль- ных	Положительные цитоло- гические диагнозы	
			число случаев	процент
Н.Н.Шиллер- Волкова с соавт.	1956	-	-	45,1
Ф.Г.Углов	1958	-	-	50
В.И.Иванов	1960	18	13	72,2
А.С.Мамонтов	1967	225	71	31,5
<i>Umiker</i>	1957	-	-	56
<i>Lamy с соавт.</i>	1964	-	-	38
<i>Schülke</i>	1965	19	11	57,9
<i>Mouriquand</i> с соавт.	1967	-	-	46

Как следует из данных таблицы, наиболее высокий процент цитодиагностики периферического рака имели *Umiker*, В.И.Иванов и *Schülke*. Однако число наблюдавшихся ими случаев слишком незначительно, чтобы делать окончательные выводы о возможностях метода. Кроме того, В.И.Иванов исследовал смыв бронхов у больных периферическим раком легкого с размером опухоли 6-7 см. По мнению *Umiker* (1961) при исследовании промывных вод бронхов, как и при исследовании мокроты, на что мы указывали раньше, частота положительных ответов зависит от величины периферической опухоли. Периферическая опухоль более 5 см в диаметре дает такие же высокие результаты диагностики, как и центрально расположенные раки.

Сравнив достоинства цитологического исследования промывных вод бронхов и мокроты, В.Н.Зубцовский нашел, что одно-разовый анализ бронхиального содержимого дает лучшие результаты (83,5%) по сравнению с исследованием мокроты (67%).

Kahlau (1958, 1966), *Betz с соавт.* (1960), *Brancaodoro* и *Loanes* (1961) пришли к выводу об одинаковых диагностических возможностях этих двух методов эксфолиативной цитологии. Однако большинство авторов не разделили их мнения, утверждая большие диагностические возможности многократных исследований мокроты по сравнению с исследованиями бронхиального содержимого (*Jackson с соавт.*, 1951; *Mc Donald с соавт.*, 1955; Н.Н.Шиллер-Волкова и Б.А.Рудявский, 1956; *Koss*, 1958; *Umiker*, 1960; *Morawetz с соавт.*, 1963; *Mouriquand с соавт.*, 1967, и другие). Вместе с тем, эти авторы отметили, что исследование бронхиальных смывов дополняет исследование мокроты. Н.Н.Шиллер-Волкова и Б.А.Рудявский (1956), *Rome*, *Olson* (1957) привели случаи диагностики рака легкого в смыве бронхов, в то время как многократные анализы мокроты были отрицательными. Поэтому многие исследователи применяли последовательно оба метода и приводили в своих работах суммарные сведения об эффективности эксфолиативной цитологии. В таблице 4 представлены данные литературы о диагностических возможностях эксфолиативной цитологии при периферическом раке легкого.

В противовес этим данным следует привести высказывания *Wolpan* (1952) и *Davis с соавт.* (1956) о том, что эксфолиативная цитология не имеет значения в диагностике периферического рака легкого.

Таким образом, как видно из приведенных данных литературы

Таблица 4

Автор	Год опубли- кова- ния ра- боты	Число наблю- давших- ся боль- ных	Положительные цитологи- ческие диагнозы	
			число случаев	процент
<i>Farber</i> с соавт.	1951	36	-	60
<i>Hood</i> с соавт.	1953	15	8	53
<i>Spiut</i> с соавт.	1955	27	-	40
<i>Vance</i> с соавт.	1959	64	20	31
<i>Attar</i> с соавт.	1961	32	23	71,8
<i>Langer</i> с соавт.	1964	29	18	62

надежды, возлагавшиеся на цитологическое исследование бронхиального секрета и промывных вод бронхов, не оправдались. Особенно это касается периферических раков небольших и средних размеров (до 5 см).

Цитологическое исследование материала, полученного при катетеризации периферических бронхов

Принципиально новый этап в диагностике периферического рака легкого начался с применением биоптических методов исследования, к которым относятся катетеризационная и игловая биопсии.

Впервые о катетеризации периферических бронхов сообщил *Chase* в 1952 году. Он создал на основе уже существующих новый "катетеризационный" бронхоскоп. В качестве управляемого катетера использовался уретральный катетер № 8. Под контролем оптики он вводился в соответствующий сегментарный бронх, а затем под контролем рентгеноскопии продвигался до патологического образования. *Chase* использовал катетеризацию мелких бронхов

для дренирования абсцессов, определения бациллярности больных туберкулезом, бронхографии и для взятия бронхиальных секретов из очага поражения с целью дифференциальной диагностики.

Но распространение метод катетеризации периферических бронхов нашел только после опубликования работы *Friedel* в 1961 году о результатах катетеризационной биопсии, которую он начал применять с 1958 года. Его методика наиболее полно отвечала современным требованиям. *Friedel* изготовил проводники по типу катетеров *Metras* для катетеризации каждого сегментарного бронха. Проводник вводился в нужный бронх через дыхательный бронхоскоп в условиях наркоза с релаксантами. Через проводник под рентгенологическим контролем к патологическому очагу подводили зонд, применяемый при зондировании сердца, и с помощью электроотсоса получали аспират для цитологического исследования. Тщательно разработанная автором методика катетеризационной биопсии и хорошие результаты в диагностике периферического рака легкого способствовали быстрому распространению этого метода.

Методика была принята за основу многими исследователями с небольшими вариациями в способе обезболивания при бронхоскопии и технике забора диагностического материала. Так, *Lacoste* (1965), *Fennemy* (1966, 1967), А.М.Ципельзон с соавт. (1969) стали применять катетеризацию бронхов под местной анестезией. *Friedel* (1961, 1964), *Krause* и *Radanyi* (1963), Ф.А.Астраханцев и Т.И.Нечаева (1964), *Tegtmeir* (1965), *Kluge* (1965), *Lacoste* (1965), *Menne* (1965), *Kirsch* и

Muske (1966), А.С.Мамонтов (1967), В.П.Филиппов (1967) травмировали периферическую опухоль концом катетера и после этого отсасывали полученный материал с помощью шприца или электроотсоса. Другие авторы попытались улучшить диагностику, сделав получение материала более травматичным. Так, В.А.Климанский с соавт.(1967) предложил для получения материала скарифицировать опухоль металлическим мандреном- струной, проведенной через катетер.

Ряд авторов стали пользоваться методом соскоба. *Schindl* (1965), *Tuboi* с соавт.(1967) применили для этой цели специальные кюретки, *Mattori* с соавт.(1964,1965) и *Fennery* (1966,1967,1968) - нейлоновые щеточки. Л.Н.Прилипко (1967) изготовил катетер с мягкими ворсинками на конце.

Одновременно были предприняты различные методики исследования и окраски полученного материала. *Friedel* (1961, 1964), *Krause* и *Radanyi* (1963), *Tegtmeir* (1965), *Kluge* (1965), *Schindl* (1965), *Menne* (1965), *Kirsch* и *Muske* (1966), (1966), с соавт.(1967) пользовались методом гистологических срезов. Но, по данным *Kluge* (1965), в таких препаратах часто отсутствует строма опухоли, а по скоплению клеточных элементов гистологу трудно установить диагноз. Другие авторы пользовались методом окрашенных мазков.

Mattori с соавт.(1965), А.С.Мамонтов и К.А.Агамова (1966), Р.С.Саркисян (1968) применяли окраску гематаксилин-эозином, Ф.А.Астраханцев и Т.И.Нечаева (1968) - по Романовскому-Гимза.

Однако изменение техники получения материала и методики

его исследования не оказало существенного влияния на число положительных диагнозов. В таблице 5 представлены данные литературы об эффективности метода катетеризационной биопсии в диагностике периферического рака легкого.

Таблица 5

Автор	Год опублико- вания ра- боты	Количес- тво боль- ных	Процент положи- тельных резуль- татов при кате- теризации бронхов
Ф.А.Астраханцев и Т.И.Нечаева	1964	64	90
А.С.Мамонтов	1967	37	72,9
Р.С.Саркисян с соавт.	1967	60	71,6
Р.С.Саркисян	1968	114	74,5
Krause с соавт.	1963	46	87
Friedel	1964	279	80
Mattori с соавт.	1965	37	86,4
Kluge	1965	150	72
Menne	1965	169	80
Fennessy	1966	48	62
Kirsch с соавт.	1966	-	81
Tinboi с соавт.	1967	158	81,6

Данные литературы, представленные в таблице 5, свидетельствуют о высокой разрешающей способности метода катетеризационной биопсии. Процент диагностики периферического рака колеблется от 62 до 90% (в среднем 78,3%), что значительно выше результатов эксфолиативной цитологии.

При этом все исследователи считают, что процент положительных диагнозов может быть увеличен за счет усовершенствования методики катетеризации, улучшения техники забора материала и

средств рентгенологического контроля за положением катетера, а также усовершенствования методики исследования. Так, *Friedel* (1964) в 1958 году получил 65% положительных диагнозов, из них 42% точных и 23% предположительных, а в 1962 году- уже 88%, из них 63% точных и 25% предположительных. К аналогичному выводу пришел и *Neef* (1964).

По мнению *Menne* (1965) результаты диагностики повышаются повторными исследованиями, особенно в группе лиц, у которых получено недостаточное количество материала. *Kluge* (1965) при повторном исследовании получил дополнительно 19 точных диагнозов. *Friedel* (1961) 61 больному периферическим раком легкого произвел 123 катетеризационных биопсии.

Kluge (1965) установил прямо пропорциональную зависимость между размером патологического образования и частотой положительных результатов исследования материала, полученного при катетеризации периферических бронхов. При периферических раках диаметром менее 3 см он имел всего 50% положительных диагнозов, а при опухолях диаметром более 4 см- 80,9%. В то же время *Mattori* с соавт. (1965), В.П.Филиппов (1967), *Truboi* с соавт. (1967), Ф.А.Астраханцев и Т.И.Нечаева (1968) зависимости результатов исследования от размеров патологического образования в своих работах не отметили, но подчеркнули, что с уменьшением диаметра опухоли увеличиваются трудности катетеризации.

Цитологическое изучение материала катетеризационной биопсии позволяет определить разновидность рака легкого по данным *Friedel* (1964) в 80, *Menne* (1965)- в 67, *Kluge* (1965)-

в 80, *Tuboi* с соавт. (1967) — в 77, Ф.А. Астраханцева и Т.И. Нечаевой (1968) — в 83,5% случаев.

Оценивая результаты катетеризационной биопсии в определении гистологического типа опухоли, *Kluge* (1965) отметил, что дифференциация внутри самой опухоли при раке различна: краевая зона является менее дифференцированной. Поэтому важно исследовать отторгнутые клетки не только поверхностных, но и глубоких слоев опухоли. Это дает возможность судить о многоморфности опухоли и позволяет более достоверно, чем в эксфолиативной цитологии, судить о гистологическом ее типе (Т.И. Нечаева, 1966; Ф.А. Астраханцев и Т.И. Нечаева, 1968).

Основной причиной отрицательных результатов при катетеризации бронхов *Friedel* (1964), *Hattori* с соавт. (1965), В.А. Климанский с соавт. (1967) считают погрешности в технике катетеризации (несовершенство рентгенологического контроля за положением катетера и зондирование недренирующего бронха). Среди других причин они называют плохую эксфолиацию клеток опухоли, закупорку густой слизистой пробкой бронха, дегенерацию раковых клеток. *Tennessy* (1966) объясняет отсутствие диагностического материала аспирацией секрета из некротической зоны опухоли. *Friedel* (1961), *Tegtmeir* (1965), *Tennessy* (1967) определяют, что катетеризационная биопсия, как правило, бывает неудачной при маленьких раках, располагающихся в плаще легкого. *Kluge* (1965), *Neef* и *Lindig* (1965) объясняют это тем, что диаметр катетера больше диаметра бронха, подходящего к субплеврально расположенной опухоли,

поэтому материал для исследования забирается не из патологического очага, а со слизистой "здоровой" части катетерируемого бронха.

При отрицательных результатах катетеризации периферических бронхов А.С.Мамонтов и К.А.Агамова (1966), Р.С.Саркисян с соавт. (1967) предложили непосредственно после биопсии исследовать мокроту с целью обнаружения в ней клеток новообразования. По их данным в случаях, когда мокрота не отделялась или ее исследование не дало результата до катетеризационной биопсии, после катетеризации бронхов появлялась мокрота, и у части таких больных в ней были обнаружены клетки рака.

Причиной ложно-положительных ответов при катетеризации бронхов, по данным Kluge (1965), Mattori с соавт. (1965), служат клетки метаплазированного эпителия бронхов, которые встречаются при воспалительных процессах в легких. Частота ошибочно-положительных результатов при катетеризации по литературным данным представлена в таблице 6.

Таблица 6

Авторы	Г о д опублико- вания ра- боты	Число боль- ных	Ошибочные цитоло- гические диагнозы	
			число случаев	процент
Т.И.Нечаева	1966	16	1	
Kluge	1965	150	8	
Mattori с соавт.	1965	33	1	
Tsuboi с соавт.	1967	158	3	1,9

Сам метод, судя по данным литературы, серьезных осложнений не дает. Так, Menne (1965) на 600, а Tsuboi с соавт.

(1967) на 388 катетеризационных биопсий не наблюдали ни одного осложнения. Почти все авторы отмечают после катетеризации бронхов лишь незначительные кровохарканья и субфебрилитет, а *Szekely* (1966) добавляет к ним бронхоспазм и ателектазы в небольшом проценте случаев. По мнению *Тивол* с соавт. (1967) катетеризационная биопсия не предрасполагает к метастазированию. Этот вывод он сделал на основании исследований крови у больных до, во время и после катетеризации бронхов. Продолжительность жизни этих больных соответствует стадии заболевания.

Таким образом, обобщая сведения литературы о катетеризационной биопсии в диагностике периферического рака легкого, можно сделать следующие выводы:

1. С некоторыми изменениями в способе получения материала, методиках цитологического исследования метод позволяет диагностировать периферический рак легкого в 62-90%.
2. Недостатком метода является малая разрешающая способность его при небольших раках, расположенных субплеврально.
3. Распространению метода во всех лечебных учреждениях препятствует необходимость иметь для выполнения катетеризации периферических бронхов бригаду из анестезиолога, бронхолога, рентгенолога.

Цитологическое исследование пунктата легкого

Впервые пункция легкого была применена *Leyden* в 1883 году для получения флоры при пневмониях. Почти одновременно появились работы об использовании ее для диагностики злока-

чественных новообразований (*Menetrier*, 1886; *Kröning*, 1887; *Hellendal*, 1899). В России, как мы уже указывали, первый в 1892 году применил игловую биопсию у больного раком легкого П.А.Яппа. Подвергнув пунктат микроскопическому исследованию, он установил диагноз.

В последующие годы пункция легких применялась в исключительных случаях. Чаще ее стали использовать с 1926 года. В 1930 году *Martin* и *Ellis* опубликовали результаты 65 диагностических пункций. Они описали технику пункции и дали название методу "аспирационная биопсия". Успешное применение аспирационной биопсии при периферическом раке легкого отметили *Craver* и *Binkley* (1939). Пункция была применена 92 больным с подозрением на злокачественный процесс. Она дала результаты у 67 больных. Авторы впервые обратили внимание на необходимость проведения повторных пункций сразу же после того, как при микроскопии полученного материала не находят данных, подтверждающих рак легкого. *Craver* и *Binkley* повторили пункцию 13 больным, у 9 из них она дала положительный результат.

В нашей стране стимулом для применения с диагностической целью пункций внутренних органов, в том числе легких, послужила пункция грудины, введенная в клинику в 1927 году М.И.Аринкиным. Она позволяла исследовать кроветворную функцию костного мозга.

В 1935-1937 годы В.А.Егоров произвел 40 пункций легкого с целью бактериологического и цитологического исследования. По мнению автора, здоровое легкое дает при пункции только

кровь, в мазках отсутствуют клетки паренхимы легкого, что объясняется хорошей фиксацией клеток легочной ткани. При патологических процессах в пунктате появляются клетки, отражающие характер легочной патологии (раковая опухоль), или фазу течения воспалительного процесса. В дальнейшем появились работы Н.А.Шмелева (1948, 1959), И.С.Мечевой (1952, 1956, 1957), *Edwin* (1958), *Švábeníková* и *Konečný* (1960), В.Ф.Войтик (1960), О.С.Шкроба и В.С.Помелова (1962), В.С.Помелова (1962), *Fouquet* с соавт. (1964), *Dvorak* с соавт. (1964), *Acketa* и *Kolarovic* (1965), *Lauby* с соавт. (1965), Л.В.Гелициной и Е.Д.Тимашевой (1966), *Stevens* с соавт. (1967), С.М.Мартынова (1968) и других авторов. В 1966 году в Стокгольме вышла монография *Dahlgren* и *Nordenström*, посвященная пункции легкого.

Все названные авторы применяли аспирационную биопсию с целью дифференциальной диагностики периферического рака и других образований легких. Появление иглы *Silverman* (1928), которая была предложена для пункции печени и почек, способствовало усовершенствованию забора материала при пункции легких. Появилась возможность с помощью этой иглы или различных ее вариантов (*Menghini*, *Franklin*, *Hauffer*) взять кусочки ткани из очага поражения для цитологического, а в ряде случаев, и для гистологического исследования. Этот особый вид биопсии назван Н.Н.Шиллер-Волковой с соавт. (1964) "пункционной биопсией".

В последние 4-5 лет в зарубежной литературе появились работы, основанные на анализе 1000 и более наблюдений, о применении пункционной биопсии в дифференциальной диагностике заболеваний легких (*Sabour* с соавт., 1960; *Schiessle*, 1962,

1965; *Kaußer*, 1965, 1969; *Marruf*, 1967; *Stevens* с соавт., 1967; *Atay*, 1970).

Результаты игловой биопсии (аспирационной и пункционной) при периферическом раке легкого, по данным литературы, колеблются в довольно широких пределах (таблица 7).

Таблица 7

Методика игловой биопсии	Авторы	Год опубли- кования работы	Число боль- ных	Положительные заклучения	
				число случаев	процент
Аспира- ционная	И.С.Мечева	1952	35	25	71,4
	В.С.Помелов	1962	22	17	77,3
	С.М.Мартынов	1963	27	17	62,7
	<i>Craver</i> с соавт.	1939	92	67	72,8
	<i>Norris</i>	1948	69	45	65,2
	<i>Švábeníková</i> с соавт.	1960	59	54	91,5
	<i>Svejda</i> с соавт.	1960	52	49	94,2
	<i>Wolfson</i>	1961	117	83	70,9
	<i>Ebert</i>	1962	88	77	87,5
	<i>Neutsch</i> с соавт.	1963	54	41	76
	<i>Morawetz</i> с соавт.	1963	42	31	73,8
	<i>Morawetz</i>	1965	57	44	77,3
Пункци- онная	<i>Aronovitch</i> с соавт.	1963	48	29	60,5

Процент положительных ответов может быть увеличен проведением повторных пункций при первом отрицательном исследовании. На возможность повторных пункций указывают *Craver* с соавт. (1939), И.С.Мечева (1952), *Gauby* с соавт. (1965), *Kaußer* (1965, 1969), *Dahlgren* и *Nordenström* (1966), *Stevens* с соавт. (1967).

Неудачи пункции при периферическом раке легкого авторы относят, в основном, за счет технических погрешностей в ее

выполнении. Н.А.Шмелев (1948), *Dvorak* с соавт.(1964), *Texok* с соавт.(1965), *Dahlgren* и *Nordenström* (1966) указывают на важность тщательного рентгенологического исследования для определения локализации опухоли. Отсутствие хорошего визуального рентгенологического контроля при пункции может привести к отрицательным результатам игловой биопсии. Кроме того, отрицательный результат может быть получен, если во время пункции легкого материал для цитологического исследования взят из зоны воспаления, сопровождающего опухоль. Неудачи в диагностике периферического рака легкого с помощью игловой биопсии возможны и в том случае, если материал для цитологического исследования аспирирован из зоны некроза опухоли (*Fouquet* с соавт., 1964; *Lauby* с соавт., 1965; *Dahlgren* и *Nordenström*, 1966).

По мнению Н.А.Шмелева (1948), И.С.Мечевой (1957), *Lauby* с соавт.(1965) в цитологическом исследовании пунктата легкого возникают трудности при разграничении рака и хронического воспалительного процесса легких различной этиологии. Хроническое воспаление сопровождается метаплазией эпителия, при которой эпителиальные клетки отличаются выраженным полиморфизмом и могут напоминать раковые клетки.

В отношении показаний к пункции легкого при дифференциальной диагностике "шаровидных" образований в литературе имеются три основных точки зрения. Одни авторы скептически относятся к этому методу, считая его неприемлемым в повседневной работе из-за опасности осложнений (*Hengstmann*, 1953; *Schülke*, 1965; *Texok* с соавт., 1965; *Kirsch* и *Mücke*, 1966).

Другие- являются энтузиастами метода и рекомендуют его для диагностики всех "шаровидных" образований, расположенных в любой части легких (*Svábeníkova* и *Konecny*, 1960; *Lauby* с соавт., 1965; *Mauser*, 1965; *Dahlgren* с соавт., 1966, 1969).

И, наконец, третья группа исследователей, самая многочисленная, рекомендуют пункцию для диагностики только субплеврально расположенных патологических образований легких, подозрительных на рак, который не удается подтвердить или опровергнуть с помощью других исследований, в том числе и катетеризацией по *Friedel* (*Н.А.Шмелев*, 1948; *Weicksel* и *Braun*, 1955; *Engel*, 1961; *Wolfson*, 1961; *Reme* с соавт., 1963; *Weutsch* и *Buttenberg*, 1963; *Dvorak* с соавт., 1964; *Smith*, 1964; *Bacher*, 1964; *Acketa* и *Kolarovic*, 1965; *Maruf*, 1967, и другие).

Противопоказания к пункции легкого наиболее полно обобщил *Maruf* (1967). По его данным этот метод не следует применять: при прикорневых процессах из-за опасности ранения крупных сосудов; при выраженной эмфиземе из-за опасности пневмоторакса; при исследовании патологических процессов в единственном функционирующем легком; при подозрении на сосудистое образование (аневризму); при подозрении на эхинококк; у больных с аномалиями кровообращения; у больных с выраженной легочной или сердечной недостаточностью; при невозможности точно локализовать процесс.

Не показанными для пункции *Krumholz* и *Weg* (1966) считают больных с легочной гипертензией и упорным кашлем, *Stevens* с соавт. (1967)- "неконтактных больных", а *Sabour* с

соавт. (1960) - больных с геморрагическим диатезом.

Из-за опасности имплантационных метастазов по ходу иглы Victor (1955), Langston (1959), Bacher (1964), Freise и Schüler (1965), Stevens с соавт. (1967) предлагают применять пункцию только в иноперабельных случаях рака легкого, хотя в литературе имеются лишь единичные сообщения о развитии имплантационных метастазов (Ochsner, De Bakey, 1941; В.С.Помелов, 1962; Aronovitch с соавт., 1963; Lamy с соавт., 1964; Freise и Schüler, 1965; Maruff, 1967). Нам думается, есть все основания согласиться с мнением Dahlgren и Nordenström (1966), что "ранний диагноз рака легкого значительно превышает риск метастазирования во время игловой биопсии легких".

К опасностям и осложнениям пункции легкого относят: пневмоторакс, кровохарканье, плеврит, воздушную эмболию, шок; однако все перечисленные осложнения описаны лишь в единичных случаях (И.С.Мечева, 1952; Sabour с соавт., 1960; Smith, 1964; Schiessle и Könn, 1965; Krumholz и Weg, 1966; Adamson 1967; Weg и Breuer, 1967; Rabinov с соавт., 1967). Это позволило Stevens с соавт. (1967) высказать мнение о допустимости игловой биопсии легкого в амбулаторных условиях.

Таким образом, обобщая данные литературы, касающиеся трансторакальной пункции легкого, можно сделать следующие выводы.

1. Метод обладает большой разрешающей способностью в диагностике периферического рака легкого.
2. Мнение об опасностях и осложнениях при трансторакальной пункции легкого (игловой биопсии) в значительной мере пре-

увеличено и долгое время являлось тормозом к внедрению её наряду с другими диагностическими методами.

3. Недостатком метода является опасность ранения крупных кровеносных сосудов при попытке пунктировать образование, расположенное у корня легкого.

Таким образом, как видно из обзора литературы, цитологический метод в настоящее время нашел широкое применение в диагностике рака легкого.

Наиболее старый и простой метод получения материала — исследование мокроты. Длительное время он оставался единственным методом, позволявшим диагностировать или морфологически подтвердить рак легкого. Однако большинство авторов отмечают низкую эффективность этого метода в диагностике периферического рака — 8–45% положительных ответов (*Davis* с соавт., 1956; *Ford* с соавт., 1956; В.И.Стручков и А.В.Григорян, 1964; *Hattori* с соавт. 1965; *Davies*, 1966; В.И.Зыкова и В.А.Польшин (1967). В то же время *Farber* с соавт. (1951), *Jennings* и *Shaw* (1953), *Parker* и *Reid* (1960), *Minson* и *Kuper* (1963), А.Н.Нудьга (1965) имели положительные результаты в 60% случаев.

Цитологическое исследование промывных вод бронхов и бронхиального секрета несколько улучшило результаты диагностики, но и этот метод эксфолиативной цитологии позволяет распознать периферический рак в среднем лишь в 50% случаев (Н.Н.Шиллер-Волкова и Б.А.Рудявский, 1956; В.И.Иванов, 1960; *Lamy* с соавт., 1964; *Mouquand* с соавт., 1967).

Наиболее перспективными для диагностики являются методы

катетеризации периферических бронхов и пункция легкого (Н.А.Шмелев, 1948; *Friedel*, 1964; *Lauby* с соавт., 1965; *Fennessy*, 1966; *Dahlgren* и *Nordenström*, 1966; Ф.А.Астраханцев и Т.И.Нечаева, 1968; Р.С.Саркисян, 1968).

Однако, в литературе не освещены вопросы ценности каждого из перечисленных методов на современном этапе развития цитологических исследований, не дана их сравнительная оценка при комплексном применении.

Г Л А В А П

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные об исследованных больных

С сентября 1966 года по декабрь 1970 года в клинике легочной хирургии Свердловского научно-исследовательского института туберкулеза нами было обследовано 260 больных с так называемыми шаровидными образованиями легких.

В таблице 8 представлена характеристика этих больных по нозологическим формам.

Таблица 8

Нозологическая форма	Число больных
Периферический рак легкого	156 (60%)
Туберкулез легких	54 (20,8%)
Хроническая неспецифическая "шаровидная" пневмония	34 (13,1%)
Доброкачественные внебронхиальные опухоли	16 (6,1%)
Всего:	260 (100%)

Во всех случаях достоверность диагноза была подтверждена гистологическими исследованиями: у 183 больных путем исследования операционного материала, у 18- биопсией внутригрудных лимфатических узлов, взятых при медиастиноскопии, у 54- катеризационной или пункционной биопсией, у 5- аутопсией.

Из таблицы 8 видно, что весь анализируемый материал по характеру процесса в легких разделен на 4 группы. Это позволяет более достоверно определить возможности цитологического

метода в диагностике периферического рака и других заболеваний легких. Поэтому дальнейшее изложение мы поведем по каждой из нозологических групп.

I группа. Периферический рак легкого (156 больных).

Больные этой группы по полу и возрасту распределялись следующим образом (таблица 9).

Таблица 9

П о л	Возраст больных в годах						Всего
	до 20	20-29	30-39	40-49	50-59	старше 60	
Мужчины	-	-	7	43	77	14	141
Женщины	1	-	2	5	6	1	15
Всего:	1	-	9	48	83	15	156

Из таблицы 9 следует, что соотношение мужчин и женщин с периферическим раком легкого было 9,4:1. Большинство составляли мужчины старше 50 лет, реже - 40-50 лет и лишь в единичных наблюдениях возраст больных не превышал 40 лет.

Из анализа историй болезни следует, что 68 больных с периферическим раком легкого (43,6%) выявлены при профилактическом осмотре, остальные 88 обратились в лечебные учреждения по поводу тех или иных симптомов заболевания.

Длительность заболевания от начала проявления симптомов или с момента выявления во время профилактических осмотров до установления диагноза периферического рака легкого представлена в таблице 10.

Таким образом, в значительном числе случаев периферического рака (17,3%) до установления правильного диагноза проходило свыше 6 месяцев.

Таблица 10

Длительность заболевания в месяцах					Всего
до 3	3-6	6-9	9-12	более года	
99	30	13	7	7	156
63,5%	19,2%	8,3%	4,5%	4,5%	100%

Качество доклинической диагностики было явно неудовлетворительным: из 156 больных с периферическим раком легкого только 51 (32,7%) направлены в клинику с правильным диагнозом, что подтверждает значительные трудности диагностики, отмечаемые в литературе (Ф.Г.Углов, 1958; М.Наста с соавт., 1963; В.И.Стручков и А.В.Григорян, 1964, и др.).

При поступлении в клинику 59 больных (37,8%) жалоб не предъявляли, у остальных отмечались следующие симптомы заболевания:

- кашель сухой - 20 больных (12,8%),
- мокрота - 61 больной (39%),
- кровохарканье - 25 больных (16%), у 10 из них это первый и единственный симптом, у 2- мокрота имела вид "малинового желе",
- общая слабость - 26 больных (16,6%),
- понижение аппетита и потеря в весе 10 больных (6,6%),
- боли в груди - 68 больных (43,6%),
- одышка - 30 больных (19,2%),
- повышение температуры - 32 больных (20,5%).

Всем больным проводился комплекс рентгенологических исследований, который состоял из рентгеноскопии, обзорной рентгенографии, томографии, при необходимости проводилась направ-

ленная бронхография. В результате рентгенологического обследования больным с периферическим раком легкого были даны следующие заключения (таблица II).

Таблица II

Рентгенологическое заключение	Число больных	Процент
Периферический рак легкого	130	83,4
Больше данных за периферический рак, меньше — за другие заболевания легких	11	7
Больше данных за доброкачественное поражение легких, меньше — за периферический рак	7	4,5
Туберкулез (инфильтрат, туберкулома)	3	1,9
Хроническая неспецифическая пневмония	3	1,9
Другие заболевания легких (кисты, доброкачественные опухоли)	2	1,3
Всего:	156	100

Из приведенных данных следует, что при рентгенологическом обследовании у 11 больных этой группы (7%) диагноз заболевания оставался сомнительным, а у 15 больных (9,6%) — был ошибочным.

Анализируя протоколы бронхологических исследований у 144 больных (12 больным бронхоскопия не проводилась) периферическим раком легкого, мы установили, что при эндоскопическом исследовании высказаться с уверенностью о наличии рака было невозможно ни в одном случае. В 40 случаях были отмечены косвенные признаки рака бронхов; у 27 больных эндоскопически были обнаружены в бронхах изменения, не связанные с основным процессом (бронхиты, рубцы, деформации бронхов после перенесенных заболеваний); у

77 больных в бронхах вообще не было выявлено патологии.

В результате клинико-рентгено-бронхологического обследования у больных периферическим раком была установлена стадия опухолевого процесса по классификации TNM, предложенной комиссией Международного противоракового Союза (таблица 12).

Таблица 12

Стадия опухолевого процесса	TNM	Число больных	Процент
I	T ₁ Na	75	48,1
II	T ₁ Nb	25	43 } 21,5
	T ₂ Na	14	
	T ₂ Nb	4	
III	T ₁ Nc	28	36 } 23,1
	T ₂ Nc	8	
IV	T ₁ M	1	2 } 1,3
	T ₂ M	1	
Всего:		156	100

Из 156 больных с периферическим раком легкого 98 было оперировано. Применялись следующие виды оперативных вмешательств (таблица 13):

Таблица 13

Виды оперативных вмешательств, которые применялись больным периферическим раком легкого	Число больных
Лобэктомия	54
Билобэктомия	19
Пулмонэктомия	21
Пробная торакотомия	4
Всего:	98

Всем больным, наряду с клинико-рентгенологическими методами, проводился комплекс цитологических исследований с целью выявления клеток злокачественной опухоли.

К р и т е р и и з л о к а ч е с т в е н н о с т и в ц и т о л о г и ч е с к о й д и а г н о с т и к е и ц и т о л о г и ч е с к а я х а р а к т е р и с т и к а р а з л и ч н ы х т и п о в р а к а л е г к о г о .

Критериями злокачественности клеточных элементов были морфологические особенности ядра, ядрышка, цитоплазмы клеток, взаимоотношения между клетками. Эти критерии подробно изложены в монографиях *Papanicolaou "Atlas of exfoliative cytology"* (1954), М.Г.Абрамова "Клиническая цитология" (1962), Н.Н.Шиллер-Волковой с соавт. "Цитологическая диагностика злокачественных новообразований" (1964), поэтому мы позволим себе не останавливаться на них.

Наличие одного из признаков недостаточно, чтобы дать определенное заключение о принадлежности клеток злокачественному новообразованию. Появление признаков в сочетании усиливает значение каждого из них и дает возможность дифференцировать клетки рака и неопухолевые клетки.

Одной из целей, которые мы ставили перед собой, была не только диагностика периферического рака легкого цитологическим методом, но и определение гистологического типа рака, что имеет значение при выборе лечебной тактики и в известной степени предопределяет исход лечения. Так, большинство хирургов считают оперативное лечение больных с недифференцированными формами рака мало перспективным (*Mc Donald* с соавт.,

1951; *Kirklin* с соавт., 1955; А.П.Колесов и Б.В.Красногоров, 1956; А.И.Пирогов и А.М.Липатов, 1967). По мнению А.Н.Новикова, Н.Д.Гарина, И.А.Максимова (1966), результаты химиотерапии также зависят от гистологического типа опухоли и применяемого препарата.

Каждый гистологический тип рака легкого имеет свою цитологическую характеристику, на основании которой может быть достоверно установлен. В определении гистологической формы мы пользовались классификацией А.И.Абрикосова (1947). У наших больных встретились следующие гистологические разновидности периферических злокачественных опухолей легких (таблица 14).

Таблица 14

Гистологические типы периферических злокачественных опухолей легких	Число больных	Процент
Мелкоклеточный рак	19	12,2
Крупноклеточный рак	40	25,6
Плоскоклеточный неороговевающий рак	52	33,3
Плоскоклеточный ороговевающий рак	21	13,4
Железистый рак	16	10,3
Альвеолярный рак	4	2,6
Саркома	4	2,6
Всего:	156	100

Мелкоклеточный рак. Клетки этого типа рака легкого имеют малую величину и небольшие колебания в форме и размерах по сравнению с другими типами рака. Картина мазка представляется однообразной (мономорфной): клетки округлой или овальной формы, в большинстве случаев лишены цитоплазмы, кажутся "голыядерными", хроматин в ядрах распределен в виде равномерной нежной се-

точки, ядрышки обычно не видны. При приготовлении мазков клетки этого вида опухоли легко разрушаются, в препаратах определяется ядерная субстанция в виде нитей, имеющих направление мазка (рис.1).

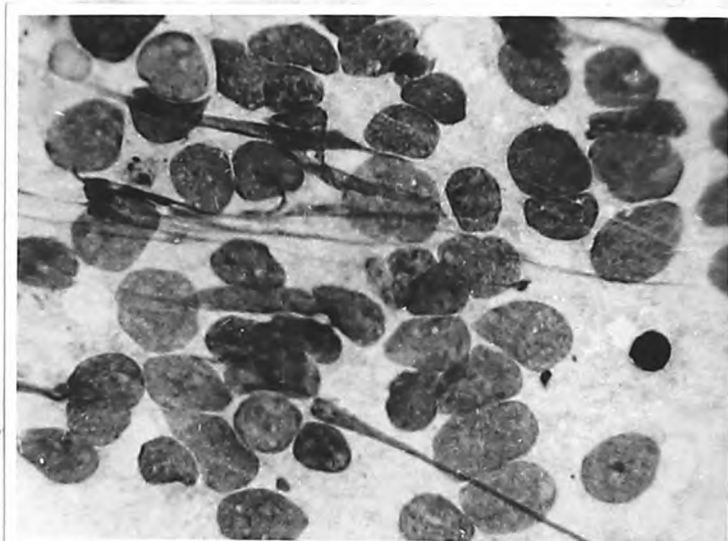


Рис.1. Мелкоклеточный рак в цитологическом препарате. X630.

В ряде случаев нам приходилось дифференцировать клетки мелкоклеточного рака и условно доброкачественной опухоли — карциноида бронха. Клетки карциноида более мелкие, округлые, очень мономорфные; ядра круглые, имеют ровный контур; хроматин располагается равномерно в виде плотной сеточки, отчего ядра в препаратах кажутся гиперхромными; цитоплазма клеток в виде узкого ободка, гиперхромная, с ободком просветления вокруг ядра; митозов не отмечается (рис.2).

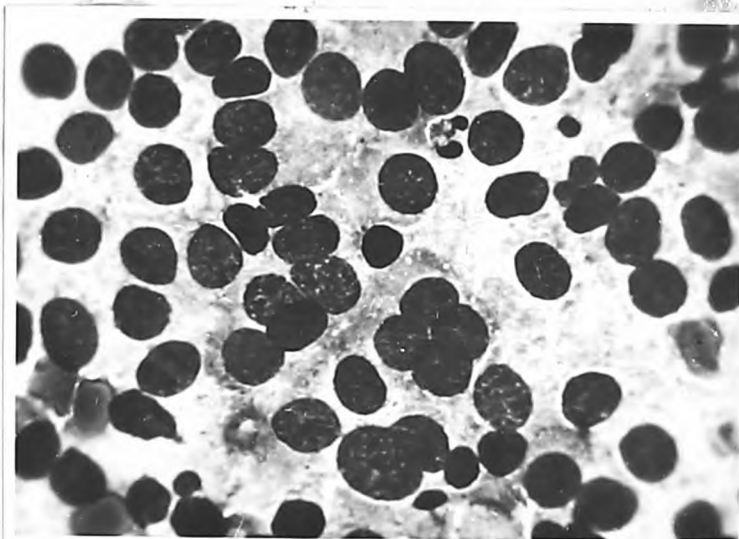


Рис.2. Цитологическая картина карциноида бронха. Х630.

По данным Н.Н.Шиллер-Волковой с соавт. (1964), Т.И.Нечаевой (1966), *Papanicolaou* (1954) определение мелкоклеточного рака в мокроте затруднено из-за малой величины клеток и отсутствия полиморфизма, что делает их похожими на моноядерные лимфоциты. Клетки этого типа рака быстро разрушаются под действием протеолитических ферментов.

Крупноклеточный рак. Характерным для него является полиморфизм клеток, располагающихся обычно в виде больших и маленьких комплексов. Цитоплазма клеток определяется в виде базофильного ободка, встречаются "голые" ядра. Ядра клеток полиморфные, имеют тонкопетлистый компактный хроматин, отчего кажутся гиперхромными. В ядрах определяются один-два гипертрофированных, неправильной формы ядрышка (рис.3).

Плоскоклеточный рак (неороговевающий). Клетки его располагаются в виде больших комплексов, имеют резко выраженные черты полиморфизма по форме, величине, окраске. Ядра очень крупные,

занимают почти всю клетку, имеют грубое петлистое строение хроматина и гипертрофированные, неправильной формы множественные ядрышки (рис.4).

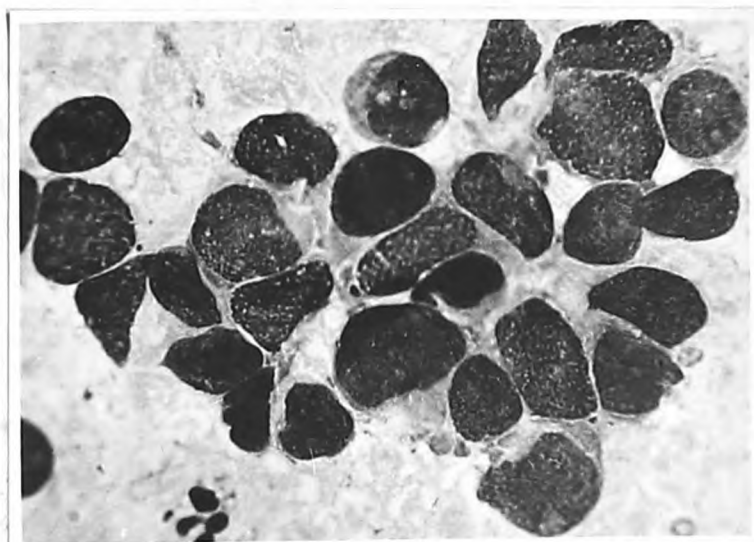


Рис.3. Крупноклеточный рак в цитологическом препарате. X630.

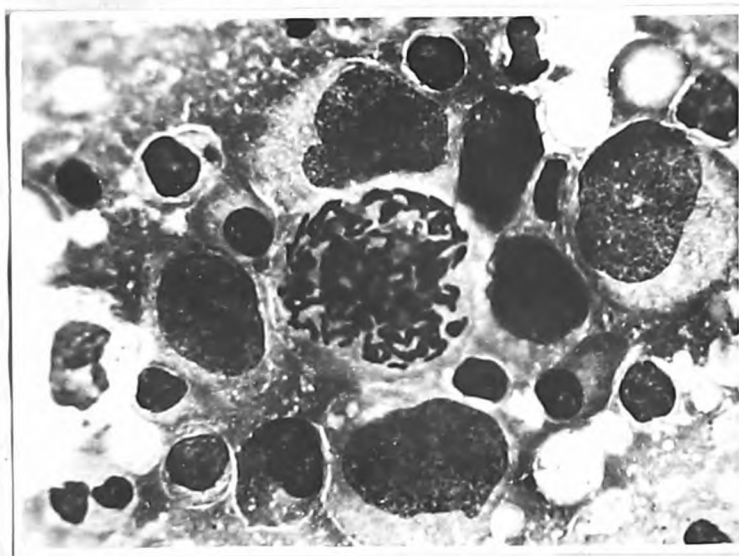


Рис.4. Плоскоклеточный неороговеваящий рак в цитологическом препарате. В центре-клетка в состоянии митотического деления, X630.

В ороговевающих клетках цитоплазма более обширна, имеет полициклический контур. Встречаются вытянутые, веретенообразной формы клетки с плохо окрашивающейся цитоплазмой. Ядра сморщены, пикнотичны, имеют бугристый контур и различную форму. Характерные для плоскоклеточного рака "жемчужины" из ороговевающих клеток в цитологических препаратах встречаются очень редко (рис.5).



Рис.5. Клетки плоскоклеточного ороговевающего рака в цитологическом препарате. X280.

Железистый рак. Клетки его менее полиморфны, округлые, овальные. Величина клеток колеблется в незначительных пределах. Ядра занимают большую часть клетки, также округлые и овальные. Хроматин в виде тонкопетливой сети, ядрышки укрупнены. В цитоплазме клеток определяются вакуоли, которые могут иметь значительные размеры (рис.6).

Сравнительно мало выраженный полиморфизм клеток железистого рака затрудняет их определение среди большого количества

неизмененных клеток бронхиального эпителия в промывных водах бронхов и в материале катетеризационной биопсии.

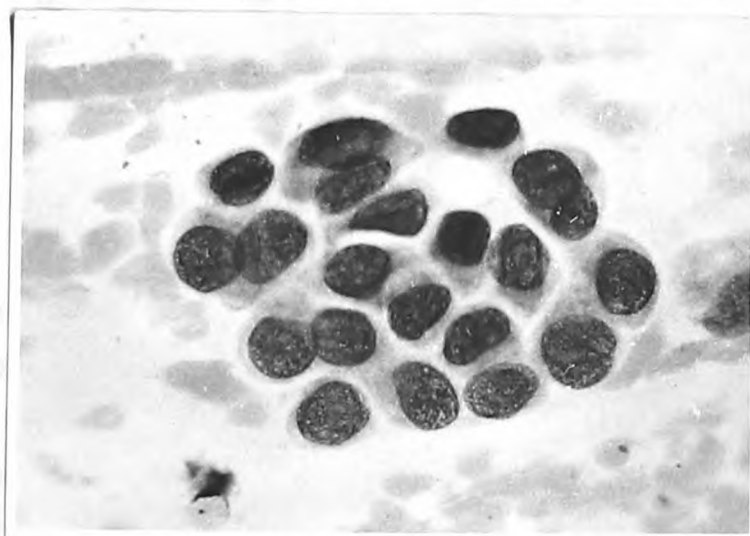


Рис.6. Железистый рак в цитологическом препарате. X630.

Однако, в ряде случаев клетки железистого рака имели настолько выраженный полиморфизм, что было основание отнести их к плоскоклеточному неороговевающему раку (рис.7).

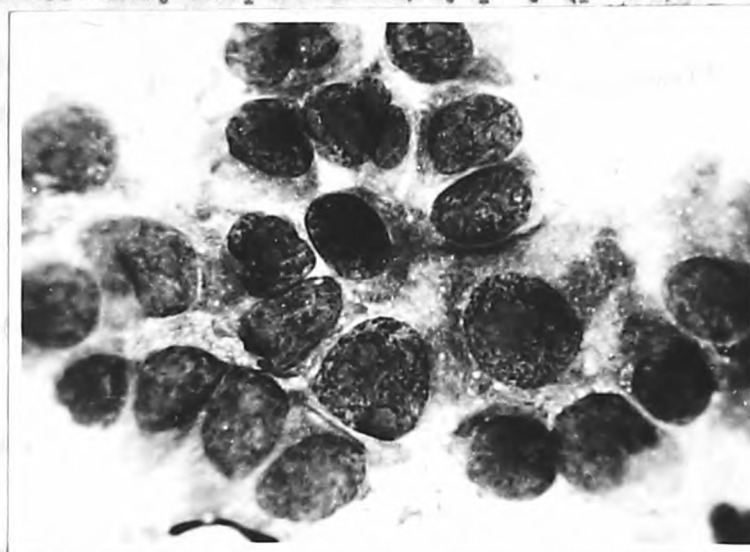


Рис.7. Комплекс клеток железистого рака в пунктате легкого.

Выраженный полиморфизм клеток, на основании которого был диагностирован плоскоклеточный неороговевающий рак. X630.

Описываемое многими авторами характерное групповое расположение клеток в виде розеток, железистых структур, сосочков, на наш взгляд, не может иметь абсолютного значения, так как в мазках такие структуры могут образовывать даже неизменные клетки слизистой бронхов. В наших исследованиях такие образования особенно часто встречались в промывных водах бронхов (рис. 14).

Альвеолярный рак. Известен и под другими названиями: альвеолярно-клеточный рак, бронхиолярноклеточный рак, аденоматоз и так далее. Более распространено последнее название. По классификации А.И.Абрикосова это особый гистологический тип рака легкого, а по гистологической классификации опухолей легкого, составленной Всемирной Организацией Здравоохранения (1967), этот рак считается разновидностью аденокарциномы.

Цитологически эта форма опухоли имеет свои особенности. Клетки чаще располагаются в виде скоплений среди большого количества слизи; границы их ясно выражены. Форма клеток различна, но преобладают вытянутые клетки цилиндрической формы, напоминающие неизменные клетки бронхиального эпителия без ресничек; встречаются клетки округлые и полигональные. Цитоплазма имеет вакуолизированную структуру, часто большие вакуоли. Круглые или овальные ядра располагаются эксцентрично и, в отличие от неизменных клеток бронхиального эпителия, имеют неровный бугристый контур, неравномерное глыбчатое распределение хроматина. Ядра гиперхромные, содержат крупные неправильной формы ядрышки (рис. 8,9).

Отсутствие выраженного полиморфизма клеток альвеолярного рака затрудняет их выявление в промывных водах бронхов и материале

катетеризационной биопсии. При этих видах исследований в цитологических препаратах присутствует большое количество клеток бронхиального эпителия, которые отторгаются при введении бронхоскопа, катетера и при аспирации содержимого бронхов.

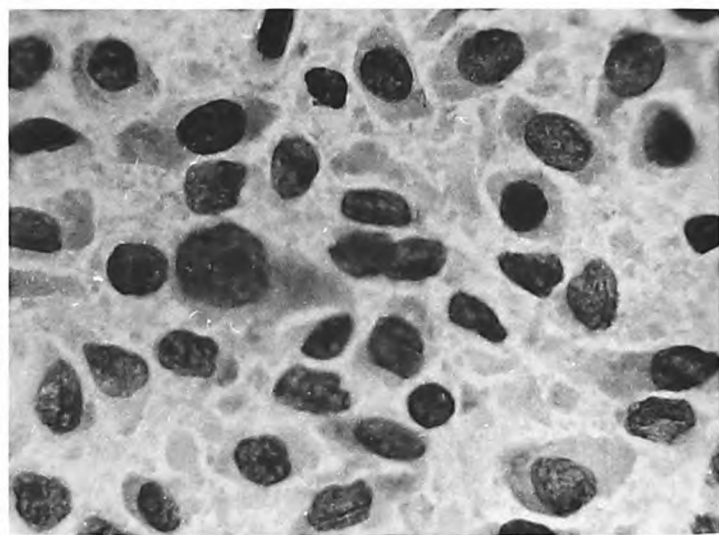


Рис.8. Клетки альвеолярного рака в мазках-отпечатках, взятых непосредственно с опухоли в макропрепарате. X630.

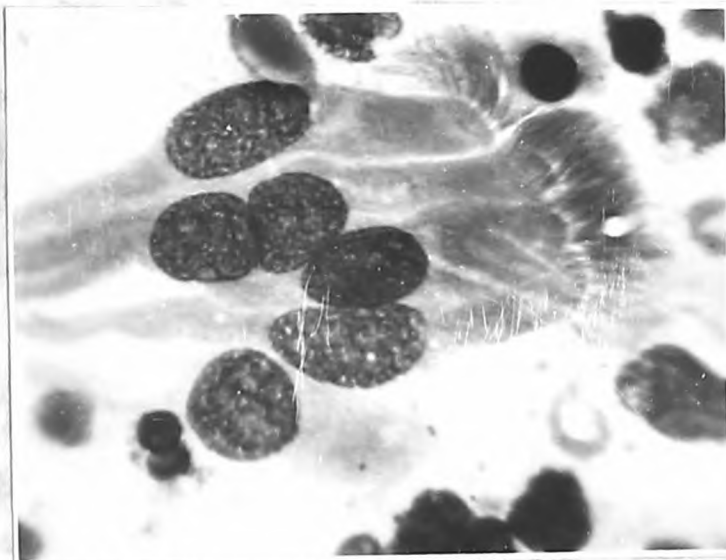


Рис.9. Неизмененные клетки бронхиального эпителия в мазках из бронха. X630.

Поэтому аденоматоз лучше распознается при исследовании мокроты и материала, полученного при трансторакальной пункции легкого.

Кроме того, цитологически трудно бывает отдифференцировать клетки железистого рака и аденоматоза, особенно при вакуолизации цитоплазмы. Основным отличием в этом случае следует считать преобладание скоплений клеток при аденоматозе и более выраженный полиморфизм клеток при аденокарциноме.

Саркома легкого среди других злокачественных опухолей легких встречается редко. Клетки ее в цитологических препаратах чаще обнаруживаются в разобранном состоянии. Нами был диагностирован полиморфноклеточный вариант саркомы легкого.

Ф о р м ы з а к л ю ч е н и й п о ц и т о л о - г и ч е с к о м у и с с л е д о в а н и ю

Результаты цитологического исследования оформлялись нами в виде заключения. Ответ давался в трех вариантах:

- 1) положительный ответ, когда в препаратах обнаруживали значительное количество комплексов или большие скопления разрозненных клеток, которые в совокупности обладали всеми (или большинством) основными морфологическими признаками, характеризующими клетки раковой опухоли; в подавляющем большинстве случаев указывался гистологический тип опухоли;
- 2) сомнительный ответ, когда удавалось выявить небольшое количество клеток и их комплексов с чертами злокачественной атипии или когда отмечали много комплексов клеток, но

признаки злокачественности были недостаточно ярко выражены;

- 3) отрицательный ответ, когда в цитологических препаратах не находили клеток рака; в этом случае приводилось описание обнаруженных клеточных элементов; если они были характерны для других заболеваний, выставляли соответствующий диагноз (например, туберкулез, карциноид и так далее).

II группа. Туберкулез легких (54 больных).

Распределение больных этой группы по полу и возрасту представлено в таблице 15.

Таблица 15

	Возраст больных в годах					Всего
	до 20	20-29	30-39	40-49	50-59	
Мужчины	4	7	13	9	7	40
Женщины	2	1	4	4	3	14
Всего:	6	8	17	13	10	54

Из приведенных данных следует, что в группе больных туберкулезом преобладают мужчины молодого возраста.

У 30 больных этой группы заболевание выявлено при профилактических осмотрах; у 13 болезнь развивалась исподволь, начинаясь обычно со слабости, потливости, субфебрилитета; у 11 больных отмечено острое начало заболевания: повышение температуры тела до 38-39°, боли в груди, кашель сухой или с выделением

мокроты. С правильным диагнозом туберкулеза легких в клинику направлено 32 больных (59,2%). При поступлении не предъявляли жалоб 34 больных (62,9%), жалобы общего порядка (слабость, плохой аппетит и сон) отмечали 4 больных (7,4%), боли в грудной клетке, кашель, одышка, кровохарканье в различных комбинациях были у 16 больных (29,7%).

В результате клинико-рентгенологического обследования больных этой группы им были даны следующие заключения (таблица 18).

Таблица 18

Рентгенологическое заключение	Число больных
Туберкулез (туберкулома, инфильтрат)	38
Больше данных за туберкулез, меньше- за другие шаровидные образования	2
Меньше данных за туберкулез, больше- за другие шаровидные образования	4
Периферический рак легкого	6
Хроническая неспецифическая пнев- мония	4
Всего	54

При эндоскопическом исследовании больных туберкулезом легких патологии в бронхах не было обнаружено у 25 больных, у 10- найдены явления неспецифического воспаления крупных бронхов, у 4- пигментированные рубцы на месте бывших перфораций казеозных масс из прилежащих лимфоузлов, у 2- рубцовые изменения бронхов поствоспалительного характера; 13 больным бронхоскопия не проводилась.

При цитологическом исследовании специфическим для

туберкулеза является нахождение групп эпителиоидных клеток, клеток Пирогова-Лангганса и творожистого некроза.

Эпителиоидные клетки среди общей массы клеточных элементов выделяются своей более светлой окраской. Ядра их овальные, округлые или вытянутые. Хроматин в виде редкой сеточки, отчего ядра кажутся недокрашенными. Цитоплазма клеток бледно-голубая, без четких контуров, окружает ядро довольно широким ободком. Однако встречаются клетки, в которых цитоплазма едва определяется (рис. IО).

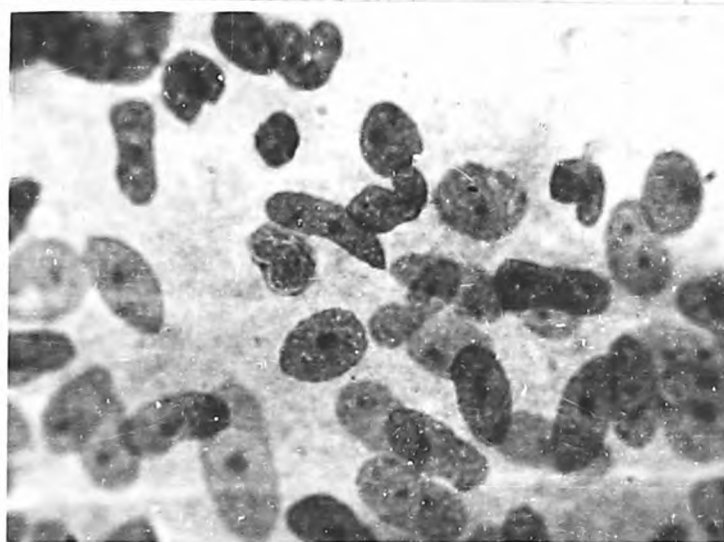


Рис. IО. Скопление эпителиоидных клеток. X630.

Гигантские клетки Пирогова-Лангганса округлой или несколько овальной формы отличаются своими размерами и содержат большое число ядер, которые имеют ту же характеристику, что и эпителиоидные клетки. Ядра располагаются по периферии клеток в виде полуовала. Цитоплазма гигантских клеток обильная, гомогенная (рис. II).

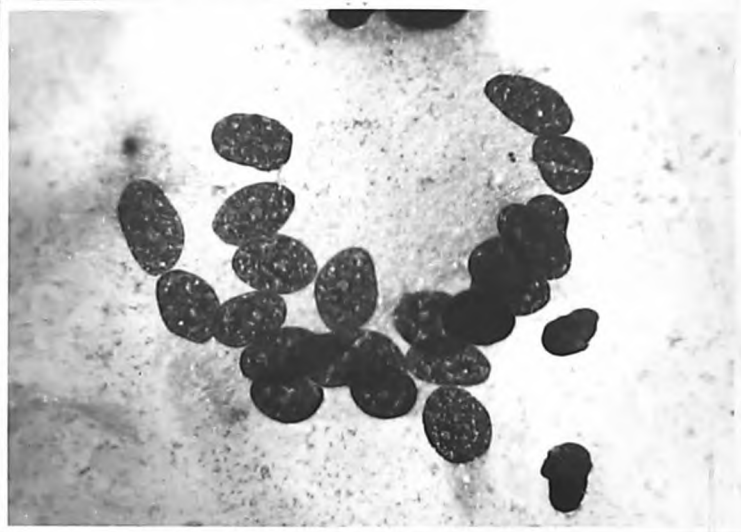


Рис. II. Цитологический препарат. Гигантская клетка Пирогова-Лангганса, занимающая все поле зрения. X630.

Творожистый некроз в цитологических препаратах определяется в виде бесструктурных масс, среди которых обнаруживаются зрелые лимфоциты, плазматические и эпителиоидные клетки. Большинство клеточных элементов разрушено (рис. I2). Это

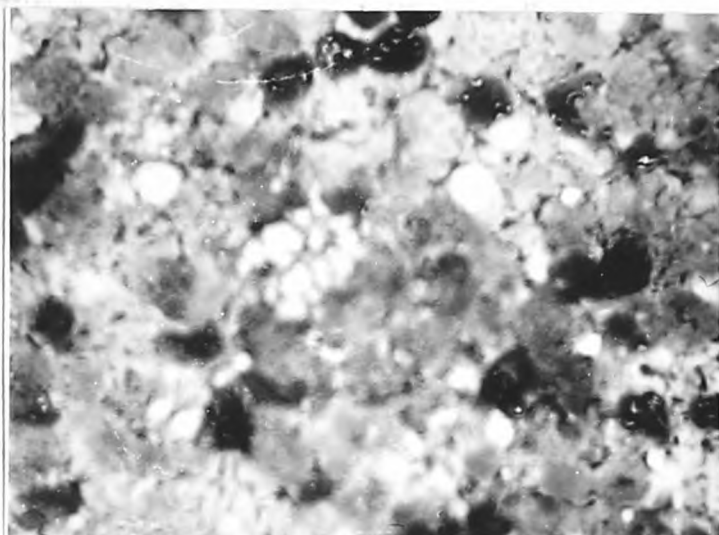


Рис. I2. Микроскопическая картина творожистого некроза. Разрушенные клетки располагаются среди бесструктурных масс детрита. X630.

затрудняет достоверное определение туберкулезной природы заболевания, так как некротические массы могут быть получены из очага распада опухоли.

III группа. Хроническая неспецифическая пневмония, имеющая шаровидную форму (34 больных).

В эту группу вошли больные с "шаровидными" фокусами хронической неспецифической пневмонии, дифференциальный диагноз которых с периферическим раком легкого представлял значительные трудности. По полу и возрасту они распределялись следующим образом (таблица 17).

Таблица 17

	Возраст больных в годах						Всего
	до 20	20-29	30-39	40-49	50-59	старше 60	
Мужчины	-	1	10	14	2	1	28
Женщины	-	1	2	4	-	-	6
Всего:	-	2	12	18	2	1	34

Из таблицы 17 видно, что в группе больных хронической неспецифической пневмонией в возрасте до 40 лет значительно больше больных, чем это имело место при периферическом раке легкого. Они составили 41,2% против 5,7% в группе больных раком легкого.

Из анамнеза установлено, что заболевание выявлено при профилактических осмотрах всего у 4 больных, то есть в 11,8%, против 43,6% при периферическом раке. У 27 больных заболевание началось остро с ознобом и повышением температуры до 39-40°, болями в груди и кашлем. Больные отмечали отхождение

большого количества гнойной мокроты с запахом. В трех случаях заболевание развивалось исподволь, начиналось со слабости, потери аппетита, сухого кашля.

С правильным диагнозом поступило в клинику 16 больных (47%). При поступлении жалобы предъявлял 31 больной. Кашель с гнойной мокротой отмечали 19 больных (с запахом у 10, без запаха у 9), кровохарканье было у 11 больных, боли в грудной клетке- у 17, одышка- у 8.

В результате клинико-рентгенологического обследования, проведенного группе больных с хроническими неспецифическими воспалительными процессами легких, правильный диагноз был установлен у 30 больных (88,2%), а у 4 больных диагностирован периферический рак легкого.

1У группа. Доброкачественные внебронхиальные опухоли (16 больных).

По полу и возрасту больные этой группы распределялись следующим образом (таблица 18):

Таблица 18

П о л	Возраст больных в годах					Всего
	до 20	20-29	30-39	40-49	50-59	
Мужчины	-	-	5	3	3	11
Женщины	-	-	2	1	2	5
Всего:	-	-	7	4	5	16

Таким образом, среди больных этой группы преобладали мужчины. У 11 больных патология в легких выявлена при профилактическом осмотре, лишь 5 больных обратились к врачу с жалобами на боли в грудной клетке, слабость, редкий кашель без мокроты.

Ни один больной не был направлен в клинику с правильным диагнозом доброкачественной опухоли. Чаще всего в направлениях фигурировали диагнозы периферического рака (9 больных) и туберкуломы (6 больных).

Обследование, проведенное в клинике, позволило правильно диагностировать заболевание у 12 из 16 больных; у 3 больных был ошибочно диагностирован периферический рак легкого, а у 1- хроническая неспецифическая пневмония.

Методы получения материала для цитологического исследования и техника исследования

Результаты цитологических исследований зависят от трех основных факторов:

- 1) способа получения материала,
- 2) методики приготовления препаратов,
- 3) самого исследования, которое складывается из совокупности приемов обнаружения клеток раковой опухоли и их идентификации.

С целью дифференциальной диагностики "шаровидных" образований легких нами применялись следующие виды цитологических исследований:

- исследование мокроты у 221 больного;
 - исследование промывных вод бронхов у 235 больных;
 - исследование материала, полученного при катетеризации периферических бронхов по *Friedel*, у 194 больных;
 - исследование материала, полученного при трансторакальной пункции легкого, у 118 больных.
- ВСЕГО было изучено 1579 анализов, взятых у 260 больных,

т.е. на одного больного приходилось в среднем 6,07 анализа.

М е т о д и к а ц и т о л о г и ч е с к о г о и с с л е д о в а н и я м о к р о т ы

Техника приготовления мазков мокроты. Исследованию подвергалась утренняя порция мокроты, которую больной выделял натощак при глубоком откашливании после прополаскивания полости рта водой. Эта процедура выполнялась в присутствии лаборанта или медицинской сестры, знакомой с правилами забора мокроты для цитологического исследования. Мокроту собирали в течение 3-5 дней до бронхологического исследования и 5 дней после катетеризации периферических бронхов. Её помещали в чашки Петри и разбирали в течение первого же часа после выделения, так как длительное хранение мокроты вызывает изменение структуры клеток и затрудняет их оценку. Чашки ставили на черный или белый фон, мокрота распределялась в них тонким слоем.

Макроскопически у 44 больных мокрота была слизистой, у 32- слизисто-гнойной, у 22- гнойной. Примесь крови в мокроте (до бронхологического исследования) отмечена у 16 больных.

С помощью тонкого шпателя и препаровочной иглы среди слизи отыскивали кусочки и клочки, которые выделялись своей консистенцией, формой, окраской (плотноватые, сероватые, кровянистые, беловатые пленки). Их отделяли от слизи, переносили на предметные стекла и расщепляли, чтобы получить тонкие препараты для микроскопического исследования.

Влажный мазок быстро просматривали по полям зрения при малом увеличении микроскопа (20х7х1,5). При этом мы получали первое впечатление о характере забранного материала, о клеточных

и неклеточных элементах, содержащихся в мокроте. Тогда же мы выбирали препараты, которые имели клеточные элементы, подозрительные на раковые, и окраска которых была бы наиболее рациональной. Однако решающего значения в диагностике рака легкого изучение нативных препаратов мокроты не имело, так как ряд признаков раковых клеток выявляется только при окраске. Наличие в мокроте эластических волокон, кристаллов холестерина и гематоидина, которые определяются в нативных препаратах, не имеет самостоятельного диагностического значения: они встречаются при любой деструкции в легочной ткани, в том числе, и при раке легкого (А.Я.Альтгаузен и Г.И.Беркман, 1956).

Для окраски обычно готовили не менее 5 препаратов-мазков от каждого больного.

Техника окраски. Окраска препаратов мокроты в начале нашей работы производилась азур-эозиновой смесью по Романовскому-Гимза, а затем-гематоксилин-эозином по схеме, принятой в Онкологическом институте им. П.А.Герцена.

После неполного подсыхания мазки 15-20 минут фиксировали в смеси Никифорова (равные объемные части абсолютного этилового спирта и эфира) и окрашивали по приводимой ниже схеме.

Номер сосуда	Реактивы	Время окраски	Примечание
1	2	3	4
1	Спирт этиловый 70°		
2	Спирт этиловый 50°		
3	Вода дистиллированная		
4	Гематоксилин по Карачи	10-15 минут	В зависимости от зрелости краски

I	2	3	4
5	Вода водопроводная		
6	Вода водопроводная	3-5 минут	
7	Спирт этиловый 50°		
8	Спирт этиловый 70°		
9	Спирт этиловый 80°		
10	Спирт этиловый 96°		
11	0,5%-ный спиртовой раствор спирторастворимого желтоватого эозина	2 минуты	
12	Спирт этиловый 96°		
13	То же		Для отполаскивания эозина
14	То же		

Препарат задерживали указанное время только в тех сосудах, где это обозначено, в остальных прополаскивали качательными движениями. Из последнего сосуда (14) препарат должен выходить без остатков излишнего эозина (узнается по бесцветности стекающих с препарата капель спирта). Спирт меняли по мере насыщения его краской или при ослаблении его крепости в результате заноса вместе с препаратом воды. Вода менялась ежедневно. Краска гематоксилин периодически профильтровывалась через бумажный фильтр и, по мере надобности, дополнялась из запасного раствора.

Н.Н.Шиллер-Волкова с соавт. (1964) указывает на преимущество именно этой методики по сравнению с гематологическими красителями при исследовании мокроты. Содержащаяся в мокроте слизь растворяется, препарат просматривается на всю толщину мазка, что важно для выявления раковых клеток. Контрастная

окраска ядра и цитоплазмы клеток позволяет просмотреть значительные комплексы, в которых клетки раковой опухоли лежат в несколько слоев. При этой методике хорошо определяются клетки опухоли, принадлежащие различным гистологическим типам рака легкого. В том числе, хорошо определяются и клетки плоскоклеточного ороговевающего рака, которые трудно обнаружить из-за непрокрашенной цитоплазмы в препаратах, окрашенных азур-эозиновой смесью.

Микроскопическая картина препаратов мокроты. Окрашенные препараты мы высушивали на воздухе и микроскопировали. Под малым увеличением микроскопа (20х7х1,5) выбирали клетки и комплексы клеток, которые заслуживали тщательного изучения и дополнительно их рассматривали с помощью иммерсионного увеличения (90х7х1,5).

Помимо клеток раковой опухоли, выявление которых являлось нашей основной задачей, в мокроте определяли и многие другие клеточные элементы: клетки многослойного плоского эпителия, клетки цилиндрического эпителия бронхов, нейтрофильные лейкоциты, эритроциты, альвеолярные макрофаги и гистиоциты.

Нам приходилось дифференцировать клетки рака с клетками бронхиального эпителия при метаплазии и с альвеолярными макрофагами. Отличительные признаки клеток опухоли и клеток при метаплазии эпителия будут изложены в разделе "Причины ложноположительных результатов" (глава III).

Альвеолярные макрофаги в отличие от раковых клеток образуют только скопления и никогда не образуют комплексов. Они распознаются по содержанию в цитоплазме различных включений

черного, бурого, зеленовато-серого пигмента. Цитоплазма макрофагов окрашивается менее интенсивно, чем в раковых клетках, не имеет четких границ; округлые и вытянутые ядра чаще располагаются по периферии клеток, хроматин имеет тонкопетлистое строение. Полиморфизм макрофагов относится только к размерам клеток, а форма их однотипная, круглая (рис.13).

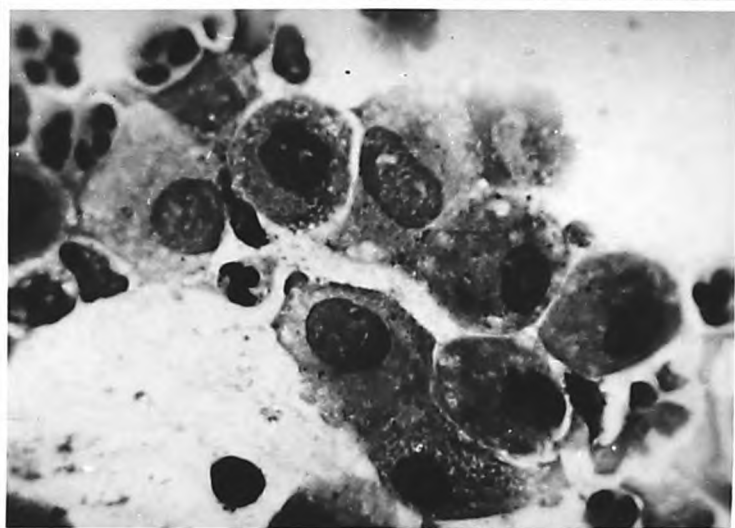


Рис.13. Скопление макрофагов в мокроте; выраженный полиморфизм ядер по величине. X630.

А.Я.Альтгаузен (1948), Т.В.Хитрово-Горева (1949), *Niemöller* и *Bauchhens* (1965) считают присутствие большого количества альвеолярных макрофагов со значительным содержанием капель жира косвенным признаком рака легкого. О.И.Моисеева (1959), изучая диагностическое значение пигментсодержащих макрофагов при заболеваниях легких, пришла к выводу, что они неспецифичны для рака легкого. В.Н.Зубцовский (1965) отметил полиморфизм альвеолярных макрофагов при хронических воспалительных процессах в легких. По *Paranisolaou* (1956) наличие в мокроте гигантских фагоцитов в большом количестве — признак хронического воспаления.

Методика цитологического и сле- дования промывных вод бронхов

Техника получения промывных вод бронхов и бронхиального секрета. Бронхиальный секрет и промывные воды бронхов мы получали при диагностической трахеобронхоскопии. Последняя выполнялась под внутривенным барбитуровым или ингаляционным фторотановым наркозом с мышечными релаксантами короткого действия. Если в бронхах содержалось значительное количество секрета, его отсасывали с помощью электроотсоса металлической трубкой длиной 70 см и внутренним диаметром 3 мм. Между трубкой и вакуум-отсосом находилась специальная ловушка, в которой собирался бронхиальный секрет. Трубку-катетер при включении вакуум-отсоса промывали физиологическим раствором, который так же собирался в ловушку.

Если в бронхах было мало секрета, то в просвет соответствующего дренирующего бронха (долевого или сегментарного) вводилась указанная металлическая трубка и через нее в бронх вливали 10 мл физиологического раствора. Через 30-60 секунд содержимое отсасывали электроотсосом, затем процедуру повторяли. Такая методика позволяла взять для исследования бронхиальный секрет или промывные воды из соответствующего долевого или сегментарного бронха.

Полученный смыв представляет собой физиологический раствор, в котором содержится взвесь клеток, комплексы клеток и слизи. Слизь обычно содержится немного, она не мешает окраске и исследованию препаратов.

Смыв центрифугировали в течение 5 минут при 1500-2000 об/мин, затем сливали верхний слой, а весь осадок распределяли на предметных стеклах, растягивая комочки зондом и шпатель так, чтобы получились тонкие мазки. Последние слегка подсушивали, фиксировали в смеси Никифорова 15-20 минут и окрашивали азурэозиновой смесью по Романовскому-Гимза.

Техника окраски. Краску наливали пипеткой равномерным слоем на предметное стекло на 2 минуты, после чего раствор этой же краски в разведении 1:10 наливали на 8 минут. Затем окраску смывали водопроводной водой, препарат высушивали на воздухе и микроскопировали. Такая методика позволяет быстро окрасить большое количество препаратов. В тонких мазках можно хорошо разграничить структуру клетки и хорошо выделить ядро со всеми тонкостями строения хроматина.

Микроскопическая картина смыва бронхов имеет свои особенности. Большое число клеток слизистой оболочки бронхов в виде комплексов и скоплений, которые отторгаются в значительном количестве во время бронхоскопии и аспирации бронхиального содержимого. В мазках всегда присутствует кровь в большем или меньшем количестве, что связано с травмированием стенки бронхов концом катетера и бронхоскопа. Обрывки слизистой оболочки бронхов при аспирации скручиваются в образования, напоминающие железистые структуры, которые приходится дифференцировать с комплексом клеток железистого рака (рис.14).



Рис. 14. Клетки бронхиального эпителия, образующие железу в промывных водах бронхов. Х630.

Правильной интерпретации этих образований способствовало изучение морфологических особенностей каждой клетки, принадлежащей образованию. Отсутствие полиморфизма клеток, равномерное тонкопетлистое строение хроматина ядер и ровный контур их, а также наличие ресничек у ряда клеток, как видно на рис. 14, позволяло отнести их к "доброкачественным" клеткам.

Эти особенности микроскопической картины промывных вод бронхов отмечают в своих работах Н.Н.Шиллер-Волкова и Б.А.Рудявский (1956), С.И.Ярчевская (1962). По их мнению, они могут служить причиной диагностических ошибок.

При периферическом раке легкого клетки опухоли в смыве бронхов располагаются в виде единичных разбросанных экземпляров и небольших редких комплексов. В самих раковых клетках наступают изменения: большинство из них определяется в виде "голых" ядер, так как цитоплазма теряет свои четкие границы и часто не определяется вообще. Это еще больше нарушает ядерно-

цитоплазматическое соотношение в сторону увеличения ядра. Хроматин в ядрах чаще имеет вид разреженной грубой сети, а ядрышки набухают и теряют четкие очертания (рис.15). Естественно, что идентификация этих клеток затруднительна.

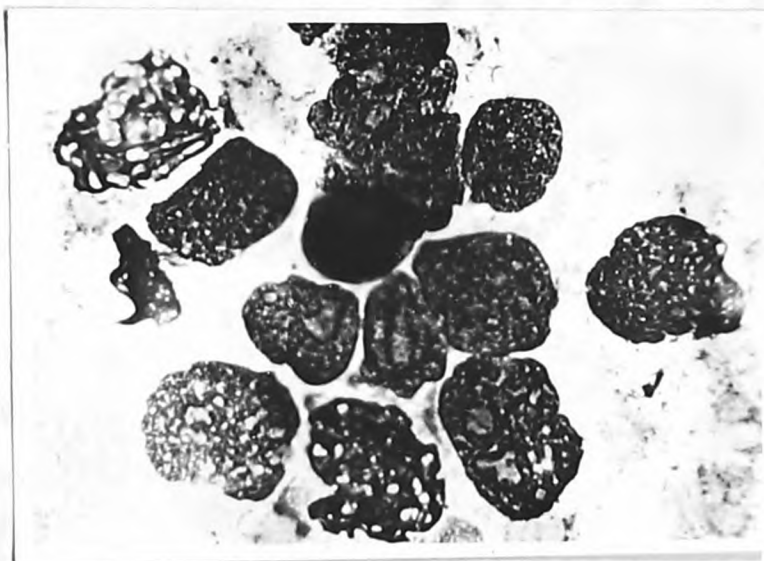


Рис.15. Клетки плоскоклеточного неороговевающего рака в промывных водах бронхов. X630.

Клетки раковой опухоли, как и неизмененные клетки бронхиального эпителия, могут скручиваться, образуя в смыве бронхов железистоподобные структуры, что может привести к ошибочной диагностике аденокарциномы (рис.16).

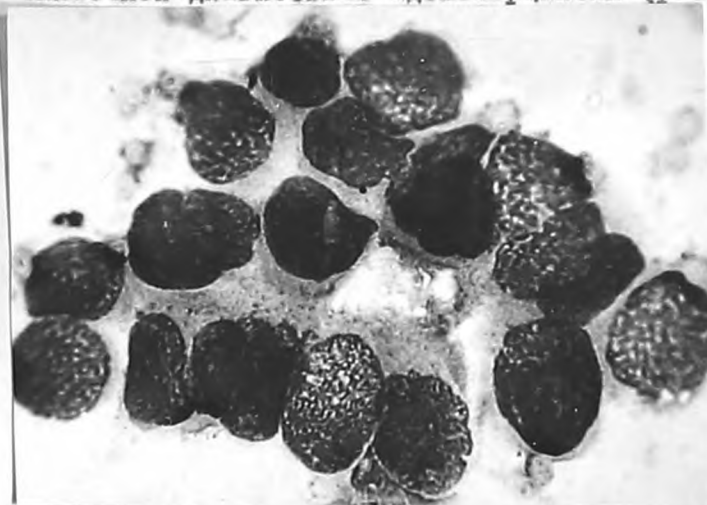


Рис.16. Комплекс клеток плоскоклеточного неороговевающего рака в промывных водах бронхов в виде железки. X630.

Методика цитологического исследования материала, полученного при катетеризационной биопсии

Техника катетеризации периферических бронхов. Предварительно по рентгенограммам и томограммам мы уточняли сегментарную локализацию периферических образований. Зондирование бронхов начинали с обычной трахеобронхоскопии, которую выполняли под внутривенным барбитуровым наркозом с релаксантами короткого действия.

После осмотра трахеобронхиального дерева брали для цитологического исследования секрет и промывные воды из соответствующих бронхов, а затем производили катетеризацию мелких бронхов, непосредственно дренирующих патологическое образование. В отличие от других авторов, которые для этой цели применяют эластические зонды из резины или синтетических материалов (сердечные зонды), мы пользовались жесткими управляемыми катетерами и кусачками, предложенными А.С.Тарасовым. Катетер представляет собой металлическую трубку с внутренним диаметром 0,2-0,6 см, длиной 55 см, к концу которого прикреплена проволочная спираль соответствующего диаметра длиной 8-12 см. Трубка и спираль изготовлены из нержавеющей стали. Спираль покрыта тонкой полиэтиленовой пленкой, позволяющей сохранить герметичность, необходимую при заборе материала аспирационным путем. Управление катетером осуществлялось тракцией за нить из монолитного капрона, прикрепленную к концу спирали. Направление изгиба спирали соответствует ручке, прикрепленной к противоположному краю катетера (рис.17).

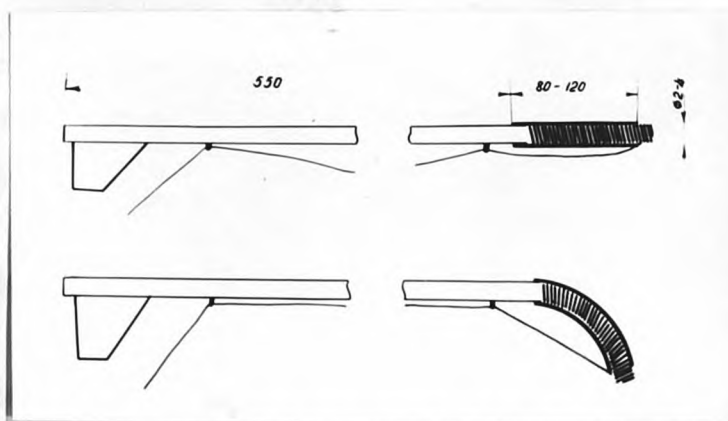


Рис 17. Эскиз жесткого управляемого катетера.

Катетеры большого диаметра (0,6 см) использовали при зондировании бронхов 4-5 порядка как направители для катетеров диаметром 0,2 см. К концу последнего прикреплен наконечник типа геологического бура. Более подробные технические данные описаны в статье А.С.Тарасова и А.С.Тепина, опубликованной в журнале "Грудная хирургия", 1969, 6, 106.

Управляемые катетеры вводили в долевой, зональный или сегментарный бронх под контролем зрения, дальнейшее их продвижение осуществлялось под контролем рентгеновского экрана. Если удавалось вплотную подойти к патологическому образованию, то вращательными движениями катетера, оканчивающегося буром, брался материал для исследования. Последний сразу же распределялся тонким слоем на предметных стеклах для цитологического исследования. В ряде случаев с помощью бура получали количество материала, достаточное и для гистологического исследования.

Если не удавалось подвести катетер непосредственно к патологическому очагу, что наблюдалось при различных деформациях бронхиального дерева или при локализации поражения

в плаще легкого, конец катетера оттягивали на 0,5 см от патологического образования, вводили через него 10 мл физиологического раствора и затем отсасывали его.

Таким образом, для цитологического исследования при катетеризации мелких бронхов мы получали материал двух видов: мазки с катетера или бура, которые фиксировали и окрашивали, и промывные воды бронхов. Промывные воды бронхов содержали клеточные элементы периферических бронхов и патологического очага, значительное количество крови. Этот материал проходил те же стадии обработки, что и обычные промывные воды бронхов.

Техника окраски материала катетеризационной биопсии. Мазки которые готовились из материала катетеризационной биопсии, окрашивали по Романовскому-Гимза. В выборе красителя мы отдавали предпочтение азур-эозиновой смеси из-за быстроты окраски и четкого прокрашивания структуры клеток. Подробно техника окраски по Романовскому-Гимза описана на странице 79.

Микроскопическая картина мазков из материала катетеризационной биопсии отличалась значительным содержанием комплексов клеток опухоли, если катетеризация была произведена технически правильно и если материал был взят не из зоны некроза опухоли. По концентрации клеточных элементов рака эти мазки соответствуют отпечаткам с ткани опухоли. Фон для них создают клетки крови.

При неудачных катетеризациях периферических бронхов, когда из-за травмирования стенок бронхов (при многократных попытках зондирования) не удавалось подойти вплотную к опухоли, в полученном материале обнаруживали среди сгустков крови лишь

значительное количество неизмененных эпителиальных клеток в виде больших скоплений и комплексов. Клетки злокачественной опухоли в таких мазках находили очень редко, обычно в виде единичных экземпляров и небольших комплексов.

Если результаты катетеризационной биопсии оказывались отрицательными или сомнительными, то у таких больных в течение 5 дней собирали мокроту для цитологического исследования. Техника ее сбора и исследования была обычной.

М е т о д и к а ц и т о л о г и ч е с к о г о и с с л е -
д о в а н и я м а т е р и а л а , п о л у ч е н н о г о
п р и т р а н с т о р а к а л ь н о й п у н к ц и и
л е г к о г о .

Техника трансторакальной пункции легкого. Материал для цитологического исследования мы получали с помощью аспирационной и пункционной биопсий легкого.

Подготовка к пункции сводилась к тщательному рентгенологическому исследованию для уточнения локализации поражения и места укола. Последнее определялось при рентгеноскопии и фиксировалось металлической меткой. При больших опухолях, чтобы получить полноценный материал, метку накладывали вне центра шаровидной тени. По данным *Fouquet* с соавт. (1964), *Lauby* с соавт. (1965), *Dahlgren* и *Nordenström* (1966) в центральной части опухоли чаще бывает некроз.

Большинство пункций легкого выполнено под местной анестезией; ткани грудной стенки и межреберья послойно инфильтрировали 0,25%-ным раствором новокаина. Иглу вводили по верхнему краю ребра. Пункцию легкого производили при горизонтальном положении больного на трохоскопе.

Трансторакальная аспирационная биопсия осуществлялась иглой длиной 7-10 см и наружным диаметром 0,8 мм. Аспирация производилась шприцем емкостью 20 мл с плотно притертым поршнем, шприц с иглой перед пункцией просушивали спиртом, а затем эфиром.

Прокол грудной стенки, плевры, легкого производили насаженной на шприц иглой. После прокола плевры направление движения иглы к патологическому образованию корректировали под контролем рентгеноскопии в двух проекциях. Когда игла достигала патологического фокуса, рентгеноскопию прекращали. Далее производили энергичное движение поршнем шприца без его извлечения. Перед извлечением иглы из легкого шприц с нее снимали, чтобы не допустить разбрызгивания материала по стенкам шприца. После извлечения иглы из легкого содержимое тотчас выдували на обезжиренные предметные стекла и равномерно растягивали, избегая растяжения и размазывания по стеклу. Мазки фиксировали в спирто-эфирной смеси и окрашивали по Романовскому-Гамза.

Для пункционной биопсии применяли модифицированную иглу *Silverman* и иглу типа *Hauser*. Эти иглы состоят из троакара с наружным диаметром 2,1 мм, мандрена, расщепленной иглы диаметром 1,5 мм. Конец каждой branши иглы *Hauser* запаян, что выгодно отличает ее от иглы *Silverman*, так как при обратной тракции иглы через троакар создается замкнутый полый цилиндр, в котором ущемляется столбик ткани (рис.18).

Троакар, создающий канал для расщепленной иглы, оставляли на месте до тех пор, пока не получали достаточного количества материала. Иначе говоря, расщепленную иглу можно было при необхо-

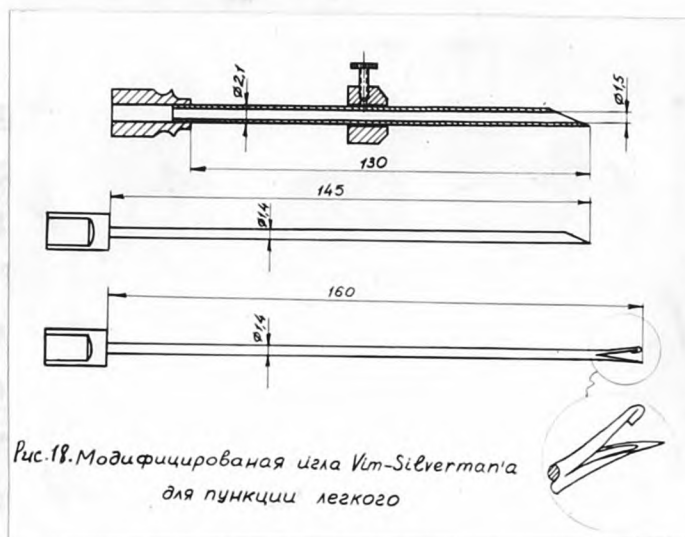


Рис. 18. Модифицированная игла для пункции легкого.

димости подводить к патологическому образованию несколько раз, не причиняя больному неприятных ощущений. Затем к троакару присоединялся шприц, с помощью которого создавалось разрежение, троакар извлекали. Полученный материал тонким слоем распределяли на предметных стеклах.

Контроль за положением иглы в легком осуществлялся так же как при аспирационной биопсии рентгеноскопией в двух проекциях. После пункции легкого производили рентгенологический контроль через 2 и 24 часа. Это позволяло своевременно обнаружить возможные осложнения и при необходимости приступить к их лечению.

Методика обработки материала, полученного с помощью пункционной биопсии, была такой же, как при аспирационной биопсии. В тех случаях, когда при пункционной биопсии получали количество материала, достаточное для гистологического исследования, его проводили параллельно с цитологическим исследованием.

Микроскопическая картина пунктата легкого. Пунктат легкого при периферическом раке содержал обычно только клетки опухоли на фоне небольшого количества форменных элементов крови. Распознавание их и определение гистологического типа рака не вызывало затруднений.

При туберкулезе, хронической пневмонии, доброкачественных опухолях целенаправленное получение материала для цитологического исследования с помощью пункции способствовало быстрому выявлению клеток, характеризующих тот или иной не-злокачественный процесс в легком. В препаратах отсутствовали, как правило, эпителиальные клетки дыхательных путей, которые содержались в большом числе при других видах исследований.

Г Л А В А III

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РАКА И ДРУГИХ

"ШАРОВИДНЫХ" ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

(Результаты собственных исследований)

Перед нами стояла задача уточнить разрешающие возможности комплексного цитологического исследования в диагностике периферического рака легкого и при его отличительном распознавании от некоторых ограниченных форм туберкулеза, от внебронхиальных доброкачественных опухолей и шаровидных фокусов хронической пневмонии. Решению этих задач и посвящена настоящая глава.

В таблице 19 представлена общая сводка эффективности цитологического метода по нозологическим формам.

Таблица 19

Нозологическая форма	Число боль- ных	Диагностированы цитоло- гическим методом
Периферический рак легкого	156	144 (92,3%)
Туберкулез легких	54	16 (29,6%)
Хроническая неспецифиче- ская "шаровидная" пневмония	34	
Доброкачественные внеброн- хиальные опухоли	16	1 (6,2%)
Всего:	260	172

Таким образом, разрешающая способность метода была высокой при периферическом раке легкого, незначительной — при туберкулезе. При доброкачественных опухолях только у одного больного оказалось возможным на основании микроскопической картины идентифицировать заболевание. Более подробно результаты исследований мы рассмотрим по нозологическим группам.

Результаты цитологических исследований при перифе-
рическом раке легкого

Д о с т о в е р н о с т ь р е з у л ь т а т о в ц и -
т о л о г и ч е с к и х и с с л е д о в а н и й

Для изучения диагностической ценности цитологического метода нами проведено исследование различного материала 156 больных периферическим раком легкого. Правильный диагноз установлен у 144 больных, т.е. в 92,3±2,1%.

Таким образом, по своим разрешающим возможностям комплексное цитологическое исследование не уступает рентгенологическому методу, которому отводится решающая роль в диагностике периферического рака (*Boyd*, 1954; *Victor*, 1955; А.И.Савицкий, 1957; Ф.Г.Углов, 1958; Е.Я.Подольская, 1962; О.С.Шкроб и В.С.Помелов, 1962).

В то же время следует подчеркнуть, что не всегда с помощью рентгенологического метода было возможно с уверенностью высказаться о наличии у больного злокачественной опухоли. Нередко рентгенологический метод нуждался в уточнении и особенно в морфологическом подтверждении. В связи с этим важное значение в комплексной диагностике периферического рака легкого приобрели цитологические исследования. В таблице 20 сопоставляются результаты цитологического исследования с данными рентгенологического метода.

Таким образом, в группе 130 больных, у которых предварительный рентгенологический диагноз периферического рака не вызывал сомнений, цитологически опухоль подтверждена у 120 больных (92,3±2,3%). Для примера приводим следующее наблюдение.

Таблица 20

Рентгенологическое заключение	Число больных	Результаты цитологического исследования	
		положительные	отрицательные
Точный диагноз рака легкого	130	120	10
Подозрение на рак легкого	11	10	1
Диагноз рака легкого не установлен	15	14	1
Всего:	156	144	12

Наблюдение I. Больной Л., 49 лет. История болезни № 828. Поступил в клинику 6.V-1968 г. с жалобами на колющие боли в левой половине грудной клетки.

Болен с апреля 1967 г., когда появился сухой кашель, повысилась температура до 38°. При рентгенологическом обследовании были выявлены изменения в левой верхней доле, которые расценили как очаговый туберкулез легких в фазе инфильтрации. В течение 8 месяцев получал антибактериальную терапию, однако, при очередном рентгенологическом обследовании в мае 1968 г. было отмечено увеличение тени. С диагнозом "туберкулема левого легкого" направлен в нашу клинику.

Рентгенологически - слева во II сегменте - интенсивное, шаровидное затемнение с не совсем четкими бугристыми контурами (рис. 19 и 20).

Заключение: периферический рак левого легкого.

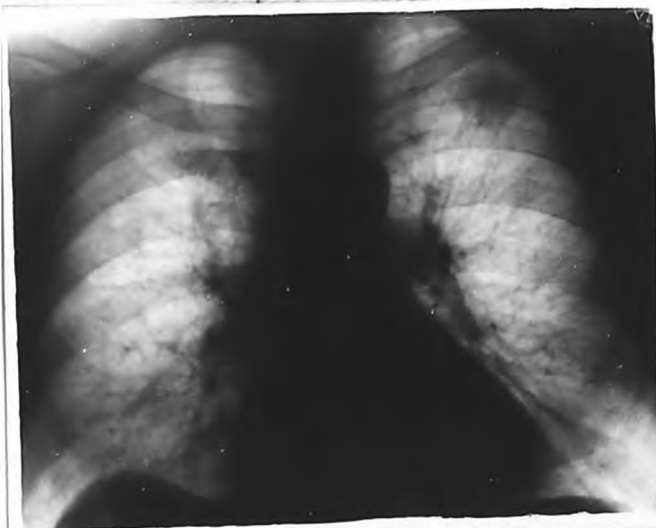


Рис. 19. Больной Л., 49 лет. Обзорная рентгенограмма. Слева в верхней доле гомогенное затемнение округлой формы. В нижних отделах с обеих сторон усилен и деформирован легочный рисунок.



Рис.20. То же наблюдение.
Прямая томограмма.
Контуры затемнения не
совсем четкие, бугристые.

15.V-1968 г. произведена бронхоскопия, при которой патологии в бронхах не выявлено, и катетеризация II сегментарного бронха слева. При цитологическом исследовании аспириата клетки рака не были найдены. Произведена трансторакальная пункция патологического фокуса. В полученном материале обнаружены комплексы клеток плоскоклеточного ороговевающего рака (рис.21).

24.VI-1968 г. операция - верхняя лобэктомия слева. При гистологическом исследовании удаленной доли подтвержден диагноз плоскоклеточного ороговевающего рака.

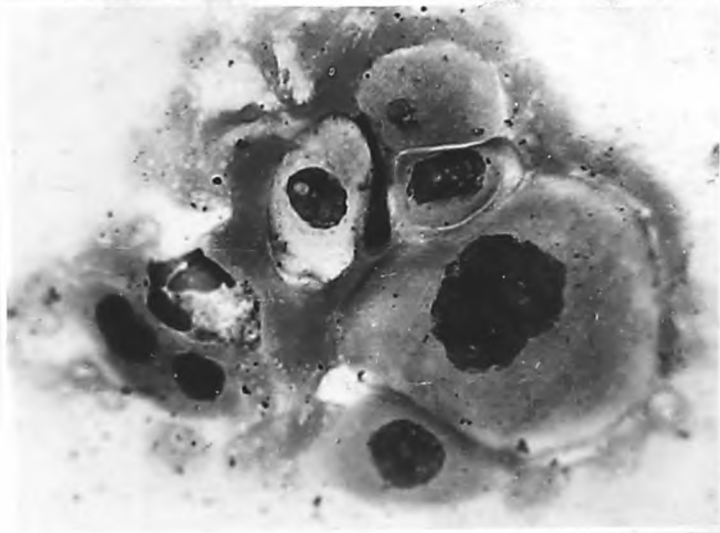


Рис.21. То же наблюдение
Пунктат легкого.
Комплекс клеток
различной величин.
Цитоплазма их
имеет полициклический
контур.
Ядра гиперхромные
неправильно очерченные,
с комочками хроматина.
Одна из клеток опухоли
потеряла ядро - клеточная
тень. X630.

Вторую группу составили II больных. При рентгенологическом исследовании было высказано мнение о том, что у них имеется больше данных за периферический рак легкого, но не представлялось возможным полностью исключить и нераковое заболевание. Цитологический метод позволил у 10 больных разрешить дифференциально-диагностические затруднения и установить правильный диагноз рака легкого. В качестве примера приводим следующие наблюдения.

Наблюдение 2. Больной И., 57 лет. История болезни № 965. Поступил в клинику 24.V-1968 г. с жалобами на кашель с небольшим количеством слизисто-гнойной мокроты и боли в правой половине грудной клетки.

Болен с конца февраля 1968 г., когда появились температура до 38° и сухой кашель. При рентгенологическом обследовании обнаружена "туберкулома" в правом легком. Больной принимал противотуберкулезные препараты в течение 3 месяцев. При очередном рентгенологическом контроле отмечено увеличение тени в правом легком, заподозрен периферический рак легкого. В клинику больной направлен для уточнения диагноза и оперативного лечения.

Рентгенологически — справа в средней доле определяется гомогенное округлое образование диаметром 2 см с бугристыми, не совсем четкими контурами (рис. 22).

Заключение: больше данных за периферический рак легкого, меньше — за туберкулому.

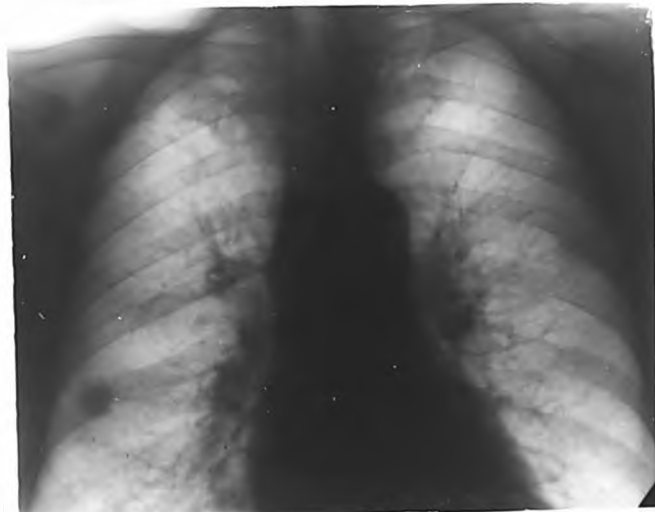


Рис. 22. Больной И., 57 лет. Обзорная рентгенограмма (А) и боковая томограмма правого легкого (Б). В IY сегменте справа гомогенное шаровидное затемнение с не совсем четкими бугристыми контурами.

А



Б

9.УІ-1968 г.- трансторакальная пункция легкого. При микроскопии полученного материала обнаружены комплексы умеренно полиморфных клеток в виде железиноподобных структур.

Заключение: железистый рак (рис.23).

4.УІІ-1968 г.- верхняя билобэктомия справа.

Патогистологическое заключение: аденокарцинома.



Рис.23. То же наблюдение. Клетки железистого рака в пунктате легкого. X630.

Наблюдение 3. Больной Б., 61 года. История болезни № 2041.
Поступил в клинику 28.X-1970 г.

Болен с сентября 1970 г.: появились боли в левой половине грудной клетки, слабость, сухой кашель. При рентгенологическом обследовании обнаружена тень в левом легком, которую расценили как доброкачественную опухоль, и больного направили для уточнения диагноза в пульмонологический центр.

Рентгенологически: слева в III сегменте шаровидное образование до 2 см в диаметре с довольно четкими контурами (рис. 24).

Заключение— периферический рак легкого, но не исключается туберкулома.

1.XI-1970 г.— игловая биопсия легкого. Заключение цитолога— мелкоклеточный рак (рис. 25). Диагноз подтвержден параллельным гистологическим исследованием материала пункционной биопсии легкого.

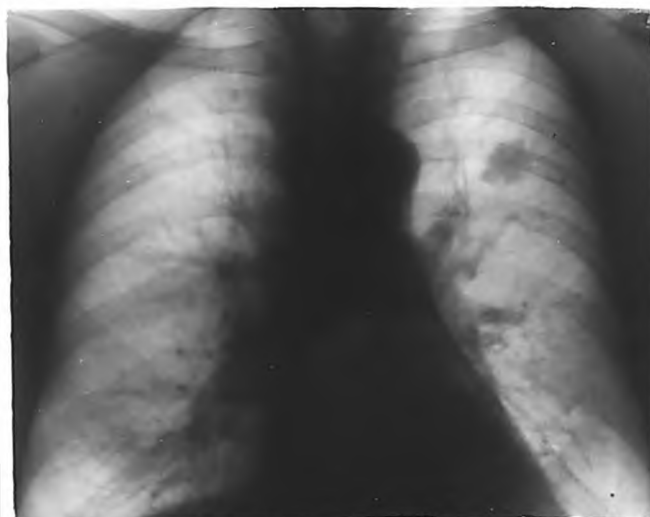


Рис. 24. Больной Б., 61 года. Обзорная рентгенограмма (А) и боковая томограмма левого легкого (Б). В III сегменте шаровидное гомогенное затемнение с довольно четкими и ровными контурами.

А



Б

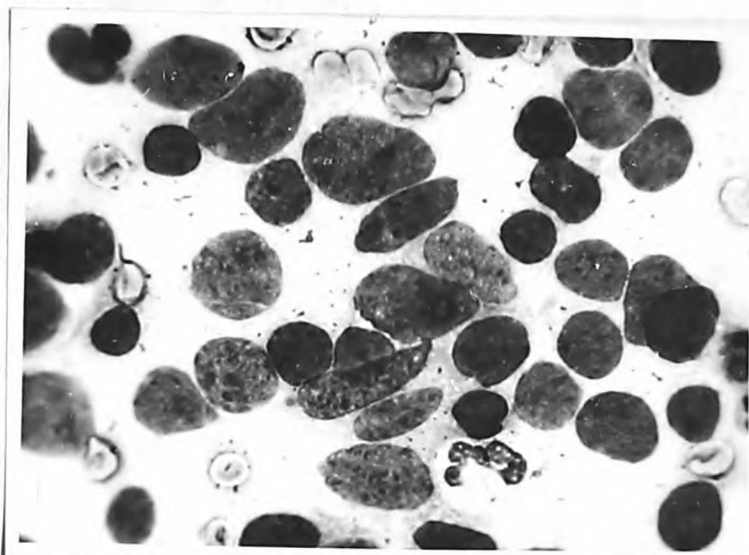


Рис. 25. То же наблюдение. Пунктат легкого. Скопление умеренно полиморфных мелких "голаядерных" клеток, которые расценены как клетки мелкоклеточного рака. X630.

Третью группу составили 15 больных, у которых рентгенологически в легких были диагностированы воспалительные процессы неспецифической и специфической этиологии. При цитологическом исследовании у 14 этих больных был установлен диагноз рака легкого, в дальнейшем подтвержденный на операции. В этом отношении показательны следующие наблюдения.

Наблюдение 4. Больная X., 18 лет. История болезни № 1121. Поступила в клинику 29.VI-1967 г.

Заболевание началось остро в апреле 1967 г. При рентгеноскопии выявлено затемнение в левом легком. Лечилась по поводу "пневмонии" в районной больнице, а затем - в противотуберкулезном диспансере с диагнозом "туберкулома". В связи с отсутствием динамики направлена в терапевтическое отделение института туберкулеза, а оттуда - в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически: в VI сегменте левого легкого определяется одиночная интенсивная тень с бугристыми, не везде ровными очертаниями (рис. 26). Было дано заключение о наличии у больной конгломеративной туберкуломы.

7.VII-1967 г. - бронхоскопия. Эндоскопически патологии не выявлено, произведена катетеризация VI сегментарного бронха слева. Управляемый катетер введен в VI сегментарный бронх и подведен к опухоли. Произведена скарификация и аспирация полученного материала. При цитологическом исследовании аспирата выявлены комплексы полигональных клеток с признаками орогове-

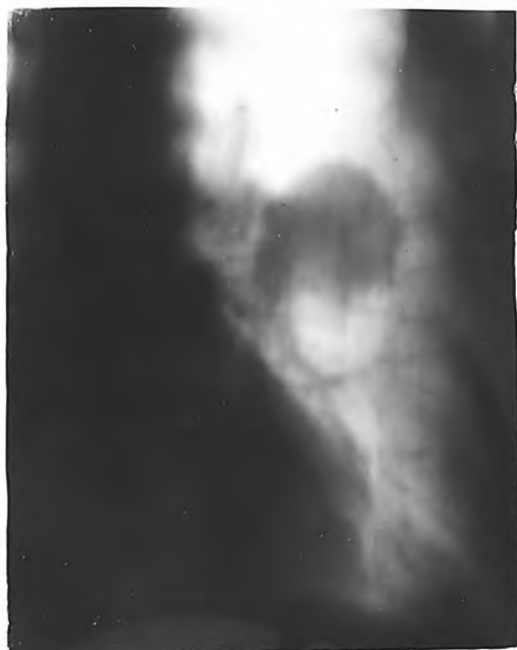
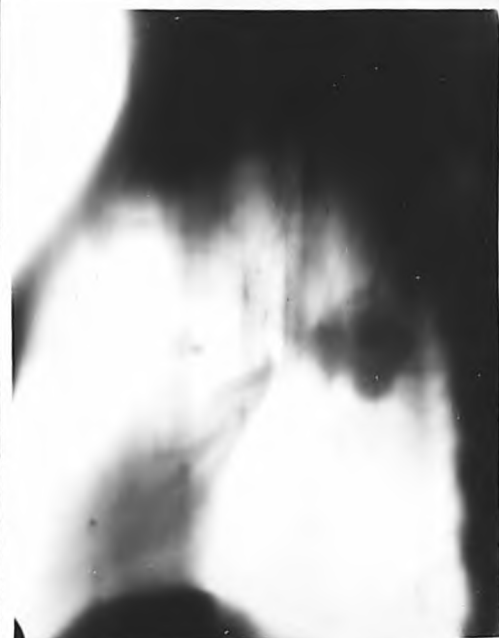


Рис.26. Больная Х., 18 лет.
Прямая (А) и боковая (Б) томограммы ле-
вого легкого. В УІ
сегменте неправиль-
ной шаровидной фор-
мы затемнение с
бугристыми конту-
рами.

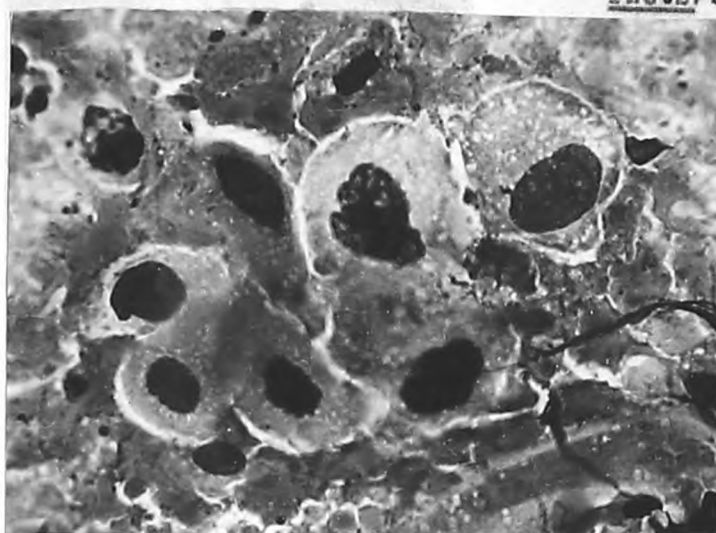
А

В



ния цитоплазмы и сморщенными пикнотическими ядрами. Эти клетки отнесены к плоскоклеточному ороговевающему раку. Подобные комплексы клеток были обнаружены и при исследовании мокроты после катетеризации бронхов (рис.27).

Рис.27. То же наблюдение. Комплекс клеток плоскоклеточного ороговевающего рака в материале, полученном с помощью катетеризации периферических бронхов. Х630.



Цитологический диагноз был подтвержден операцией с последующим патогистологическим исследованием препарата.

Наблюдение 5. Больной Л., 56 лет. История болезни № 638. Поступил в клинику 31.III-1970 г. Заболевание выявлено при профилактическом осмотре в июне 1969 г. (рис.28) и расценено как очаговый туберкулез правого легкого. Больной принимал антибактериальную терапию в течение 4 месяцев. В январе 1970 г. у больного появились боли в груди, повысилась температура до 38°. Эти симптомы расценили как обострение специфического процесса и направили больного для лечения в санаторий, а затем - в клинику.

При рентгенологическом исследовании справа во II сегменте обнаружено овальной формы неоднородное затемнение с нечеткими контурами. По сравнению с данными от июня 1969 г. отмечено значительное нарастание процесса (рис.29). Заключение: инфильтративный туберкулез справа.

11.IV-1970 г.-трансторакальная пункция легкого. При цитологическом исследовании полученного материала обнаружены клетки и комплексы клеток крупноклеточного рака (рис.30).

23.IV-1970 г.- операция, верхняя лобэктомия справа с резекцией части грудной стенки.

Патогистологическое заключение: крупноклеточный рак.



Рис.28. Больной Л., 56 лет.
Прямая томограмма пра-
вого легкого от 16.VI-
1969 г. В верхней доле
справа на фоне фиброза
неправильной формы гомо-
генное затемнение.

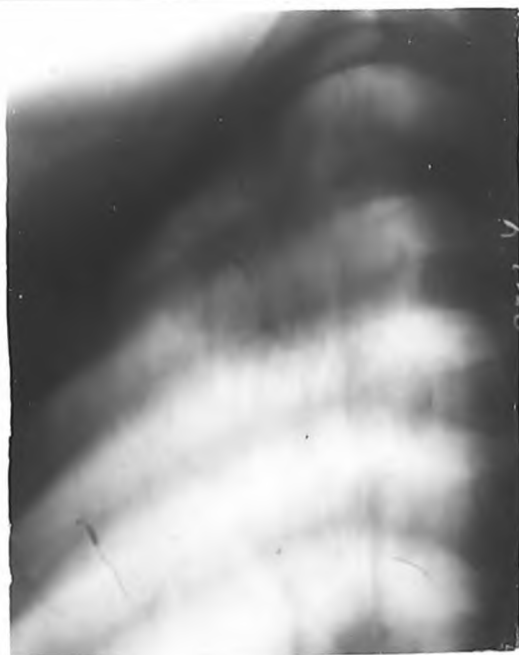


Рис.29. То же наблюдение.
Прямая томограмма правого
легкого от 2.IV-1970 г.
Тень значительно увеличи-
лась в размерах, контуры
ее нечеткие.

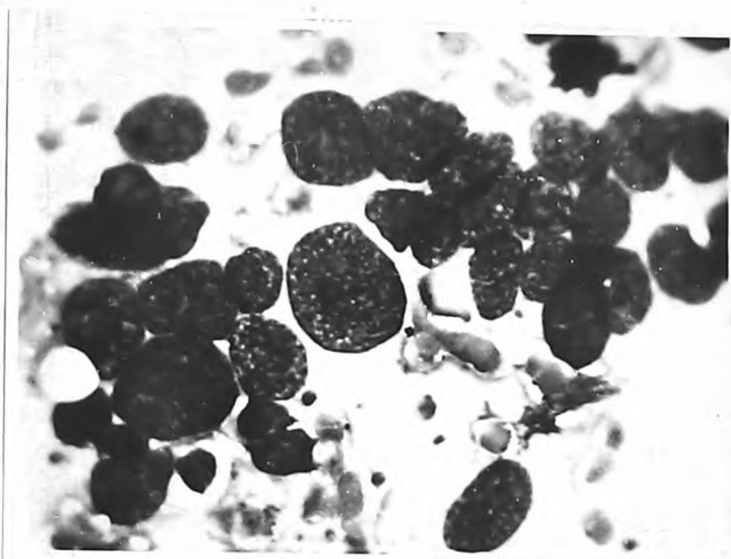


Рис. 30. То же наблюдение. Группы клеток опухоли с круглыми и овальными, интенсивно окрашенными ядрами, окруженными нерезко очерченной цитоплазмой. В ряде клеток определяются крупные ядрышки. Клетки опухоли от взаимного сдавливания несколько моделируют свои контуры. X630.

Эндоскопический метод исследования не имел значения в диагностике периферического рака легкого, так как во всех случаях опухоль находилась за пределами видимости бронхоскопа. Только у 40 больных были выявлены косвенные признаки рака. Однако, на основании их говорить с достоверностью об истинной природе заболевания невозможно.

Цитологическим методом гистологическая форма опухоли была установлена правильно у 119 больных, т.е. в $82,6 \pm 3,2\%$.

В таблице 21 представлены цитологические и гистологические параллели при различных типах бронхиального рака.

Таблица 21

Тип злокачественной опухоли, установленный гистологически	Всего обследовано больных	Число больных не-распознанных цитологически	Тип злокачественной опухоли, установленный цитологическим методом						
			неопределенный рак	плоскоклеточный рак	железистый рак	крупноклеточный рак	мелкоклеточный рак	аденоматоз	саркома
Плоскоклеточный рак	73	1	4	68					
Железистый рак	16	5	1	5	5				
Крупноклеточный рак	40	2	5	2		31			
Мелкоклеточный рак	19	1	3	2			13		
Аденоматоз	4	1		2				1	
Саркома	4	2	1						1
Всего:	156	12	14						

По данным таблицы 14 больных при цитологическом исследовании не был определен тип злокачественной опухоли легкого. Заключение по исследованию у этих больных носило общий характер о наличии рака без указания на его гистологическую разновидность. Постоянно сравнивая цитологические мазки и гистологические препараты у одного и того же больного, мы выделили особенности микроскопической картины различных типов рака легкого и ретроспективно оценили результаты исследования. Мы нашли, что у 9 больных в мазках содержались скопления и комплексы клеток, принадлежность которых злокачественной опухоли не вызвала сомнений; по ним возможно было определить гистологическую форму рака. У остальных 5 больных это невозможно сделать из-за дегенеративных изменений большинства клеток.

По данным таблицы 21 у 2 больных мелкоклеточным раком

легкого и у 2 больных с крупноклеточной формой обнаруженные в препаратах клетки опухоли были неправильно интерпретированы как клетки плоскоклеточного рака. Плоскоклеточный рак был диагностирован еще у 5 больных с железистым раком и у 2 больных с аденоматозом легких. Причины ошибочного определения гистологической разновидности опухоли легкого у этих больных были те же самые, что и в предыдущей группе. Они заключались в недостаточном опыте цитолога при распознавании форм рака и диагностике редко встречающихся новообразований этой локализации, а также в дегенеративных изменениях большинства клеток.

А н а л и з о т р и ц а т е л ь н ы х о т в е т о в п р и п е р и ф е р и ч е с к о м р а к е л е г к о г о

Из 156 больных периферическим раком легкого с помощью цитологического метода диагноз не был установлен 12 больным. Тщательно анализируя клинические, рентгенологические данные и протоколы бронхологических исследований, мы нашли, что результаты цитодиагностики зависели от размеров опухоли и ее удаления от корня легкого. Несомненная значимость этих факторов заставляет остановиться на каждом из них.

Размеры опухоли у 130 больных не превышали 5 см в диаметре, а у 14 - размеры были до 2 см (таблица 22).

Таблица 22

Размеры периферического рака легкого в сантиметрах					Число больных
до 2	2,1-3	3,1-4	4,1-5	более 5	
14	48	43	25	26	156
8,9%	30,8%	27,6%	16,1%	16,6%	100%

Для изучения зависимости результатов исследования от расположения опухоли по отношению к корню легкого, мы каждое легкое на рентгенограммах или томограммах в двух проекциях условно разделили так же, как *Tachiiri* с соавт. (1962) и *Lodwick* с соавт. (1963), на три примерно равные зоны: центральную зону "А", среднюю зону "Б" и субплевральную зону "В" (рис.31). Принадлежность образования к той или иной зоне определялась по наибольшей отдаленности проксимального края тени от корня легкого в одной из проекций (прямой или боковой).

Сведения о распределении опухолей по зонам представлены в таблице 23:

Таблица 23

З о н ы л е г к о г о			Число боль- ных
А	Б	В	
7 4,5%	116 74,3%	33 21,2%	156 100%

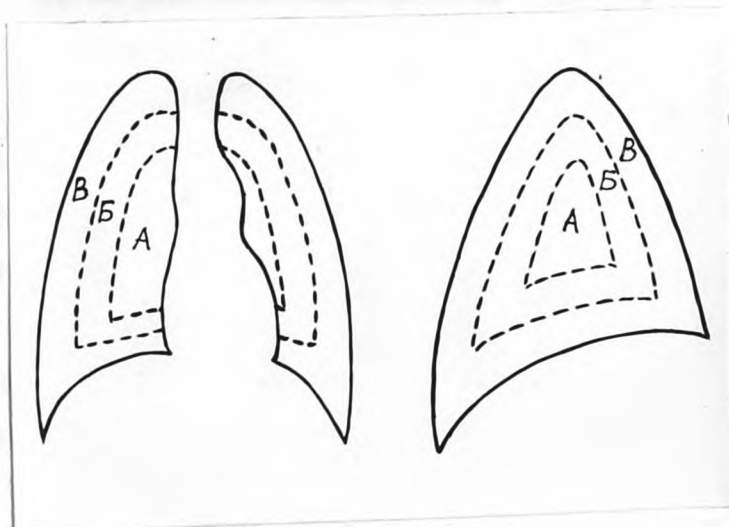


Рис.31. Схема деления легкого на зоны в прямой и боковой проекциях.

Как видно из приведенных данных подавляющее большинство опухолей по своей удаленности от корня легкого соответствовали средней и субплевральной зонам.

Распределение больных с отрицательными результатами цитологических исследований в зависимости от размеров и удаления опухоли от корня легкого представлено в таблице 24.

Таблица 24

Зоны	Размеры опухоли в см				Всего
	до 2	2,1-3	3,1-4	более 4	
А	-	-	-	-	-
Б	2	3	1	2	8
В	-	3	1	-	4
Всего:	2	6	2	2	12

Таким образом, из 12 больных, результаты цитологического исследования у которых были отрицательными, у 4 опухоль располагалась в субплевральной зоне "В". Такая локализация опухоли создавала трудности для катетеризации периферических бронхов из-за несоответствия диаметра катетера и подходящего к ней бронха.

Все эти больные обследованы нами в период, когда трансторакальная пункция легкого, наиболее показанный метод при такой локализации, еще не нашла в нашей клинике применения для диагностики периферического рака.

У 5 из 8 больных опухоль располагалась в зоне "Б" и имела размеры до 3 см в диаметре. Осуществляя рентгенологический контроль за положением катетера при зондировании перифе-

рических бронхов без ЭОП"а, в этих случаях невозможно было с уверенностью судить о правильном положении катетера относительно патологического очага, особенно в боковой проекции.

У 2 больных опухоль была больше 4 см в диаметре, но материал для микроскопического изучения получили из зоны некроза. Он содержал только клетки с выраженными дегенеративными изменениями, "тени" клеток. Определить природу их не представлялось возможным. Патологоанатомическое исследование легких у этих больных показало наличие больших зон некроза злокачественной опухоли.

Таким образом, отрицательные результаты цитологического исследования у 11 больных из 12 были обусловлены техническими погрешностями при получении материала.

Один отрицательный результат был дан больному с железистой формой рака легкого. Материал, полученный при катетеризации периферических бронхов, содержал клетки опухоли, но они не были распознаны как клетки рака из-за невыраженного полиморфизма и отнесены к клеткам бронхиального эпителия. Эти же затруднения при определении немногочисленных скоплений клеток железистого рака вообще как раковых клеток подчеркивает и Н.И.Шиллер-Волкова с соавт. (1964).

Более подробно причины отрицательных ответов будут рассмотрены при изучении каждого метода исследования в отдельности. Однако надо иметь в виду, что, несмотря на имеющийся комплекс методик забора материала, в ряде случаев результаты цитологической диагностики могут быть

отрицательными. Это возможно при очень маленьких, до I см, размерах периферического рака, когда методы эксфолиативной цитологии не имеют значения, а при катетеризации бронхов по *Friedel* и трансторакальной пункции легкого технически трудно получить материал для цитологического исследования из патологического фокуса. Кроме того, отрицательный результат при цитологическом исследовании может быть при почти тотальном некрозе узла опухоли и вторичном воспалении. В этих случаях в мазках будут определяться клетки, которые изменят свои структурные особенности под действием гнойного отделяемого (Н.Н.Шиллер-Волкова с соавт., 1964).

П р и ч и н ы л о ж н о - п о л о ж и т е л ь н ы х р е з у л ь т а т о в

Всего нами дано 4 ложно-положительных заключения, то есть в этих случаях имела место гипердиагностика рака легкого. При рентгенологическом обследовании у 2 из этих больных был установлен диагноз неракового поражения, а в 2 случаях - периферического рака легкого. Ложно-положительные заключения были даны 2 больным при исследовании материала катетеризационной биопсии, 1 больному при исследовании мокроты после катетеризации периферических бронхов по *Friedel*, 1 - при пункции легкого.

Все больные были оперированы. Патогистологические заключения при изучении удаленных препаратов у этой группы больных следующие: хроническое неспецифическое воспаление в одном случае, туберкулез легких у 1 больного, хондрома у 2 больных.

Тщательно изучая и сравнивая цитологические мазки и гистологические препараты, мы пришли к выводу, что в трех случаях причиной ложного заключения были клетки метаплазированного эпителия бронхов, которые цитологически были отнесены к плоскоклеточному неороговевающему раку, а в одном случае клетки образовывали железистоподобные структуры и были отнесены к аденокарциноме. Ввиду того, что все случаи гипердиагностики представляют интерес, мы приводим эти наблюдения.

Наблюдение 6. Больной Ш., 41 года. История болезни № 659. Поступил в клинику 14.IV-1967 г. с жалобами на периодические колющие боли в правой половине грудной клетки.

В марте 1967 г. при рентгеноскопии желудка выявлено затемнение в правом легком. Заподозрен периферический рак и больной направлен в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически: справа в III сегменте неправильной формы однородное затемнение (рис.32). При томографическом и бронхографическом исследовании обнаружен симптом "культи" III сегментарного бронха. Заключение: рак III сегментарного бронха.



Рис.32. Больной Ш., 41 года. Обзорная рентгенограмма. Справа в верхней доле неправильной формы затемнение.

21.IV-1967 г. — бронхоскопия. Выявлено сужение наполовину правого верхне- долевого бронха, просвет III сегментарного бронха деформирован и сужен. Произведена катетеризация III сегментарного бронха. Катетер легко вошел в устье его, но дальше не продвигался. Произведена скарификация и аспирация полученного материала. При цитологическом исследовании его атипических клеток найдено не было. 25.IV-1967 г. произведено повторное бронхологическое исследование с аспирационной

биопсией и биопсией управляемыми кусачками.

Гистологическое исследование материала, полученного с помощью управляемых кусачек, выявило склероз стенки бронха. При цитологическом исследовании аспирата обнаружены комплексы полиморфных клеток с крупными ядрами, которые были отнесены к плоскоклеточному неороговевающему раку (рис. 33).

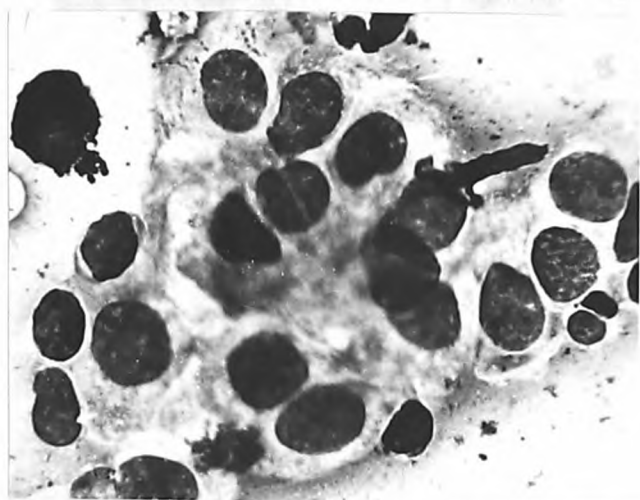


Рис. 33. То же наблюдение. Комплексы клеток с крупными полиморфными ядрами в материале катетеризационной биопсии. Поздно-положительный диагноз плоскоклеточного неороговевающего рака. X630.

Клинический диагноз перед операцией — "Рак легкого".

II.V-1967 г. — верхняя билобэктомия справа с циркулярной резекцией главного бронха.

Патогистологическое заключение: посттуберкулезная облитерация сегментарного бронха с образованием ретенционной кисты. Клетки, подобные тем, которые мы нашли в цитологических препаратах, выстилали стенку ретенционной кисты и принадлежали переходному эпителию.

Наблюдение 7. Больная К., 48 лет. История болезни № 629. Поступила в клинику 8.IV-1968 г., жалоб не предъявляла. Заболевание выявлено при профилактическом осмотре в марте 1968 г. Для уточнения характера процесса и возможного оперативного лечения больная направлена в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически — слева в III сегменте субплеврально неправильной шаровидной формы гомогенное затемнение с неровными, не совсем четкими контурами и плевральными тяжами (рис. 34).

Заключение: воспалительная гранулема (заполненная киста), не исключается периферический рак легкого.

II.IV-1968 г. — трансторакальная пункция легкого. При цитологическом исследовании материала клеток, принадлежащих злокачественному новообразованию, не найдено.

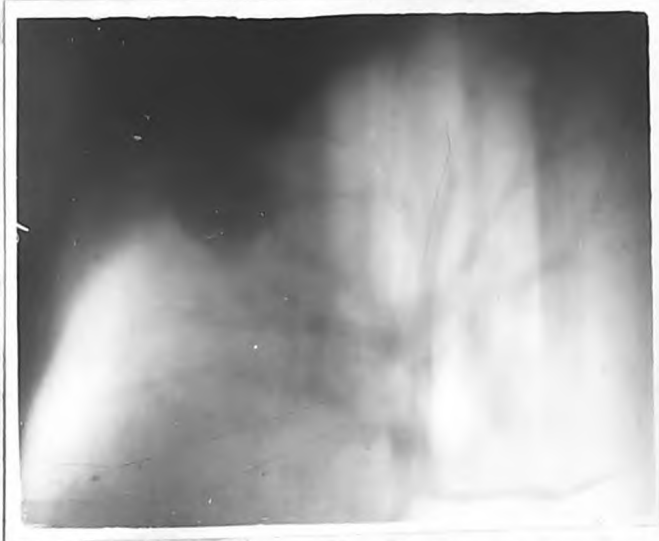
16.IV-1968 г. бронхоскопия, при которой патологии в бронхах не выявлено, и катетеризация III сегментарного бронха, но подойти к образованию не удалось.



Рис.34. Больная К., 48 лет.
Прямая (А) и боковая
(Б) томограммы лево-
го легкого. Субплевраль-
но неправильной формы
нarrowидное затемнение.

А

Б



При цитологическом исследовании аспирата были обнаружены лишь клетки бронхиального эпителия. Однако, на третий день после катетеризации бронхов при исследовании мокроты выявлены комплексы эпителиальных клеток с полициклическими контурами цитоплазмы и полиморфными крупными ядрами; некоторые клетки имели признаки дегенерации (рис.35).

На основании комплексов сохранившихся клеток цитологически был диагностирован плоскоклеточный неороговевающий рак легкого.

16.V-1963 г. - верхняя лобэктомия слева.



Рис.35. То же наблюдение. Комплексы полиморфных клеток в мокроте на третий день после катеризации периферических бронхов. X630.

Патогистологическое заключение: очищающаяся фиброзная туберкулезная каверна. В дренирующем бронхе хронический неспецифический эндобронхит.

Изучение гистологических препаратов удаленной доли левого легкого у этой больной выявило источник полиморфных клеток, подобных тем, которые были обнаружены в мокроте. Им была слизистая дренирующего бронха с хроническим неспецифическим эндобронхитом и метаплазией эпителия (рис.36).

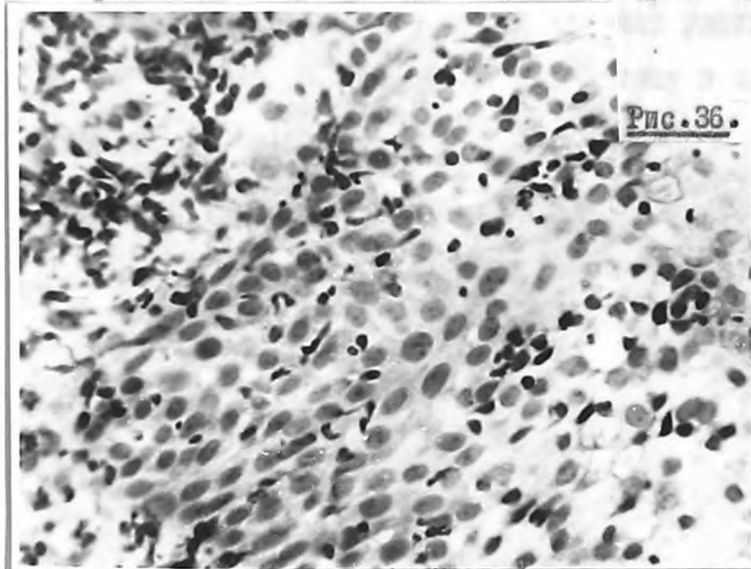


Рис.36. То же наблюдение. Хроническое неспецифическое воспаление в стенке бронха с метаплазией эпителия до переходного. Клетки этого эпителия в цитологических препаратах были приняты за клетки плоскоклеточного рака. X280.

Ретроспективно изучая историю болезни, цитологические препараты этой больной, мы пришли к выводу, что: 1) не были

учтены отрицательные результаты цитологического исследования пункции легкого и промывных вод, взятых при катетеризации сегментарного бронха, — методах, позволяющих брать материал непосредственно из очага поражения и дающих высокий процент диагностики при периферическом раке легкого;

2) при первоначальном осмотре не было обращено внимание на умеренный полиморфизм клеток, относительно широкий пояс цитоплазмы клеток, ровный контур их ядерной мембраны; 3) не были учтены и дегенеративные изменения этих клеток. Если все это учесть, можно было отказаться от диагноза плоскоклеточного неороговевающего рака и отнести указанные клетки к клеткам метаплазированного бронхиального эпителия, которые длительное время эксфолированные находились в просвете периферического бронха. Дренаж этого бронха в первые дни после катетеризации был нарушен за счет увеличившегося воспаления в стенке бронха. Возможно, поэтому в клетках наступили дегенеративные изменения.

Наблюдение 8. Больной Г., 39 лет. История болезни № 1593. Поступил в клинику 30.УШ-1968 г. Жалоб не предъявлял. После переохлаждения в июне 1968 г. появились боли в правой половине грудной клетки при глубоком вдохе, слабость, потливость. При рентгенологическом обследовании заподозрена туберкулома правого легкого, и больной для оперативного лечения госпитализирован в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически — справа в средней доле интенсивное шаровидное образование около 3 см в диаметре, с довольно четкими, слегка бугристыми контурами (рис. 37 и 38).

Заключение: больше данных за периферический рак легкого, менее вероятно доброкачественная опухоль (хондрома).

25. IX-1968 г. — бронхоскопия, при которой патологии не выявлено; произведена катетеризация сегментарных бронхов средней доли, но подойти катетером к образованию не удалось. При цитологическом исследовании аспирированного материала обнаружены только неизмененные клетки бронхиального эпителия. Больному произведена пункция легкого. При цитологическом исследовании пунктата выявлены комплексы эпителиальных



Рис.37. Больной Г., 39 лет.
Обзорная рентгенограмма.
Справа в средней доле
интенсивное, гомогенное
затемнение с четкими,
волнистыми контурами.



Рис.38. То же наблюдение.
Боковая томограмма.

клеток с умеренно выраженным полиморфизмом ядер, которые образовывали железистоподобные структуры. Указанные комплексы клеток отнесены к железистому раку (рис.39).

4.XI-1968 г. - операция, удаление средней доли с циркулярной резекцией промежуточного бронха.

Патогистологическое исследование удаленной доли - хондрома.

Рис.39. То же наблюдение. Комплекс умеренно полиморфных клеток, имеющий железисто-подобное строение, в пунктате легкого. X630.

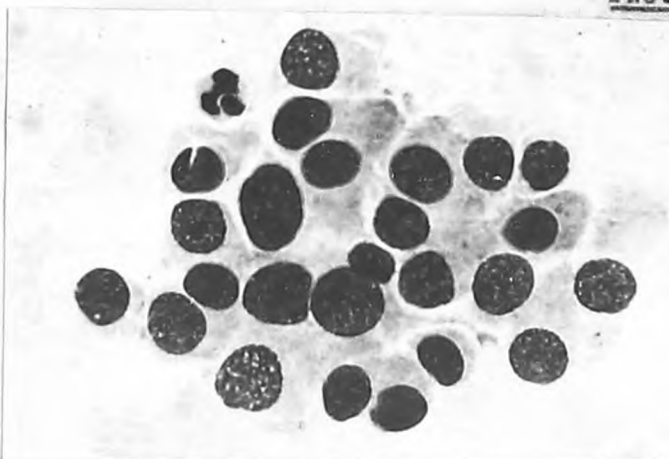
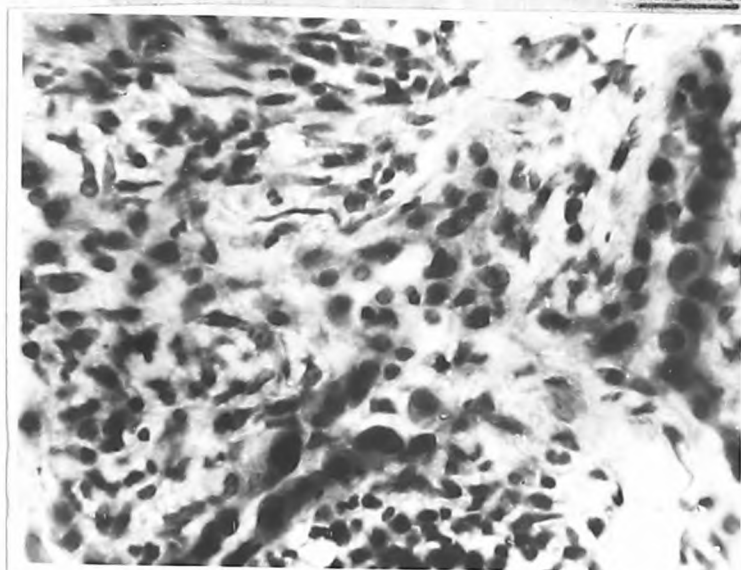


Рис.40. Гистологический препарат того же больного. Кистозная полость опухоли, выстланная клетками, которые могли быть источником ошибочного диагноза железистого рака. X280.



Источником комплексов клеток, на основании которых дан ошибочный диагноз злокачественного новообразования, был метаплазированный эпителий, выстилавший одну из кистозных полостей этой опухоли (рис.40). В стенке этой кистозной полости было хроническое неспецифическое воспаление.

Следует отметить, что не во всех четырех случаях ложных ответов мы смогли найти источник тех клеток и их комплексов, на основании которых при цитологическом исследовании диагностировали рак легкого. Так, у одной больной, у которой на операции оказалась хондрома, при тщательном изучении многочисленных гистологических срезов удаленного препарата мы не нашли клеток, подобных тем, какие мы обнаружили в цитологических мазках. Приводим это наблюдение.

Наблюдение 9. Больная 3., 56 лет. История болезни № 1881. Поступила в клинику 28.X-1968 г., жалоб не предъявляла.

На флюорографии в конце сентября 1968 г. была выявлена тень в правом легком и больная направлена в клинику на обследование.

Рентгенологически — справа во II сегменте определяется шаровидной формы гомогенное затемнение, около 2 см в диаметре, с очень четкими слегка волнистыми контурами (рис. 4I).

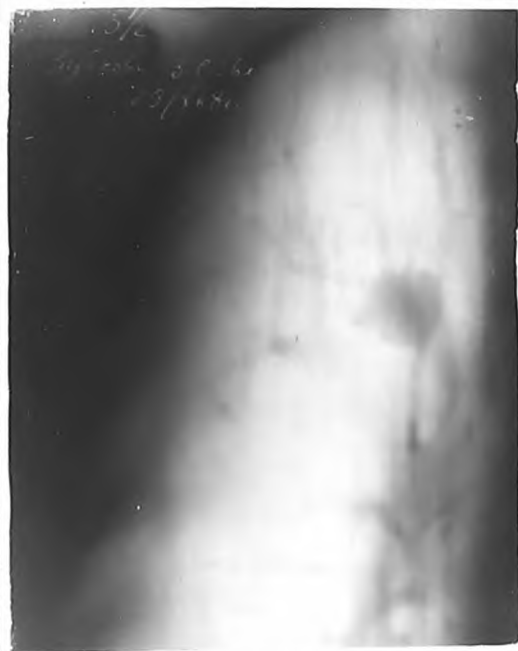


Рис. 4I. Больная 3., 56 лет. Прямая томограмма правого легкого. В верхней доле гомогенное, шаровидное затемнение с четкими контурами.

Заключение: доброкачественная опухоль верхней доли правого легкого (хондрома).

5.XI-1968 г. — бронхоскопия. Эндоскопически патологии в бронхах не выявлено. Произведена катетеризация II сегментарного бронха справа, однако катетер подвести к патологическому образованию не удалось. Взяты промывные воды бронха

и мазки с конца катетера для цитологического исследования.

В мазках обнаружены комплексы гиперхромных клеток с выраженными чертами полиморфизма, крупными ядрами, занимающими почти всю клетку и имеющими неровный контур ядерной мембраны, грубопетлистое строение хроматина (рис.42).

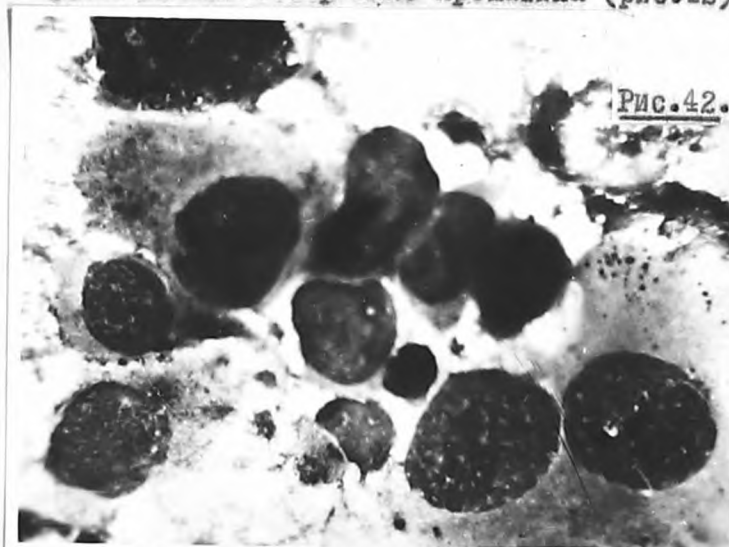


Рис.42. То же наблюдение. Комплексы полиморфных клеток, на основании которых был дан ошибочный диагноз рака легкого, X630.

Цитологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак.

14.XI-1963 г. - верхняя лобэктомия справа.

Патогистологическое заключение удаленного препарата: хондрома.

Таким образом, при цитологическом исследовании трудности встретились при дифференциации микроскопической картины плоскоклеточного рака и хронического воспалительного процесса, существующего самостоятельно или сопровождающего любой патологический процесс в легких, при котором происходят дегенеративные изменения мерцательных клеток и метаплазия цилиндрического эпителия в плоский.

Накапливая опыт цитодиагностики и многократно сравнивая клетки рака и метаплазированного бронхиального эпителия, мы нашли между ними следующие различия:

- 1) при метаплазии эпителиальные клетки в большинстве случаев лежат разрозненно, а клетки раковой опухоли - в виде комплексов;

если клетки при метаплазии объединены, анизоцитоз и анизо-
нуклеоз слабо выражены;

- 2) ядра клеток при метаплазии часто большие, интенсивно ок-
рашиваются, но при этом всегда остаются округлыми или
овальными; при раке ядра клеток многодольчатые, ядерная
мембрана бугристая; многоядерные клетки и гигантские клетки
при метаплазии редки, а при раке встречаются часто;
- 3) хроматин в ядрах метаплазированных клеток располагается рав-
номерно; в раковых клетках он распределяется в виде тол-
стых балок или грубых гранул.

Результаты цитологических исследований при туберкулезе легких

Цитологический метод диагностики туберкулеза легких не
нашел такого широкого применения, как при раке. В распознавании
заболевания основным лабораторным методом считали определение
микобактерий туберкулеза, а цитологической диагностике уделяли
мало внимания. Однако в последние годы интерес к цитологическо-
му методу несколько возрос, что может быть объяснено особен-
ностью туберкулеза на современном этапе, который характеризу-
ется бессимптомностью течения и участившимся поражением старших
возрастных групп населения (С.Е.Незлин, 1948; Л.М.Литвин, 1954;
Б.П.Яценко, 1969). Трудности дифференциальной диагностики с пе-
риферическим раком легкого у больных туберкулезом все чаще за-
ставляют прибегать к цитологическим исследованиям, чтобы свое-
временно распознать злокачественную опухоль.

Специфическим для туберкулеза морфологическим элементом
является туберкулезный бугорок. В него входят в различных ко-

личественных соотношениях клетки: лимфоидные, эпителиоидные, и гигантские многоядерные Пирогова-Лангганса. По периферии бугорка группируются лимфоидные клетки, окаймляя центральную основную зону бугорка, состоящую из клеток эпителиоидного типа. Гигантские клетки лежат бессистемно, но большей частью в центральной зоне (рис.43).

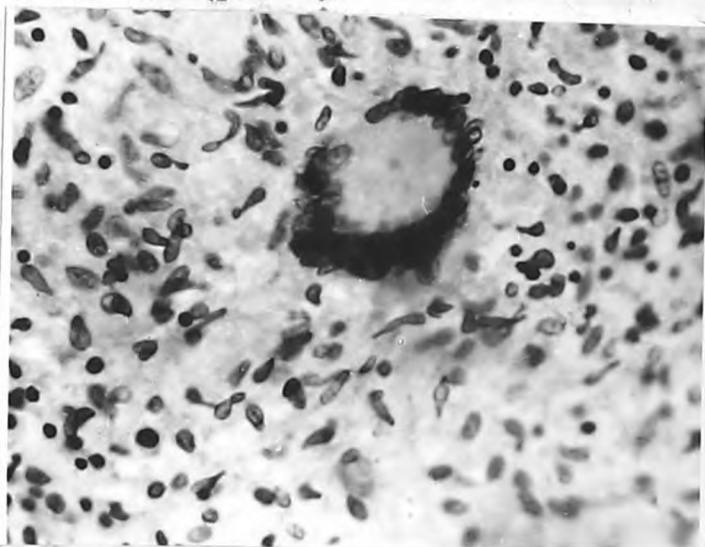


Рис.43. Туберкулезный бугорок в гистологическом препарате. X280.

По данным отечественной и зарубежной литературы, при цитологическом исследовании мокроты и бронхиального секрета в единичных случаях возможно обнаружить клеточные элементы туберкулезного бугорка (*Figueiredo* с соавт., 1958, 1960; *Мазур* и *Torvis*, 1961; Н.Н.Шиллер-Волкова с соавт., 1964; В.Ф.Поду-совский, 1964, 1965, 1968, 1970; В.И.Любинец, 1966). Так, В.Ф.Поду-совский (1965, 1970) у 15 из 272 больных обнаружил в мокроте лимфоидные, эпителиоидные и гигантские клетки Пирогова-Лангганса. 5 из этих больных страдали инфильтративно-пневмоническим, а 10- фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. У всех больных

при гистологическом исследовании резецированных легких был установлен специфический эндоbronхит.

При "малых формах" туберкулеза клеточный состав мокроты не отличался от цитограммы здоровых людей. В.И.Любинец (1966) диагностировал специфическое поражение у 14 больных при цитологическом исследовании мазков, приготовленных непосредственно из пораженных участков бронхов.

В.Ф.Подусовский и В.И.Любинец считают, что клеточные элементы, характерные для туберкулеза, определяются в мокроте только у больных, не лечившихся антибактериальными препаратами.

К противоположному мнению пришли *Figueiredo* и *Paola* (1960) и *Maxim, Torvus* (1961), которые выявляли эпителиоидные и гигантские клетки в мокроте больных кавернозным туберкулезом чаще после введения антибактериальных средств, чем до лечения.

Кроме того, *Figueiredo* и *Paola* (1958, 1960) сообщают, что клеточные элементы туберкулезного бугорка в мокроте чаще встречаются при лекарственной устойчивости микобактерий, особенно к группе препаратов изониазидовой кислоты.

Herbut и *Clerf* (1946) обнаружили в бронхиальном секрете при туберкулезе легких, помимо эпителиоидных и гигантских клеток Пирогова-Лангганса, округлые комплексы десквамированных клеток бронхиального эпителия, частично имевших реснички. Эти комплексы, по их мнению, происходят из изъязвленной части бронхиальной слизистой. Они расценили их как элементы, характерные для туберкулеза, так как при других заболеваниях

легких (бронхоэктазах, абсцессе легкого, хроническом бронхите) эти комплексы не встречаются вообще или встречаются в единичных экземплярах. *Paranicolaou* в атласе по эксфолиативной цитологии (1954) описал подобные комплексы клеток при бронхоэктатической болезни, а *Palva* с соавт. (1955, 1957) — при тяжелом бронхите и раке бронхов.

Обследуя группу 90 больных с туберкулезом и бронхоэктазами, *Garret* (1960) не обнаружила в мокроте и бронхиальных смывах специфической атипии клеток, которая была бы характерна только для бронхоэктазов или только для туберкулеза, и пришла к выводу, что эксфолиативная цитология является ценным подспорьем только в диагностике рака.

С появлением методов катетеризационной биопсии по *Friedel* и трансторакальной пункции легкого стало возможным получать материал для цитологического исследования непосредственно из очага поражения. Однако *Friedel* (1966), *Kirsch* и *Mucke* (1966) сообщают о получении доказательств специфических изменений лишь в 10% случаев. Результат был положительным при туберкуломах, если в процесс вовлекались мелкие дренирующие бронхи. Большое число неудач автор метода катетеризационной биопсии объясняет плотностью фиброзной капсулы туберкуломы, которая не позволяет получить материал из патологического образования.

В то же время бактериологическое исследование аспирированного материала превосходило точность морфологических исследований. Так, *Friedel* при катетеризации периферических бронхов получил культуру микобактерий туберкулеза у 33 из 227 больных, в то время как все другие методы обнаружения палочек

оказались безуспешными. Подобные данные приводят в своих сообщениях *Kirsch* и *Muske* (1966), Е.Д.Тимашева и В.П.Филиппов (1969), *Maassen* (1969), *Szymanski* с соавт.(1970). Обнадешивающие результаты были получены при пункции легкого. Об этом сообщают Н.А.Шмелев (1948), *Klauser* (1965), *Dahlgren* и *Nordenström* (1966), *Maruf* (1967).

Мы обследовали группу из 54 больных с различными формами туберкулеза легких. В нее вошли 40 больных с туберкуломами, 4-с единичными крупными туберкулезными очагами, 7- с инфильтративно-пневмоническим туберкулезом легких, 3- с кавернозными формами.

Больным применялся комплекс цитологических исследований: исследование мокроты, промывных вод бронхов, материала катетеризации периферических бронхов по *Friedel* и трансторакальной пункции легкого.

Исследуя мокроту, мы нашли клеточные элементы специфической гранулемы и установили характер поражения только у одного больного, у которого был бугорковый туберкулез долевого бронха (рис.44).

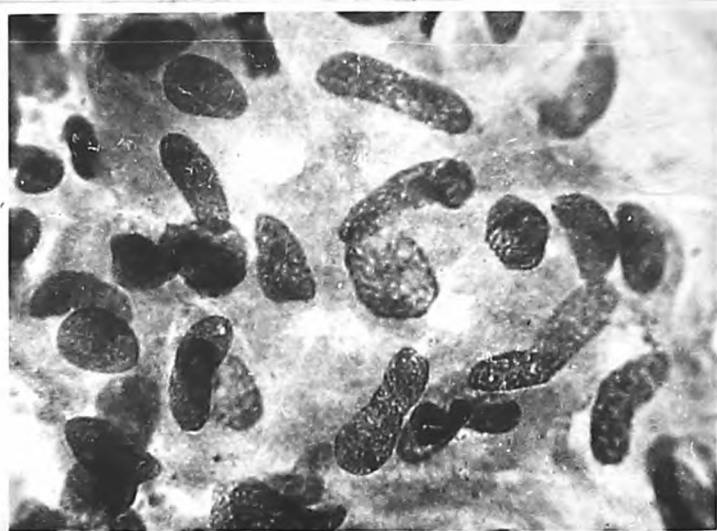


Рис.44. Больной Т.
Туберкулез бронха. Скопление
эпителиоидных
клеток в мазке
из бронха. $\times 630$.

Этот диагноз был подтвержден биопсией материала, полученного из места поражения при бронхоскопии.

При исследовании промывных вод бронхов ни у одного из обследованных больных мы не нашли клеток туберкулезного бу- горка и комплексов эпителиальных клеток, которые описали в 1946 г. *Herbut* и *Clerf* . 21 больному произведена катетери- зация периферических бронхов, 26- трансторакальная пункция лег- кого, 7- катетеризация и пункция. Цитологические исследования полученного при этом материала позволили диагностировать ту- беркулез легких у 16 больных (29,6±6,3%).

В таблице 25 представлена зависимость результатов цитоло- гической диагностики от формы туберкулезного процесса в легких и от характера взятого для исследования материала.

Таблица 25

Форма туберкулеза легких	Результаты катетери- зационной биопсии		Результат пункции легкого	
	число слу- чаев	диагности- рованы ци- тологически	число слу- чаев	диагности- рованы ци- тологически
Туберкулома	16	1	27	12
Крупноочаговый	4	-	1	-
Инфильтративно- пневмонический	5	1	4	2
Кавернозный	3	-	1	-
Всего:	28	2	33	14

Из таблицы следует, что катетеризационная биопсия при ту- беркулезе была эффективной лишь в двух случаях. Патогистологи- ческое изучение легких у этих больных показало наличие специ- фического эндобронхита периферических бронхов. Следует подчер- кнуть, что технически катетеризация бронхов при туберкулезе

трудно выполняема; это связано с резкой деформацией приводящих бронхов за счет воспалительных и рубцовых изменений.

В диагностике туберкулеза более совершенным методом оказалась пункция легкого. Из 33 больных у 14 были обнаружены данные за специфический процесс ($P < 0,001$). Получение полноценного материала при пункции затрудняли наличие фиброзной ткани, плотность казеозных масс, а также плохая эксфолиация клеток туберкулезной гранулемы. Поэтому указанные выше элементы туберкулезного бугорка содержались в цитологических препаратах в очень незначительном количестве. Их обнаружение и интерпретация облегчались отсутствием большого количества клеток дыхательных путей в пунктате легкого. В таблице 26 представлено сопоставление результатов цитологического исследования и данных рентгенологического метода.

Таблица 26

Рентгенологическое заключение	Число больных	Результаты цитологического исследования	
		положительный	отрицательный
Точный диагноз туберкулеза	38	11	27
Подозрение на туберкулез	2	1	1
Диагноз туберкулеза не установлен	14	4	10
Всего:	54	16	38

Как примеры цитологической диагностики туберкулеза легких, приводим следующие наблюдения.

Наблюдение 10. Больной П., 38 лет. История болезни № 204. Поступил в клинику 30. I - 1967 г. с жалобами на редкий кашель со скудной мокротой.

Заболевание выявлено при прохождении профилактического осмотра в феврале 1966 г. Лечился в противотуберкулезном диспансере 2,5 месяца. При контрольном обследовании отмечено увеличение тени в легком, и больного направили в клинику для уточнения диагноза.

При поступлении общее состояние вполне удовлетворительное.

Рентгенологически - с лева в I сегменте определяется довольно интенсивное, неправильной формы образование (рис. 45).

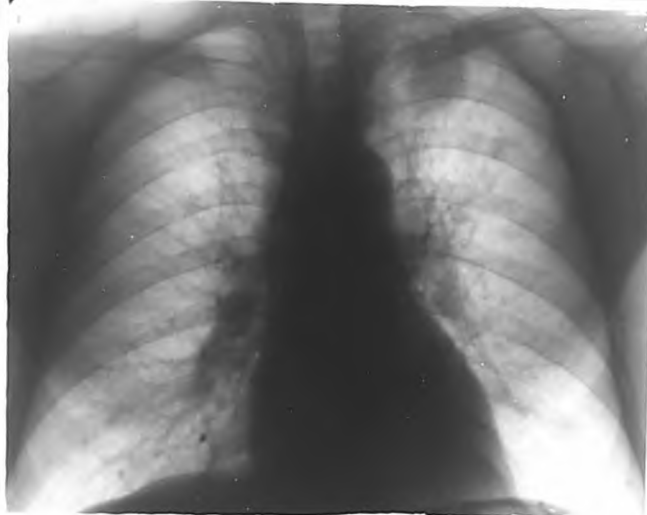


Рис. 45. Больной П., 38 лет. Обзорная рентгенограмма. В верхушке левого легкого округлой формы затемнение.

Заключение: туберкулома.

Однако оставались сомнения в диагнозе и решено было прибегнуть к катетеризационной биопсии, которая произведена 3. II - 1966 г., но подвести управляемый катетер вплотную к патологическому образованию не удалось. Произведена аспирационная биопсия.

При цитологическом исследовании полученного материала были обнаружены скопления эпителиоидных клеток и клетки Пирогова-Лангганса среди большого количества клеток бронхиального эпителия (рис. 46).

10. II - 1967 г. - операция - бисегментэктомия слева.

Патогистологическое заключение: конгломеративная туберкулома, инфильтративный туберкулез сегментарного бронха.

27. III - 1967 г. больной выписан для продолжения лечения в санатории.

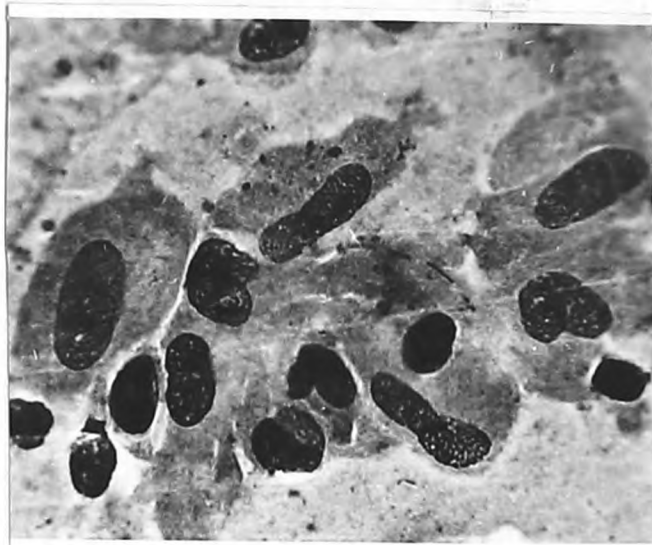


Рис. 46. То же наблюдение. Скопление эпителиоидных клеток в материале катетеризационной биопсии. X630.

Наблюдение II. Больной С., 42 лет. История болезни № 838. Поступил в клинику 5 мая 1970 г., жалоб не предъявлял.

Заболел остро 19.1-1970 г.: появился озноб, повышение температуры до 39°, боли в правой половине грудной клетки. При рентгенологическом обследовании был диагностирован туберкулез легких, больному назначены антибактериальные препараты, которые он принимал в течение 3,5 месяцев. При очередном рентгенологическом обследовании динамики процесса не было отмечено, диагноз вызвал сомнение. Для исключения периферического рака легкого больного направили в пульмонологический центр, а затем - в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически - справа в VI сегменте интенсивное, однородное затемнение с довольно четкими контурами. Рядом мелкий кальцинат (рис. 47).

Заключение: периферический рак VI сегмента справа.



Рис. 47. Больной С., 42 лет. Обзорная рентгенограмма. Справа в VI сегменте однородное округлое затемнение с довольно четкими контурами.

20.V-1970 г. — трансторакальная пункция легкого. Заключение цитолога: среди бесструктурных масс детрита обнаружены эпителиоидные клетки, лимфоциты — данные за специфический процесс (рис. 48).

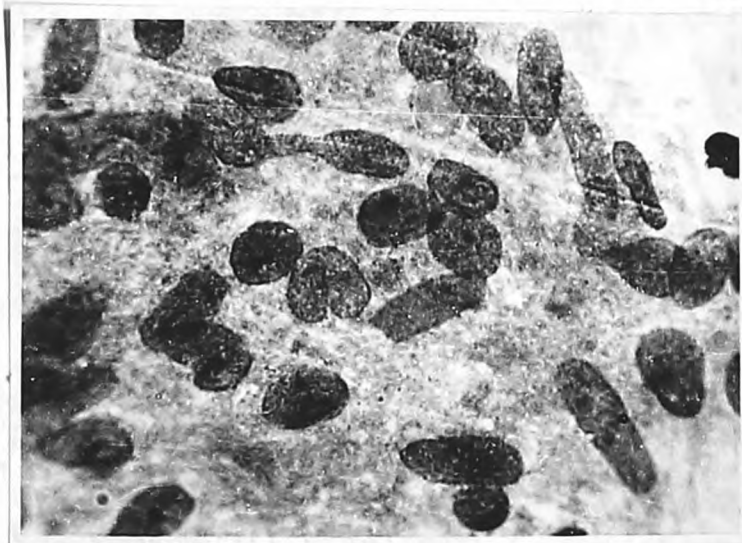


Рис. 48. То же наблюдение. Группа эпителиоидных клеток среди бесструктурных масс детрита. X630.

18.VI-1970 г. — нижняя лобэктомия справа.
Патогистологическое заключение: инфильтративно-пневмонический туберкулез с распадом.

В ряде случаев, применяя при туберкулезе легких катетеризацию периферических бронхов и трансторакальную пункцию легкого, мы получали количество материала, достаточное для приготовления гистологических срезов. Параллельное цитологическое и гистологическое исследование материала было проведено 29 больным. У 8 из них при морфологическом исследовании не было обнаружено данных за специфическое поражение, у 9 — процесс был распознан при гистологическом, у 4 — при цитологическом, у 8 — и при гистологическом, и при цитологическом исследованиях.

Таким образом, гистологический метод чаще давал положительные результаты в диагностике туберкулеза, чем цитологический

($P < 0,05$). В этом отношении показательно следующее наблюдение.

Наблюдение 12. Больная П., 47 лет. История болезни № 1565. Поступила в клинику 5.IX-1967 г. с жалобами на боли в правой половине грудной клетки и сухой кашель. При профилактическом осмотре 28.VIII-1967 г. выявлено затемнение в правом легком. Для уточнения диагноза больную направили в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически - справа во II сегменте, субплеврально, однородное затемнение, округлой формы с не совсем четкими и ровными контурами (рис. 49). Заключение: туберкулома.

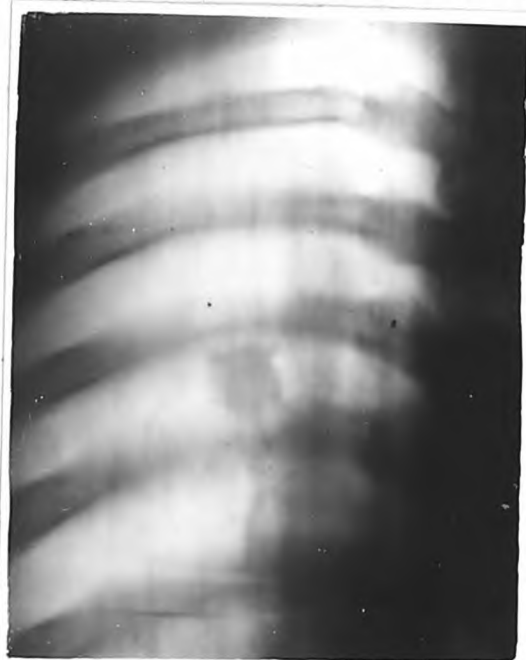


Рис. 49. Больная П., 47 лет. Прямая томограмма правого легкого. Гомогенное затемнение с не совсем четкими контурами.

18.IX-1967 г. больной произведена трансторакальная пункция легкого, при которой получен материал для цитологического и гистологического исследования. При микроскопии мазков обнаружены только форменные элементы крови, а в гистологических срезах - казеозные массы и части фиброзной капсулы.

Анализируя причины цитологических и гистологических расхождений, мы пришли к выводу, что основной из них был недостаточный опыт морфолога в цитологической диагностике туберкулеза. О том, что именно опыт имеет первостепенное значение в распознавании туберкулеза в цитологических препаратах, свиде-

тельствуют следующие данные.

Из 29 больных, которым было произведено цитологическое и гистологическое исследование, 17 обследованы в период освоения метода в распознавании туберкулеза. Результаты цитодиагностики в это время получены скромные: заболевание распознано только у 5 больных, а гистологически — у 11.

Вторая группа (12 больных) была обследована позднее. При этом специфический процесс в легких распознан у 6 больных обоими методами.

Ретроспективно оценивая цитологические анализы и заключения по ним у всех 29 больных, сравнивая их с гистологической картиной, мы нашли, что в мазках часто не распознавался казеоз. Так, гистологически казеоз распознан в препаратах у 13 больных, а цитологически только у 8. Гистологически он хорошо выявляется при покраске на эластические волокна. В цитологических мазках в большинстве случаев содержалось небольшое количество бесструктурных масс детрита, которые "легко просмотрели" или неправильно оценили как дефект покраски. Особенно было трудно выявить массы детрита и клетки туберкулезного бугорка в материале катетеризационной биопсии, который содержал значительные скопления и комплексы клеток бронхиального эпителия.

При цитологическом исследовании материала катетеризационной биопсии или пунктата легкого 4 больным туберкулезом легких было дано заключение "продуктивного воспаления", а гистологически — обнаружены туберкулезные бугорки. Причину расхождения заключений у этих больных мы связываем с нарушением морфологической целостности бугорка при приготовлении

цитологических мазков. Клетки его оказались равномерно разбросанными по всем полям зрения, эпителиоидные клетки встречались в виде единичных экземпляров среди лимфоцитов, плазматических клеток, фибробластов. Это явилось основанием для заключения "продуктивное воспаление". В установлении правильного диагноза туберкулеза легких могло помочь обнаружение эпителиоидных клеток, сохранивших между собой синцитиальные связи, и гигантских многоядерных клеток Пирогова-Лангганса; однако, последние по данным Е.Д.Тимашевой (1953) и Н.А.Шмелева (1959) встречаются в цитологических препаратах чрезвычайно редко.

В дифференциальной диагностике периферического рака легкого и туберкулеза мы встретились с трудностями при обнаружении в цитологических мазках большого количества бесструктурных масс детрита. Такую же микроскопическую картину имеют некротические массы, которые могут быть получены из зоны распада опухоли. Правда, при раке легкого в большинстве случаев удается найти атипичные клеточные элементы, что помогает правильной диагностике (Н.Н.Шиллер-Волкова с соавт., 1964). Наличие в мазках бесструктурных масс детрита и сохранившихся клеток лимфоидного ряда, а также эпителиоидных и гигантских клеток позволяет с полной достоверностью говорить о туберкулезной природе заболевания.

Другую трудность в дифференциальной диагностике периферического рака легкого и туберкулеза представляет правильная оценка клеток метаплазированного бронхиального эпителия. Последние в материале катетеризационной биопсии встречаются в значительных скоплениях и комплексах. Так, нами было дано одно

ошибочное заключение "плоскоклеточный рак" на основании этих клеток; их обнаружили в мокроте после катетеризации периферических бронхов. Более подробно это наблюдение рассмотрено нами в разделе "Причины ложно-положительных ответов" (стр.108).

Итак, цитологические исследования материала катетеризационной биопсии и пункции легкого позволили диагностировать туберкулез легких у 16 из 54 больных. Ограниченные возможности цитологического метода в диагностике туберкулеза легких обусловлены плотностью фиброзной ткани, казеозных масс и плохой эксфолиацией клеток туберкулезного бугорка. Однако, с улучшением методики получения материала, с одной стороны, и накоплением опыта цитологических исследований, - с другой, результаты цитодиагностики туберкулеза, как показывают наши данные, будут улучшаться.

По данным Н.Н.Шиллер-Волковой с соавт. (1964), *Friedel* (1966), Е.Д.Тимашевой с соавт. (1969), *Maassen* (1969), *Szymanski* с соавт. (1970), цитологические исследования могут быть дополнены за счет параллельных бактериологических исследований материала катетеризационной биопсии и пункции легкого.

Из двух методов - катетеризационной биопсии и пункционной биопсии - более перспективным в диагностике туберкулеза, на наш взгляд, является пункция легкого, в материале которой не содержится большого фона эпителиальных клеток дыхательных путей, затрудняющих обнаружение элементов туберкулезного бугорка.

В дифференциальной диагностике периферического рака легкого и туберкулеза цитологическое исследование затрудняется при обнаружении бесструктурных масс детрита и клеток метapлазировавшегося бронхиального эпителия.

Результаты цитологических исследований при хронической
неспецифической пневмонии, имеющей шаровидную
форму.

Вопросам цитологической диагностики хронической неспецифической пневмонии в отечественной и зарубежной литературе посвящено очень небольшое число работ. Тем не менее, сформировалось три основных точки зрения о возможностях цитологического метода при этом заболевании.

И.С. Мечева (1952, 1956), *Carabelli* (1958), *Cfarret* (1960) считают, что цитологический метод не может иметь решающего значения при распознавании хронических неспецифических воспалительных процессов, ибо даже характерная цитологическая картина не дает основания отрицать наличие других заболеваний, которым могут сопутствовать воспалительные процессы.

Вместе с тем, некоторые авторы (*Н.А. Шмелев*, 1948; *Székely*, 1966) приводят наблюдения, когда хронические пневмонии были ими диагностированы с помощью цитологического исследования пунктата легкого или материала катетеризационной биопсии.

Наконец, существует третья точка зрения (*Kirsch* и *Mucke*, 1966), согласно которой при цитологическом исследовании материала катетеризационной биопсии, метода обладающего высокой разрешающей способностью при периферическом раке легкого, диагноз хронической пневмонии подтверждается чаще путем исключения рака.

Нами было обследовано 34 больных с различными хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями легких, имевшими рентгенологически округлую или овальную форму (абсцессы, хронические пневмонии). У 24 из них при патогистологическом исследовании удаленных препаратов были определены формы с прогрессированием

воспалительного процесса: пневмонии с абсцессами, прогрессирующие абсцессы легкого; у IO- воспалительный процесс носил преимущественно продуктивный характер.

При цитологическом исследовании материала катетеризационной или пункционной биопсии у IO из 24 больных, которые имели неспецифическое заболевание легких с прогрессированием воспалительного процесса, обнаружили во всех полях зрения скопления нейтрофильных лейкоцитов III степени дегенерации, клетки бронхиального эпителия с явлениями метаплазии и колонии микробов.

Для примера приводим следующее наблюдение.

Наблюдение 13. Больной М., 52 лет. История болезни № 1688. Поступил в клинику легочной хирургии 22.IX-1967 г. с жалобами на боли в правой половине грудной клетки, кашель с небольшим количеством мокроты, слабость.

Заболел в июне 1967 г.: температура до 40° , кашель с гнойной мокротой и прожилками крови. Лечился по месту жительства, но ввиду неэффективности терапии и подозрения на рак легкого направлен в клинику.

Рентгенологически- справа в VI сегменте круглой формы интенсивное затемнение с мелкобугристыми контурами. На фоне затемнения выявляются множественные мелкие участки распада (рис. 50). Заключение: периферический рак VI сегмента с распадом.

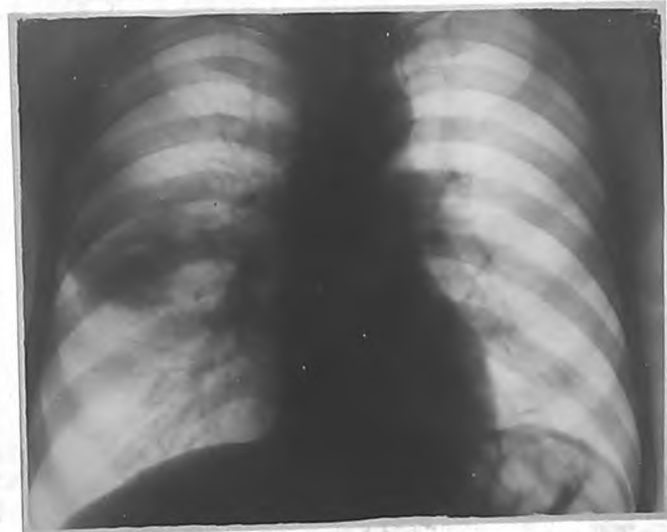


Рис. 50. Больной М., 52 лет. Обзорная рентгенограмма. Шаровидное образование в VI сегменте правого легкого.

26.IX-1967 г.- бронхоскопия, при которой патологии в бронхах не выявлено; произведена катетеризация VI сегментарного бронха справа с подведением катетера к патологическому об-

разованию, скарификация и аспирационная биопсия. При цитологическом исследовании аспирата во всех полях зрения были обнаружены большие скопления нейтрофильных лейкоцитов II-III степени дегенерации.

18.X-1967 г.- нижняя лобэктомия справа с резекцией II сегмента.

Патогистологическое заключение: прогрессирующая пневмония с большим некротическим абсцессом.

Накапливая опыт в цитологической диагностике заболеваний легких, мы встретили такую же цитологическую картину у 21 больного периферическим раком легкого. При этом опухоль имела значительные зоны некроза, к которому присоединилось воспаление с нагноением.

В цитологических препаратах у таких больных основную массу клеточных элементов так же составляли нейтрофильные лейкоциты и тени разрушенных клеток. Однако, у 16 больных мы обнаружили и сохранившиеся клеточные элементы раковой опухоли, которые определили диагноз. Подтверждением сказанного являются следующие наблюдения.

Наблюдение 14. Больной Н., 67 лет. История болезни № 1161. Поступил в клинику 5.УП-1967 г.

23.УП-1967 г. при прохождении санаторно-курортной комиссии в правом легком выявлено шаровидной формы образование диаметром 3 см, которое было расценено как хроническая пневмония. Противовоспалительное лечение эффекта не дало. При контрольной рентгеноскопии обнаружен распад и больной с диагнозом "хроническая неспецифическая пневмония" направлен в клинику.

Рентгенологически - в X сегменте правого легкого определяется неправильной формы образование диаметром 3 см нечеткими наружными контурами; в центре образования большая полость распада с четкими внутренними контурами (рис.51).

Заключение: острая пневмония с распадом.

При бронхоскопии патологии не выявлено. Произведена катетеризация бронха, при которой управляемый катетер подведен к патологическому образованию, конец его проник в полость распада. При цитологическом исследовании аспирата на фоне больших скоплений нейтрофильных лейкоцитов, клеток с выраженными дегенеративными изменениями выявлены комплексы полиморфных гиперхромных клеток с тонкопетлистым строением хроматина ядер.

Заключение: крупноклеточный рак (рис.52).

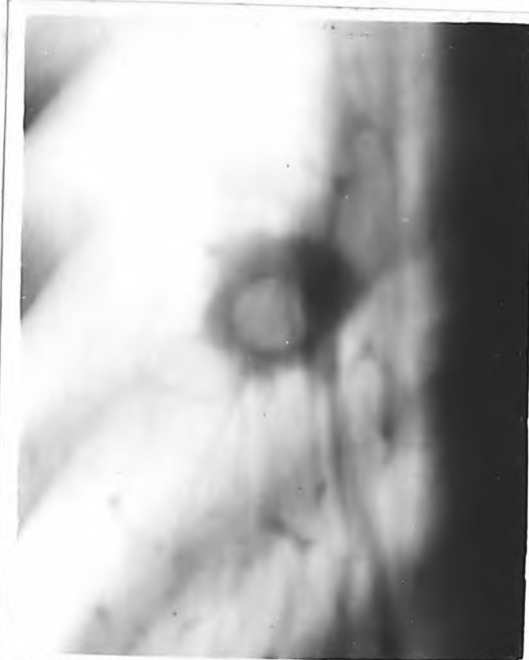


Рис.51. Больной Н., 67 лет.
Прямая томограмма
правого легкого.
Шаровидное затем-
нение с полостью
распада в центре.

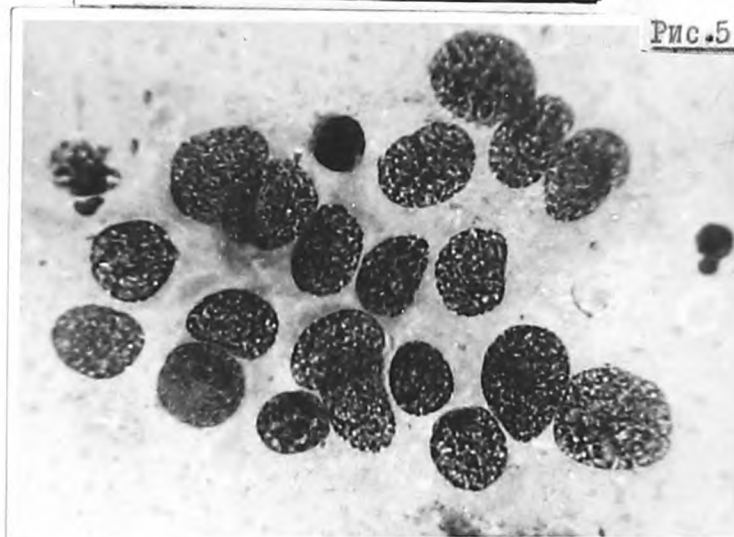


Рис.52. То же наблюдение.
Клетки крупнокле-
точного рака в ма-
териале катетериза-
ционной биопсии.
X630.

27.УП-1967 г. произведена нижняя лобэктомия справа.
Патогистологическое заключение: крупноклеточный рак
с метастазами в интрапульмональные лимфоузлы.

Наблюдение 15. Больной М., 66 лет. История болезни № 1342.
Поступил в клинику 16.УП-1969 г. с жалобами на кашель со сли-
зистой мокротой и прожилками крови в ней.

Заболел в январе 1969 г.: появились боли в правой по-
ловине грудной клетки, периодическое повышение температуры.

При рентгеноскопии выявлено затемнение в правом легком, которое расценили как инфильтративно-пневмонический туберкулез. Больному назначили противотуберкулезные препараты, которые он принимал до июня 1969 г. При очередном рентгенологическом обследовании обнаружено увеличение тени, заподозрен рак легкого и больной направлен в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически - в III сегменте правого легкого полость с неравномерными по толщине стенками (от 0,5 до 2 см), неровными, достаточно четкими внутренними и наружными очертаниями (рис.53 и 54).

Заключение: распадающийся периферический рак правого легкого.

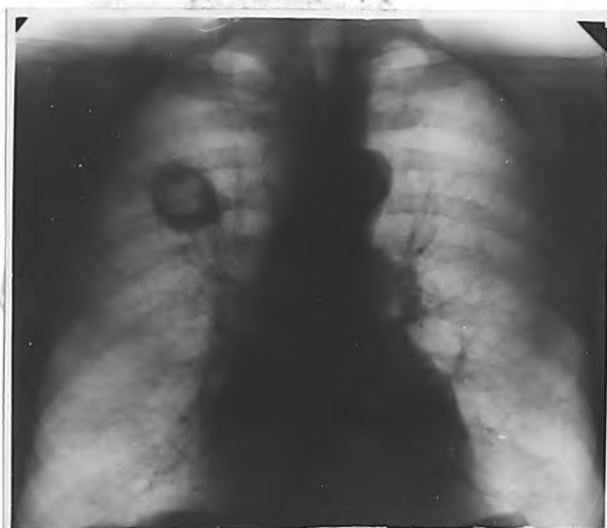


Рис.53. Больной М., 66 лет. Обзорная рентгенограмма. Справа в III сегменте толстостенная полость с неровными внутренними и наружными контурами.

22.УП-1969 г.- бронхоскопия, при которой обнаружена деформация просветов правого верхне-долевого и промежуточного бронхов; из-за нее катетеризация III сегментарного бронха оказалась невыполнимой. Во взятых промывных водах клеток со злокачественной атипией обнаружено не было.

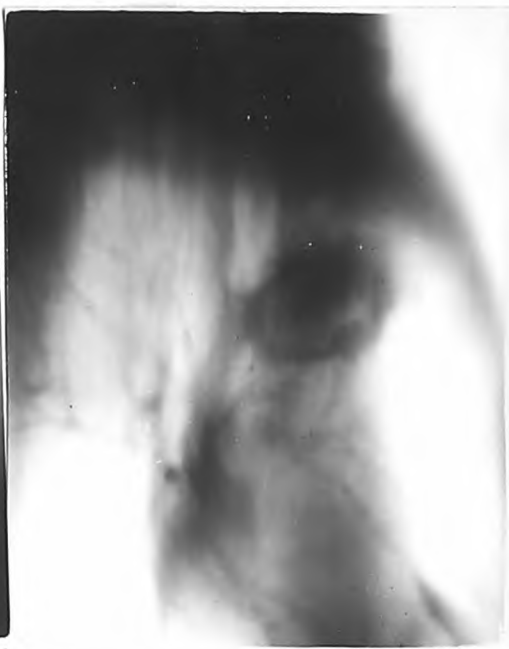
31.УШ-1969 г.- трансторакальная пункция патологического образования. При цитологическом исследовании полученного материала обнаружены комплексы клеток с полиморфными круглыми ядрами и нешироким пояском базофильной цитоплазмы, на основании которых дано заключение плоскоклеточного неороговевающего рака (рис.55).

Диагноз подтвержден исследованием пункционной биопсии.

При воспалительных процессах с преимущественно продуктивной реакцией получение полноценного материала для цитологического исследования затруднено из-за плотной фиброзной



А



Б

Рис.54. То же наблюдение. Прямая (А) и боковая (Б) томограммы правого легкого.

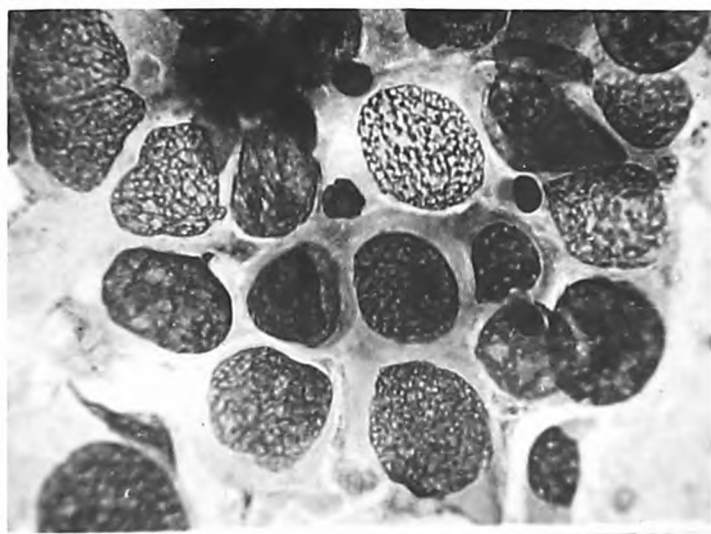


Рис.55. То же наблюдение. Комплекс клеток плоскоклеточного неороговевающего рака в пунктате легкого. Х630.

ткани и плохой эксфолиации клеток даже при значительной травматизации. Цитологические препараты в этих случаях отличаются скудным клеточным составом. В мазках обнаруживаются очень небольшие скопления гистиоцитарных элементов, макрофагов, а так же лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, фиброциты и единичные эпителиоидные клетки. Подобную микроскопическую картину мы обнаружили у 4 больных туберкулезом (см. раздел "Результаты цитологических исследований при туберкулезе легких", стр.127) и у 2 больных периферическим раком легкого. Материал для исследования у последних больных был получен при трансторакальной пункции легкого из зоны пневмонии вокруг опухоли.

Для примера приводим наблюдение.

Наблюдение 16. Больной Л., 37 лет. История болезни № 1194. Заболевание выявлено при профилактическом осмотре в марте 1969 г., но до июня 1969 г. больной не обследовался и не лечился. 20 июня поступил в терапевтическое отделение противотуберкулезного диспансера с подозрением на правосторонний инфильтративно-пневмонический туберкулез легких.

Рентгеноскопически — справа в прикорневой зоне верхней доли округлой формы гомогенное образование диаметром до 3 см с волнистыми недостаточно четкими контурами (рис.56).

Заключение: периферический рак правого легкого.

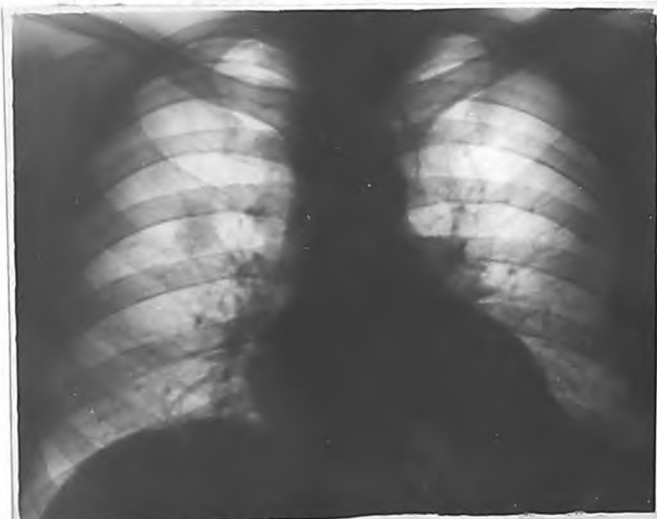


Рис.56. Больной Л., 37 лет. Обзорная рентгенограмма от 24.VI-1969 г. Справа в прикорневой зоне округлое затемнение с не совсем четкими бугристыми контурами.

23.УП-1969 г.- больному произведена бронхоскопия, при которой патологии в бронхах не обнаружено, и катетеризация II сегментарного бронха справа, при которой управляемый катетер не смогли подвести к опухоли. Для цитологического исследования были взяты промывные воды бронхов. Заключение цитолога: обнаружены комплексы клеток, подозрительные на рак.

После катетеризации у больного отмечалось повышение температуры, появление палочко-ядерного сдвига в периферической крови, а рентгенологически - появление инфильтративных явлений вокруг тени опухоли, которые были расценены как неспецифическое воспаление (рис.57). После противовоспалительного лечения больному произведена трансторакальная пункция патологического образования в правом легком. При цитологическом исследовании

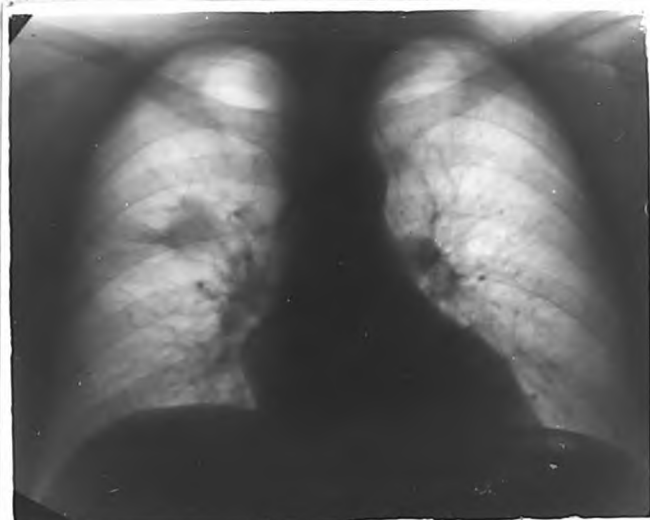


Рис.57. То же наблюдение. Обзорная рентгенограмма от 25.УП-1969 г. По сравнению с рис.56 рядом с патологическим образованием появились участки затемнения с нечеткими размытыми контурами.

полученного материала обнаружены клетки воспаления, клетки злокачественного новообразования найдены не были.

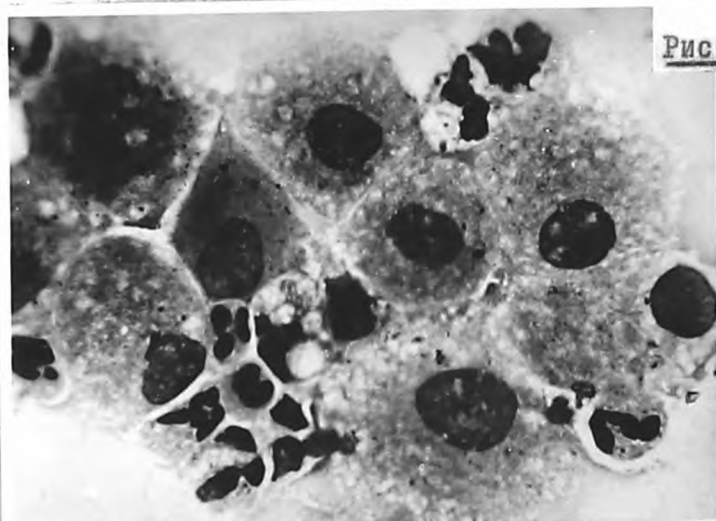


Рис.58. То же наблюдение. Пунктат легкого. Скопление макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов. X630.

25.IX-1969 г. - верхняя лобэктомия справа. Патогистологическое заключение: крупноклеточный рак, местами аденокарцинома, вокруг опухоли параканкрозная пневмония.

При дифференциальной диагностике хронической неспецифической пневмонии и периферического рака цитологическим методом мы встретили трудности в интерпретации клеток бронхиального эпителия с явлениями метаплазии. Недостаточный опыт цитолога в начале работы был причиной ошибочного толкования этих клеток как клеток плоскоклеточного рака у I больного. Подробно это наблюдение рассмотрено нами в соответствующем разделе этой главы (стр. 107).

Итак, цитологическая картина при хронических неспецифических воспалениях не является характерной. Дифференциальная диагностика пневмонии и периферического рака легкого возможна лишь при обнаружении клеточных элементов злокачественного новообразования.

При отсутствии в цитологических препаратах клеток злокачественной опухоли для окончательного суждения о воспалительной природе заболевания должны быть применены специальные рентгенологические методики, такие, как бронхография.

Результаты цитологических исследований при доброкачественных внебронхиальных опухолях

Плотная капсула, окружающая доброкачественные опухоли легких, или плотность самой опухоли создают известные трудности в получении материала для цитологического исследования. Поэтому в литературе имеется очень небольшое количество сообщений об эффективности цитологического метода в диагностике этого вида опухолей.

Tennessy (1967) считает, что при катетеризации бронхов применение простой аспирации через сердечный катетер недостаточно, так как капсула доброкачественной опухоли препятствует получению полноценного материала, и результаты биопсий бывают отрицательными. Травмирование капсулы струной, проведенной через катетер, позволило Ф.А.Астраханцеву и Т.И.Нечаевой (1967) получить клетки доброкачественного новообразования и у 2 из 15 больных диагностировать гамартохондрому, у 3- внутрилегочную аденому, а еще в 4 случаях они имели клетки доброкачественного характера, но не смогли по ним определить гистологический тип опухоли. Подобные данные приводят Е.Д.Тимашева и В.П.Филиппов (1969), которым с помощью этой же методики удалось диагностировать хондрому в 4 случаях.

Положительные результаты были получены и при пункции доброкачественных опухолей легких. *Maußer* (1965) с помощью этого метода диагностировал 10 периферических аденом, а *Dahlgren* (1966) удалось установить цитологический диагноз гамартохондромы у 18 из 19 больных. Единичные случаи диагностики аденом, хондромиксом легкого с помощью пункционной биопсии приводит в своем сообщении *Maruf* (1967).

Нами были обследованы 16 больных с различными доброкачественными внебронхиальными опухолями легких: 11 больных с хондромой, 2- с фибромой, 3- с периферической аденомой. Этим больным производились следующие виды цитологических исследований: у 10- материала катетеризационной биопсии, у 4- пункционной биопсии, у 2- катетеризационной и пункционной биопсий (таблица 27).

Таблица 27

Вид доброкачественных внебронхиальных опухолей	Число больных	Результаты катетеризационной биопсии		Результаты пункционной биопсии	
		число больных	диагностированы	число больных	диагностированы
Хондрома	11	8	-	5	1
Фиброма	2	2	-	-	-
Аденома	3	2	-	1	-
Всего:	16	12	-	6	1

Как видно из таблицы при цитологическом исследовании только у одного больного в пунктате легкого были обнаружены клетки доброкачественной опухоли — хондромы. Приводим это наблюдение.

Наблюдение 17. Больной Ш., 37 лет. История болезни № 1481. Поступил в клинику 6.УШ-1970 г. с жалобами на тупые боли в левой половине грудной клетки.

В январе 1970 г. больной перенес гриппоподобное заболевание. Рентгенологически была обнаружена тень в левом легком, которую расценили как туберкулому и назначили антибактериальную терапию. После 4-месячного лечения для уточнения диагноза больного направили в пульмонологический центр, а оттуда — в клинику.

Рентгенологически — слева в III сегменте шаровидной формы гомогенное затемнение с четкими волнистыми контурами — картина доброкачественной опухоли. (Рис. 59)

10.УШ-1970 г. — трансторакальная пункция легкого. При цитологическом исследовании полученного материала обнаружены клетки доброкачественной опухоли — хондромы (рис. 60). 27.УШ-1970 г. — операция, торакотомия и вылущивание опухоли. Гистологическое заключение: хондрома.

У остальных больных клетки доброкачественных опухолей в мазках не были обнаружены. В материале катетеризационной биопсии находили в значительном количестве клетки бронхиального эпителия, небольшие скопления нейтрофильных лейкоцитов и единичные макрофаги. При пункции в мазках среди крови были единичные эпителиальные клетки бронхов и макрофаги.



Рис.59. Больной Ш., 37 лет. Прямая (А) и боковая (Б) томограммы левого легкого. В III сегменте гомогенное шаровидной формы затемнение с четкими контурами.

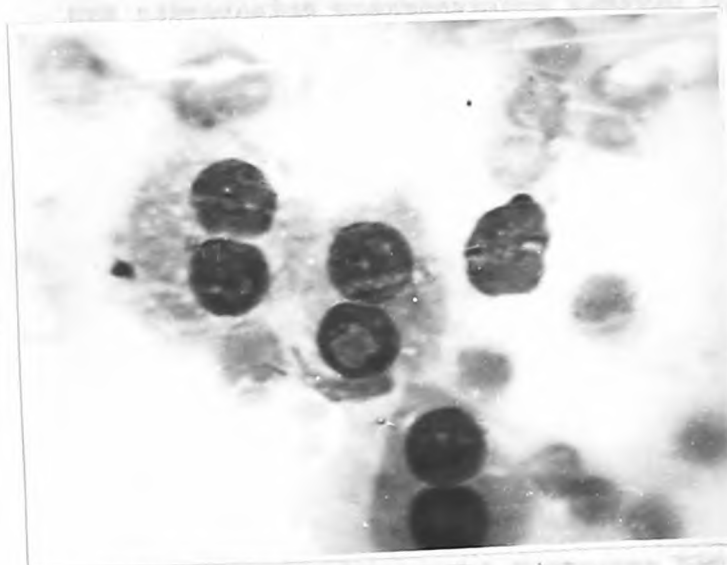


Рис.60. То же наблюдение. Клетки доброкачественной опухоли хондромы в пунктате легкого. X630.

В одном случае при исследовании материала катетеризационной биопсии и в одном-пункционной биопсии были обнаружены эпителиальные клетки с полиморфными ядрами, которые расценили как злокачественные, а на операции у больных оказались доброкачественные опухоли- хондромы. Оба эти случая рассмотрены в разделе "Причины ложно-положительных ответов" (гл. III).

Таким образом, плотная структура доброкачественных опухолей и наличие у них капсулы препятствуют получению полноценного материала для цитологического исследования. Однако, более перспективным методом для диагностики, по-видимому, следует все же считать пункционную биопсию легкого, в мазках которой нет больших скоплений клеток бронхиального эпителия. Последние затрудняют определение того небольшого количества клеток доброкачественной опухоли, которые могут быть получены при достаточной травматизации капсулы опухоли, самой опухоли и аспирации материала.

Итак, комплексным цитологическим исследованием удалось доказать периферический рак легкого у 144 из 156 больных, т.е. в $92,3 \pm 2,1\%$.

Цитологический метод помог правильно установить диагноз рака легкого в 10 из 11 случаев, когда рентгенологические данные были сомнительными в отношении злокачественного новообразования, а так же у 14 из 15 больных, у которых были диагностированы нераковые поражения легких. Гистологическая форма опухоли была определена цитологическим методом в $82,6 \pm 3,2\%$.

В диагностике туберкулеза легких цитологический метод имеет ограниченные возможности. Заболевание было распознано только у 16 из 54 больных ($29,6 \pm 6,3\%$). Еще более неудовлетворительные результаты получены при цитологическом исследовании у больных с внебронхиальными доброкачественными опухолями: лишь у 1 из 16 больных была диагностирована хондрома легкого. Однако с улучшением техники получения материала, с одной стороны, и накоплением опыта цитологических исследований, — с другой, результаты цитодиагностики туберкулеза и внебронхиальных доброкачественных опухолей могут быть улучшены.

Цитологическая диагностика хронической неспецифической "шаровидной" пневмонии недостоверна, так как характерная для воспаления цитологическая картина не дает оснований отрицать наличие других заболеваний, которым могут сопутствовать воспалительные изменения.

Отличительное распознавание периферического рака легкого от туберкулеза, хронической неспецифической "шаровидной" пневмонии и доброкачественных опухолей с помощью цитологического метода возможно при обнаружении клеток злокачественной, доброкачественной опухоли, либо клеточных элементов туберкулезного бугорка.

Трудности представляет правильная интерпретация клеток при метаплазии бронхиального эпителия, которая встречается при любом хроническом воспалении, первичном или вторичном. При недостаточном опыте цитолога в начале работы клетки метаплазированного бронхиального эпителия были приняты за клетки раковой опухоли.

Г Л А В А IV

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ПОЛУЧЕНИЯ МАТЕРИАЛА ДЛЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

В настоящей главе мы ставили своей целью уточнить разрешающие возможности каждой из методик комплексного цитологического исследования в диагностике периферического рака легкого. Основываясь на этих данных, можно рекомендовать определенную последовательность применения этих методик в зависимости от размеров и локализации опухолевого узла.

Больным применялись следующие методы:

исследование мокроты - у 168 больных;

исследование промывных вод бронхов и бронхиального секрета - у 141 больного;

исследование материала катетеризационной биопсии - у 126 больных;

исследование материала, полученного при трансторакальной игольной биопсии - у 74 больных.

Дальнейшее изложение материала целесообразно дать отдельно для каждой методики. При этом будут рассмотрены основные зависимости результатов исследования от размеров периферического рака, его удаления от корня легкого, стадии опухолевого процесса, давности заболевания, гистологической формы злокачественной опухоли.

Цитологическое исследование мокроты

Цитологическое исследование мокроты на атипические клетки проведено 61 больному (39,1%) с периферическим раком (остальные

мокроты не выделяли). Оно позволило установить диагноз в 15 случаях (24,6±5,5%). Стремясь оценить удельную значимость метода исследования мокроты, мы произвели расчет^{от} общего числа обследованных больных периферическим раком (156). Процент положительной диагностики в этом случае оказался равным лишь 9,6±2,3.

В таблице 28 представлена зависимость результатов исследования от размера опухоли.

Таблица 28

Результаты цитологического исследования мокроты	Размеры периферического рака легкого в сантиметрах					Всего
	до 2	2,1-3	3,1-4	4,1-5	более 5	
Положительный	-	2	3	6	4	15
Отрицательный	6	16	6	8	10	46
Всего:	6	18	9	14	14	61

Как следует из таблицы, частота положительных результатов цитологического исследования мокроты зависела от величины периферического рака: почти во всех случаях опухоль имела размеры более 3 см в диаметре, а в 4 случаях - превышала 5 см.

В таблице 29 отражена зависимость результатов цитологического исследования мокроты от локализации опухоли.

Таблица 29

Результаты цитологического исследования мокроты	Зоны легкого			Всего
	А	Б	В	
Положительный	-	14	1	15
Отрицательный	1	38	7	46
Всего:	1	52	8	61

Таким образом, из 8 больных, имевших субплевральную локализацию опухоли, только у одного были обнаружены клетки рака в мокроте.

В таблице 30 представлена зависимость результатов цитологического исследования мокроты при периферическом раке легкого от стадии опухолевого процесса.

Таблица 30

Стадия опухолевого процесса	TNM	Число больных	Результаты цитологического исследования мокроты	
			положительный	отрицательный
I	$T_1 N_0$	30	7	23
II	$T_1 N_0$	10	1	9
	$T_2 N_0$	7	3	4
	$T_2 N_0$	1	-	1
III	$T_1 N_c$	10	2	8
	$T_2 N_c$	3	2	1
IV	$T_1 M$	-	-	-
	$T_2 M$	-	-	-
Всего:		61	15	46

Как следует из таблицы, результаты цитологического исследования мокроты не зависели от стадии опухолевого процесса. Значение имело распространение опухоли в легком: было оно в пределах одного сегмента (T_I) или выходило за пределы сегментарного поражения (T_2).

Давность заболевания не сказалась на результатах цитологического исследования мокроты (таблица 31).

Таблица 31

Результаты цитологического исследования мокроты	Давность заболевания в месяцах					Всего
	до 3	3-6	6-9	9-12	более 12	
Положительный	10	3	-	1	1	15
Отрицательный	26	10	5	2	3	46
Всего:	36	13	5	3	4	61

Мы попытались определить влияние распада опухоли на частоту положительных данных при изучении мокроты. Эта зависимость представлена в таблице 32.

Таблица 32

Результаты цитологического исследования мокроты	Периферический рак с распадом	Периферический рак без распада	Всего
Положительный	8	7	15
Отрицательный	21	25	46
Всего:	29	32	61

Таким образом, у больных с распадающимся периферическим раком легкого результаты исследования были несколько выше, чем у больных с периферическим раком без распада; однако статистически эта разница оказалась не достоверной ($p > 0,05$).

Катетеризация периферических бронхов усиливала эксфолиацию клеток опухоли за счет травмирования ее и усиления кашля из-за воспалительных изменений в бронхах. Эти два момента способствовали появлению клеток рака в мокроте в большем количестве, что, естественно, сказалось на результатах диагностики.

После катетеризационной биопсии мокроту стало выделять уже

107 больных; клетки рака обнаружены у 44 из них, т.е. в $41,1 \pm 4,7\%$ случаев. Если расчет произвести по отношению к общему числу обследованных больных периферическим раком (156), то частота положительных диагнозов будет равна $28,2 \pm 3,6\%$.

У 10 из 46 больных, цитологическое исследование мокроты которых до бронхологического исследования не дало результата, после катетеризационной биопсии в мокроте были обнаружены клетки рака. 95 больных до бронхологического исследования не выделяли мокроту. После катетеризации периферических бронхов 46 из них стали выделять мокроту, у 19 были обнаружены клетки опухоли. Статистические расчеты показали достоверность разницы результатов изучения мокроты до катетеризационной биопсии и после нее ($P < 0,05$).

Несомненную помощь в диагностике цитологическое исследование мокроты оказало в случаях, где катетеризационная биопсия была невыполнимой. Это случалось при значительных, превышающих 5 см в диаметре периферических раках, когда подведение катетера и целенаправленное получение материала были невозможны или затруднены из-за сдавливания и деформации просвета бронхов близлежащей опухолью. Иллюстрацией сказанному могут быть следующие наблюдения.

Наблюдение 17. Больной Я., 58 лет. История болезни № 646. Поступил в клинику 13.IV-1967 г. с жалобами на тупые боли в спине, кашель с небольшим количеством мокроты слизистого характера.

В декабре 1966 г. в мокроте отметил прожилки крови, но к врачу не обращался. В начале марта 1967 г. появился озноб, температура 39° , боли в суставах и вновь прожилки крови в мокроте. При рентгенологическом обследовании выявлена опухоль левого легкого, по поводу которой больного направили в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически - слева в нижней доле больших размеров округлой формы образование с бугристыми контурами, гомогенное, интенсивное (рис. 61). Заключение: периферический рак левого легкого.

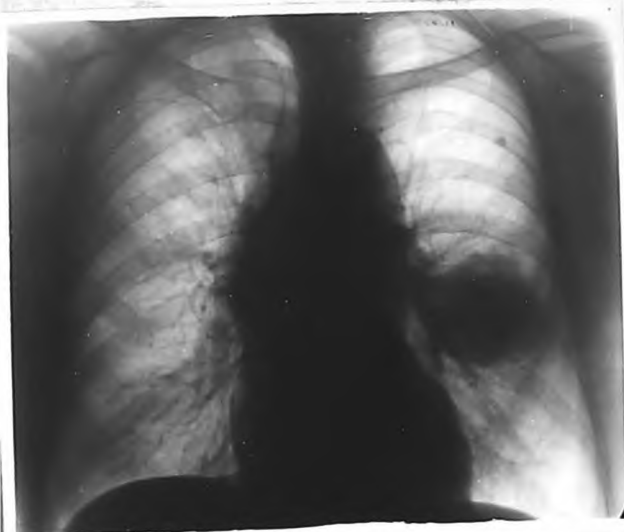


Рис. 61. Больной Я., 58 лет. Обзорная рентгенограмма. Слева, в среднем поле интенсивное, гомогенное затемнение округлой формы с несовсем четкими, бугристыми контурами.

14.IV-1967 г. — бронхоскопия, при которой отмечено утолщение субсегментарной шпоры VI бронха слева и сужение устьев субсегментарных ветвей этого бронха; из-за этих изменений подвести катетер вплотную к патологическому образованию не удалось; при цитологическом исследовании аспирированного материала клетки злокачественной опухоли не были обнаружены. Исследование мокроты, произведенное в последующие дни после катетеризации периферических бронхов, позволило морфологически подтвердить наличие у больного плоскоклеточного неороговевающего рака (рис. 62).

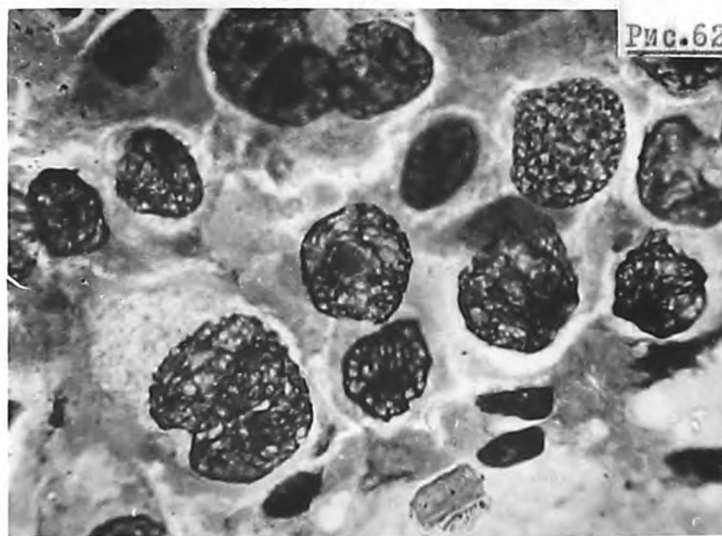


Рис. 62. То же наблюдение. Мокрота. Комплекс полиморфных клеток с крупными, неправильно очерченными ядрами. Хроматин имеет грубопетлистое строение. В ряде клеток видны крупные ядрышки. X630.

20.IV-1967 г. — нижняя лобэктомия слева. Гистологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак.

Наблюдение 18. Больной Б., 50 лет. История болезни № 2015. Поступил в клинику 30.X-1969 г. с жалобами на кашель с небольшим количеством мокроты и слабость.

Болен с середины сентября 1969 г., когда появились боли в правой половине грудной клетки, повышение температуры до 39°, одышка, сухой кашель. Принимал противовоспалительное лечение по поводу "нагноившейся кисты правого легкого", но рентгенологически динамики процесса не было отмечено.

Для уточнения характера патологии в правом легком больной направлен в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически — справа в нижней доле больших размеров толстостенная полость с четкими гладкими наружными и нечеткими внутренними контурами (рис.63).

Заключение: больше данных за периферический рак легкого, однако, нельзя полностью исключить паразитарную кисту (эхинококк/ правого легкого.

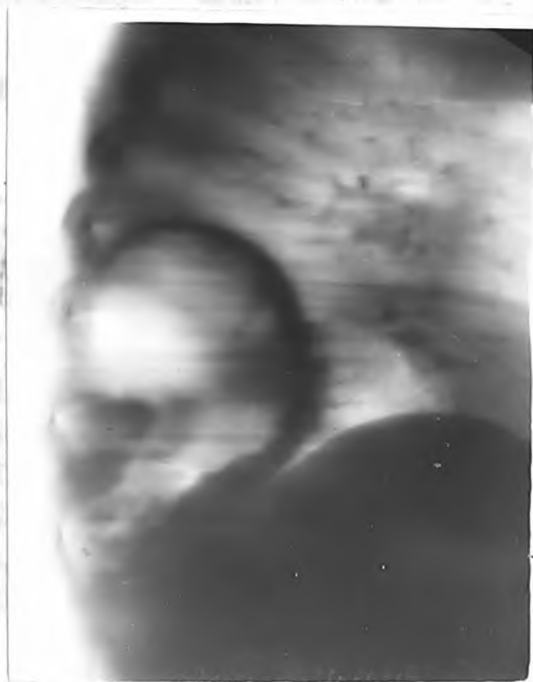


Рис.63. Больной Б., 50 лет. Боковая томограмма правого легкого. В нижней доле субплеврально больших размеров толстостенная полость с довольно четкими, ровными наружными и бугристыми внутренними контурами.

10.XI-1969 г. — бронхоскопия, при которой отмечена деформация ниже- долевого бронха и несколько утолщенная шпора X сегментарного бронха, которые создали технические трудности для выполнения катетеризационной биопсии. В мокроте после бронхологического обследования обнаружены клетки плоскоклеточного рака (рис.64).

Цитологический диагноз подтвержден в дальнейшем пункционной биопсией.

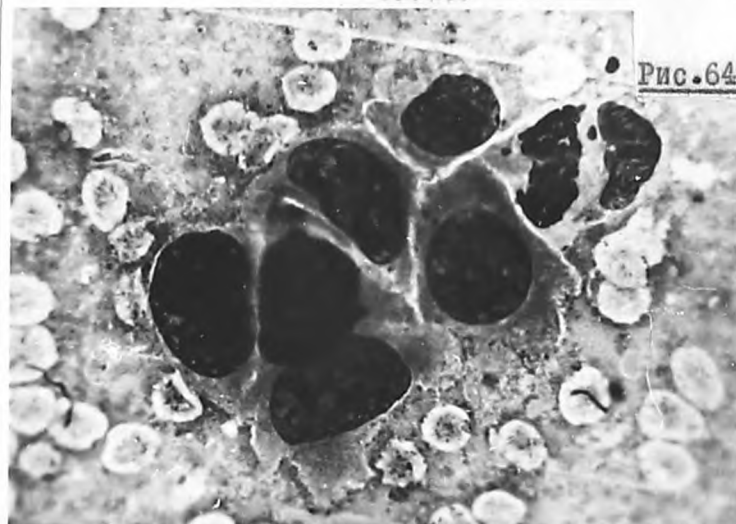


Рис.64. То же наблюдение. Мокрота. Комплекс полиморфных клеток с крупными ядрами. Одна из клеток в состоянии деления. X630.

Зависимость результатов исследования от гистологического типа опухоли представлена в таблице 33.

Таблица 33

Гистологический тип злокачественной опухоли	Число больных	Результаты цитологического исследования мокроты	
		положительные	отрицательные
Плоскоклеточный рак	54	31	23
Железистый рак	10	-	10
Крупноклеточный рак	27	11	16
Мелкоклеточный рак	10	2	8
Аденоматоз	3	-	3
Саркома	3	-	3
Всего:	107	44	63

Таким образом, наиболее неудовлетворительной была диагностика железистого и мелкоклеточного рака, что совпадает с данными С.И.Ярчевской (1962), Н.Н.Шиллер-Волковой с соавт. (1964), Т.И.Нечаевой (1966).

Гистологическая форма злокачественной опухоли при

исследовании мокроты правильно установлена у 35 больных, что составило $79,6 \pm 6,0\%$ от числа положительных диагнозов. При определении типа опухоли чаще имела место гипердиагностика плоскоклеточного рака. Причина ее в появлении дегенеративных изменений клеток недифференцированных форм рака, которые проявлялись в неравномерном разражении хроматина ядер, что придавало им грубопетлистое строение, и в возникновении явлений пикноза и кариорексиса. Л.К.Куница (1969) описала эти признаки, как характерные для дегенеративно измененных клеток плоскоклеточного рака.

Отрицательные результаты исследования мокроты при раке легкого, так называемые ложно-отрицательные ответы, были обусловлены несколькими причинами: у 27 больных в мокроте клетки рака не были обнаружены из-за отсутствия связи опухоли с просветом дренирующего бронха; у 7- было гнойное расплавление новообразования и в мокроте содержалось только значительное количество нейтрофильных лейкоцитов; у 5 больных в мокроте нашли клетки с выраженными некробиотическими изменениями, которые исходили из зоны некроза опухоли, достоверное определение принадлежности таких клеток оказалось невозможным; у 7 больных отрицательные результаты отнесли за счет плохого качества исследования. В первую очередь, здесь имел значение недостаточный опыт цитолога в начале работы.

Итак, цитологическое исследование мокроты с целью диагностики периферического рака легкого не имеет самостоятельного значения из-за малой эффективности метода. Рак легкого был распознан в $24,6 \pm 5,5\%$ случаев у больных, выделяв-

ших мокроту, и только в $9,6 \pm 2,3\%$ от общего числа обследованных больных периферическим раком.

При исследовании мокроты после бронхоскопии с катетеризационной биопсией рак легкого был диагностирован в $41,1 \pm 4,7\%$ случаев от числа больных, выделявших мокроту, в $28,2 \pm 3,6\%$ от общего числа обследованных больных. Основной причиной отрицательных результатов при исследовании мокроты было отсутствие связи опухоли с просветом бронха.

Цитологическое исследование промывных вод бронхов и бронхиального секрета

Цитологическое исследование промывных вод бронхов было проведено 141 больному. Клетки рака обнаружены у 43 больных ($30,5 \pm 3,9\%$), а у 15 больных ($10,6 \pm 2,6\%$) результаты исследования оценены как сомнительные. Довольно значительный процент сомнительных результатов может быть объяснен особенностями микроскопической картины промывных вод бронхов, на которых мы останавливались в предыдущей главе.

Как и при исследовании мокроты, результаты исследования промывных вод бронхов зависели, в основном, от размера опухоли и ее удаления от корня легкого (таблица 34).

Таблица 34

Результаты цитологического исследования промывных вод бронхов	Размеры опухоли в сантиметрах					Всего
	до 2	2,1-3	3,1-4	4,1-5	более 5	
Положительный	-	8	17	12	6	43
Сомнительный	1	6	3	2	3	15
Отрицательный	10	29	22	8	14	83
Всего	11	43	42	22	23	141

Как видно из таблицы, цитологическое исследование промывных вод бронхов было эффективным, в основном, при размерах опухоли более 3 см в диаметре.

Таблица 35

Результаты цитологического исследования промывных вод бронхов	Локализация опухоли по зонам			Всего
	А	Б	В	
Положительный	2	39	2	43
Сомнительный	-	13	2	15
Отрицательный	2	60	21	83
Всего:	4	112	25	141

Из таблицы 35 следует, что результаты цитологического исследования промывных вод бронхов и бронхиального секрета чаще оказывались отрицательными при расположении опухоли в зоне наибольшего удаления от корня легкого (зона "В"). Так, у 21 из 25 больных, у которых опухоли находились в субплевральной зоне, при исследовании промывных вод бронхов цитологически подтвердить диагноз периферического рака легкого не удалось. Это было обусловлено отсутствием связи опухоли с просветом бронха.

В таблице 36 представлена зависимость результатов исследования промывных вод бронхов от стадии опухолевого процесса.

Таким образом, частота положительных ответов при цитологическом исследовании промывных вод бронхов зависела от стадии опухолевого процесса, но статистически различия оказались не достоверными ($p > 0,05$). Давность заболевания не влияла на результаты цитодиагностики периферического рака (таблица 37).

Таблица 36

Стадия опухо- левого про- цесса	TNM	Число боль- ных	Результаты цитологического иссле- дования промывных вод бронхов		
			положи- тельный	сомнитель- ный	отрицатель- ный
I	T_1N_0	69	15	6	48
II	T_1N_1	23	7	2	14
	T_2N_0	11	4	1	6
	T_2N_1	4	1	-	3
III	T_1N_2	26	11	4	11
	T_2N_2	6	3	2	1
IV	T_1M	1	1	-	-
	T_2M	1	1	-	-
Всего		141	43	15	83

Таблица 37

Результаты цитологи- ческого исследования про- мывных вод бронхов	Давность заболевания в месяцах					Всего
	до 3	3-6	6-9	9-12	более 12	
Положительный	28	9	2	2	2	43
Сомнительный	9	-	2	2	2	15
Отрицательный	54	17	8	2	2	83
Всего:	91	26	12	6	6	141

В таблице 28 представлена зависимость результатов цито-
логического исследования промывных вод бронхов от гистоло-
гической формы злокачественной опухоли.

Таблица 38

Гистологический тип злокачественной опухоли	Число больных	Результаты цитологического исследования промывных вод бронхов		
		положительный	сомнительный	отрицательный
Плоскоклеточный рак	70	27	7	36
Железистый рак	15	2	-	13
Крупноклеточный рак	33	10	4	19
Мелкоклеточный рак	16	4	4	8
Аденоматоз	3	-	-	3
Саркома	4	-	-	4
Всего:	141	43	15	83

Как видно из таблицы 38, наиболее высокий процент диагностики получен при плоскоклеточном раке, несколько ниже - при крупноклеточном. Хорошая эксфолиация и выраженный полиморфизм клеток этих гистологических типов способствовали выявлению их среди клеток бронхиального эпителия, отторгнутых при введении бронхоскопа и аспирации бронхиального содержимого. Неудовлетворительные результаты цитологической диагностики получены при железистом типе рака легкого. Определение его элементов среди большого количества клеток цилиндрического эпителия было затруднительно из-за отсутствия полиморфизма клеток опухоли. Правильная интерпретация клеточных элементов в промывных водах бронхов в этих случаях требовала большого внимания и навыка.

Наиболее выраженным изменениям в промывных водах бронхов подвергались клетки мелкоклеточного рака. Они легко разрушались при аспирации бронхиального содержимого. Как правило, в мазках мы встречали небольшие скопления "голаядерных" клеток.

Большинство ядер находилось в состоянии лизиса с образованием теней, некоторые имели признаки пикноза. Цитоплазма, обычно была не видна, только иногда среди ядер заметны небольшие светлые базофильные ее обрывки (рис.65).

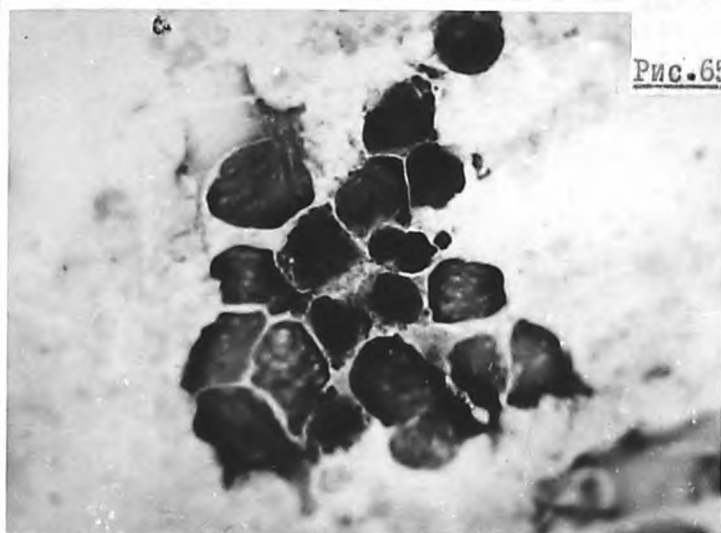


Рис.65. Комплекс клеток мелкоклеточного рака в промывных водах бронхов. Большинство ядер в состоянии лизиса. X630.

Указанные изменения клеток мелкоклеточного рака не могли не сказаться на результатах диагностики. Так, при исследовании промывных вод бронхов положительные результаты при этой гистологической форме получены лишь в 25% случаев, в то время как при плоскоклеточном раке — в 38,5%, крупноклеточном — в 30,3%. Статистически эти различия достоверны ($P < 0,05$).

Гистологический тип злокачественной опухоли при исследовании промывных вод бронхов был установлен нами правильно у 40 больных ($68,9 \pm 6,0\%$). Как и при цитологическом исследовании мокроты, основной причиной неправильного распознавания гистологической формы рака служили изменения клеток опухоли, обусловленные явлениями некролиза и пребыванием в физиологическом растворе.

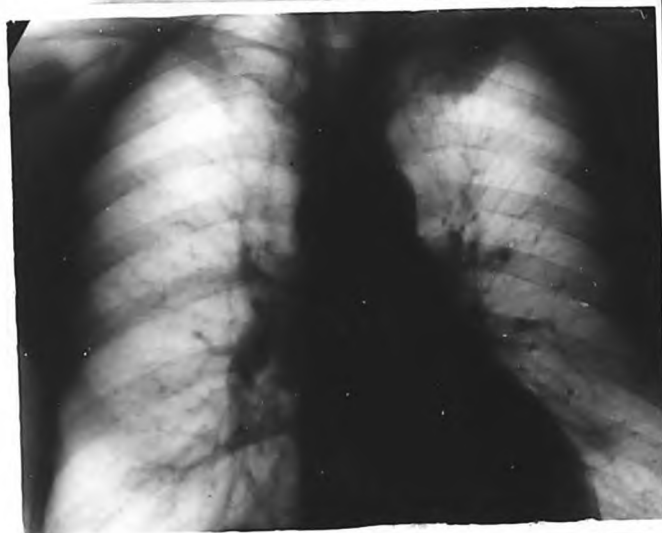
Цитологическое исследование промывных вод бронхов

оказалось эффективным в 10 случаях периферического рака, когда катетеризация периферических бронхов была невыполнимой или отрицательной. Для примера приводим следующее наблюдение.

Наблюдение 19. Больной С., 45 лет. История болезни № 1544. Поступил в клинику 22.VIII-1968 г. с жалобами на тупые боли в левой половине грудной клетки и плохой аппетит.

Заболел в первых числах августа — появилась слабость, головная боль, периодическое повышение температуры до 38°. При рентгеноскопии обнаружены изменения в левом легком; с предположительным диагнозом туберкулеза легких больного направили в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически — слева во II сегменте, субплеврально, интенсивное шаровидной формы, гомогенное затемнение с не совсем четкими, бугристыми контурами (рис.66).



А



Б

Рис.66. Больной С., 45 лет. Обзорная рентгенограмма (А) и боковая томограмма левого лёгкого (Б). Слева во II сегменте гомогенное шаровидное затемнение с не совсем четкими, волнистыми контурами.

Заключение: картина кортико-плеврального рака.

30.VIII-1968 г. — бронхоскопия; патологии в бронхах не обнаружено, взяты промывные воды бронхов для цитологического исследования; произведена катетеризация II левого сегментарного бронха, но при попытке подойти к патологическому образованию катетер огибал его.

В материале катетеризационной биопсии клетки, принадлежащие злокачественной опухоли, не были обнаружены, а при исследовании промывных вод бронхов найдены комплексы клеток, которые отнесены к плоскоклеточному неороговевающему раку (рис.67).

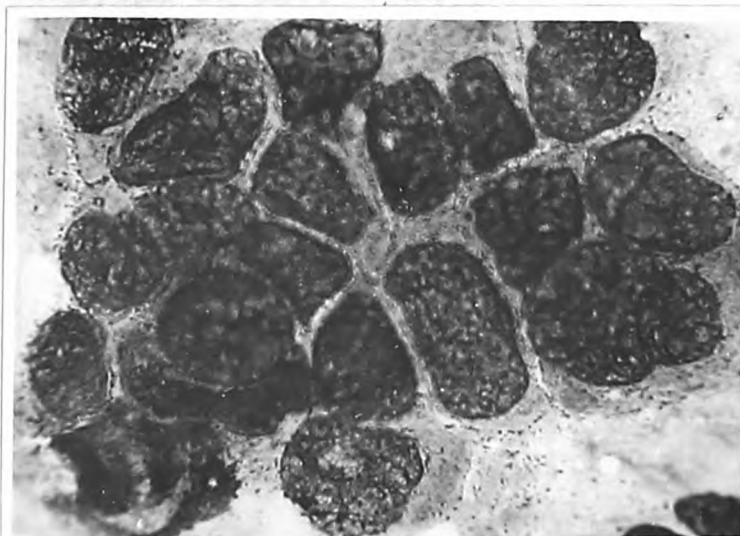


Рис.67. То же наблюдение. В промывных водах бронхов комплекс клеток с ядрами различной величины. Ядра гиперхромные, некоторые с крупными ядрышками. X630.

Отрицательные результаты цитологического исследования промывных вод бронхов и бронхиального секрета также, как и мокроты, в большинстве случаев обусловлены отсутствием связи опухоли с просветом дренирующего бронха (у 68 больных). У 8 больных клетки рака не были обнаружены из-за гнойного расплавления опухоли; у 3- из-за выраженных дегенеративных изменений клеток, полученных из зоны некроза. В остальных случаях отрицательные результаты были, по-видимому, обусловлены плохим качеством исследования. У 3 больных был железистый рак, а у 1 - мелкоклеточный. Ретроспективно микроскопируя мазки у этих больных, мы нашли в них клетки злокачественной опухоли, которые при первичном осмотре были "просмотрены" среди клеток бронхиального эпителия или неправильно интерпретированы как "доброкачественные" клетки.

Итак, цитологическое исследование промывных вод бронхов позволило диагностировать периферический рак легкого в $30,5 \pm 3,9\%$ случаев; в $10,6 \pm 2,6\%$ результаты исследования были сомнительными. Положительный результат при изучении бронхиального содержимого мы получили у 10 больных, у которых анализ материала катетеризационной биопсии дал отрицательный ответ.

Цитологическое исследование материала катетеризационной биопсии

126 больным периферическим раком легкого произведено 134 катетеризации периферических бронхов по *Friedel*. При однократном исследовании положительные результаты получены у 87 больных, 8 повторных зондирований дали дополнительно 3 положительных результата. Таким образом, из 126 больных у 90, т.е. в $71,4 \pm 4,0\%$ случаев, катетеризационная биопсия позволила установить цитологический диагноз рака. В качестве иллюстрации приводим следующие наблюдения.

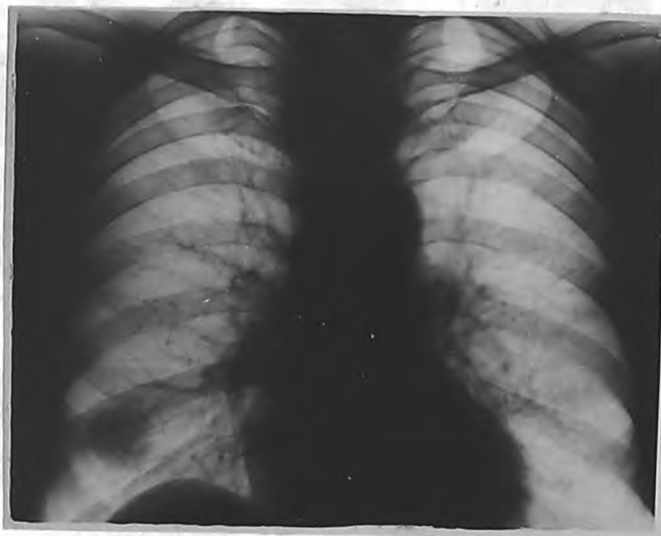
Наблюдение 20. Больной И., 60 лет. История болезни № 875. Поступил в клинику 16.V-1967 г. Заболевание выявлено при флюорографии 20.IV-1967 г. Обследован в районном противотуберкулезном диспансере, где заподозрили рак легкого; больного направили в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически - справа в IX сегменте определяется гомогенное шаровидное образование с не совсем четкими контурами диаметром 3 см (рис.68).

Заключение: периферический рак легкого.

20.V-1967 г. - бронхоскопия, при которой патология не выявлена; произведена катетеризация IX сегментарного бронха, катетер подведен к патологическому образованию, что зафиксировано на рентгенограммах (рис.69).

Произведена скарификация и аспирация полученного материала, при цитологическом исследовании его выявлены скопления мелких клеток округлой и овальной формы с ядрами, имеющими неправильный контур. Эти клетки отнесены к мелко-клеточному раку (рис.70).



68. Больной И., 60 лет.
Обзорная рентгено-
грамма. Справа в ниж-
ней доле гомогенное
затемнение шаровид-
ной формы.



А



Б

Рис. 69. То же наблюдение. Прицельные рентгенограммы
в прямой (А) и боковой (Б) проекциях.
Катетер подведен к патологическому образованию.



Рис.70. То же наблюдение. Материал катетеризационной биопсии. Скопление мелких округлых и овальных клеток. Цитоплазма определяется в виде узкого ободка. Ядра имеют бугристый контур, не содержат ядрышек. X630.

29.V-1967 г. - нижняя лобэктомия справа. Гистологическое заключение: мелкоклеточный рак.

Наблюдение 21. Больная Ш., 40 лет. История болезни № 269. Поступила в клинику 14.II-1968 г. с жалобами на плохой аппетит.

Заболевание выявлено при рентгеноскопии по поводу заболевания сердца в октябре 1967 г. Изменения в легких расценены как туберкулез; больная в течение 4 месяцев получала специфическую антибактериальную терапию, а затем была направлена в клинику легочной хирургии для решения вопроса об оперативном лечении.

Рентгенологически - справа в IX сегменте затемнение неправильной округлой формы с бугристыми очертаниями и не совсем четкими контурами (рис.71).

Заключение: периферический рак правого легкого.

23.II-1968 г. - бронхоскопия, патологии в бронхах не выявлено. При катетеризации IX сегментарного бронха катетер подвели к патологическому образованию и его скарифицировали, полученный материал аспирировали. При цитологическом исследовании обнаружены комплексы клеток и изолированно лежащие клетки, которые отнесены к железистому раку (рис.72).

7.III-1968 г. больной произведена нижняя лобэктомия справа. Патогистологическое заключение: аденокарцинома.

Как видно из обзора литературы, вопрос о частоте положительных результатов катетеризационной биопсии в зависимости от величины и удаления опухоли от корня легкого является дискуссионным и не получил еще достаточного освещения. Поэтому мы позволим себе привести анализ собственных данных по этому вопросу.



Рис.71. Больная Ш., 40 лет. Боковая томограмма правого легкого. Справа в IX сегменте неправильной шаровидной формы гомогенное затемнение с бугристыми контурами.

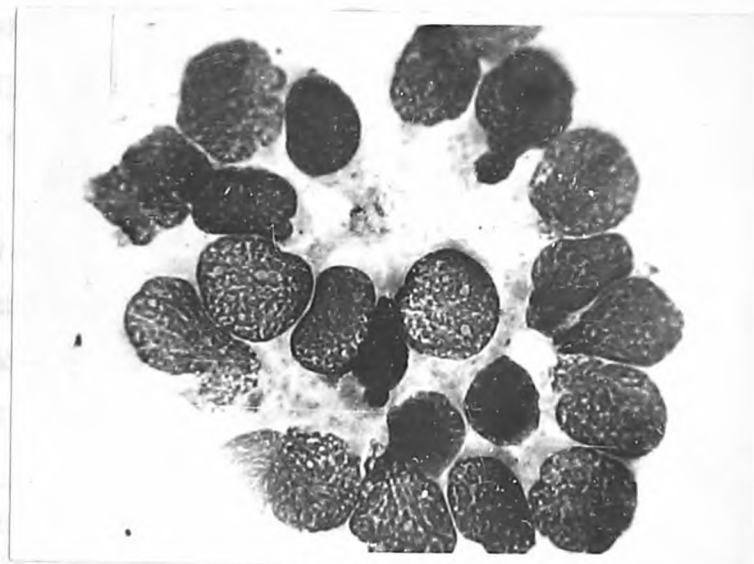


Рис.72. То же наблюдение. Комплекс умеренно полиморфных клеток в виде железки в материале катетеризационной биопсии. Просветления в цитоплазме отражают секреторную функцию клеток. X630.

В таблице 39 представлена зависимость результатов цитологического исследования материала катетеризационной биопсии от величины периферического рака легкого:

Таблица 39

Результаты цитологического исследования материала катетеризационной биопсии	Размеры периферического рака в сантиметрах					Всего
	до 2	2,1-3	3,1-4	4,1-5	более 5	
Положительный	3	21	26	18	13	81
Сомнительный	1	3	2	1	2	9
Отрицательный	6	15	7	3	5	36
Всего	10	39	35	22	20	126

Из таблицы следует, что количество положительных заключений увеличивается с увеличением размера опухоли. Так, при раках диаметром до 3 см положительный результат получен лишь в 57,1±7,0% случаев, а при опухолях диаметром свыше 3 см — в 80,5±4,5%. Достоверность различий статистически подтверждена ($P < 0,01$).

Зависимость результатов цитологического исследования материала катетеризационной биопсии от удаления опухоли от корня легкого представлена в таблице 40.

Таблица 40

Результаты цитологического исследования материала катетеризационной биопсии	Зоны легкого			Всего
	А	Б	В	
Положительный	6	60	15	81
Сомнительный	—	8	1	9
Отрицательный	1	20	15	36
Всего:	7	88	31	126

Из таблицы 40 следует, что результаты цитологического исследования аспирата чаще оказывались отрицательными при расположении опухоли в зоне наибольшего удаления от корня легкого, в плаще легкого. Так, из 31 больного, у которых опухоль находилась в зоне "В", только у 16 (51,6±8,9%) удалось морфологически подтвердить диагноз рака. При локализации опухоли в средней зоне "Б" диагноз установили в 77,3±4,5% случаев. Различия статистически достоверны ($P < 0,01$).

Нами установлена прямая зависимость результатов цитологического исследования материала катетеризационной биопсии от стадии процесса: во II стадии диагностика периферического рака выше, чем в I стадии, а в III стадии — выше, чем во II (таблица 41). Однако, разница статистически оказалась не достоверной ($P > 0,1$).

Таблица 41

Стадия опухолевого процесса	TNM	Число боль- ных	Результат цитологического исследо- вания материала катетеризационной биопсии		
			положи- тельный	сомнитель- ный	отрицатель- ный
I	T ₁ N ₀	62	36	6	20
II	T ₁ N ₀	25	17	2	6
	T ₂ N ₀	10	6	-	4
	T ₂ N ₀	2	1	-	1
III	T ₁ N ₀	21	16	1	4
	T ₂ N ₀	4	3	-	1
IV	T ₁ M	1	1	-	-
	T ₂ M	1	1	-	-
Всего:		126	81	9	36

Частота положительных ответов при исследовании материала катетеризационной биопсии не зависела от давности заболевания (таблица 42).

Таблица 42

Результаты цитологического исследования материала катетеризационной биопсии	Давность заболевания в месяцах					Всего
	до 3	3-6	6-9	9-12	более 12	
Положительный	56	13	4	3	5	81
Сомнительный	5	1	1	2	-	9
Отрицательный	22	8	5	-	1	36
Всего:	83	22	10	5	6	126

В материале катетеризационной биопсии, полученном непосредственно из опухоли, содержится значительное количество клеток, так что определение их принадлежности злокачественному новообразованию и гистологической формы этого образования в большинстве случаев не вызывает затруднений.

В таблице 43 представлена зависимость результатов цитологического исследования материала катетеризационной биопсии от гистологической разновидности опухоли.

Как видно из приведенной таблицы, меньше положительных заключений было дано при железистой форме рака легкого, т.е. здесь отмечается та же закономерность, что и при исследовании мокроты и промывных вод бронхов. Из 15 больных, имевших железистый рак, 9 больным при исследовании материала катетеризационной биопсии был дан отрицательный ответ. По данным *Moersch* и *Mc Donald* (1954), *Boijke* (1970) клетки этого типа рака обладают плохой эксфолиативной способностью. Ретроспективно перес-

Таблица 43

Гистологическая форма опухоли	Результаты цитологического ис- следования материала катете- ризационной биопсии			Всего
	положи- тельный	сомнитель- ный	отрица- тельный	
Плоскоклеточный рак	47	5	10	62
Железистый рак	6	-	9	15
Крупноклеточный рак	17	2	10	29
Мелкоклеточный рак	9	2	2	13
Аденоматоз	1	-	2	3
Саркома	1	-	3	4
Всего	81	9	36	126

мотрев мазки после гистологического заключения, мы обнаружили в препаратах 2 больных небольшие комплексы клеток аденокарциномы. Они были "просмотрены" при первичном исследовании из-за отсутствия ярких черт полиморфизма.

Все остальные разновидности злокачественных опухолей легких диагностировались приблизительно с одинаковой частотой. С помощью катетеризационной биопсии были получены клеточные элементы таких редко встречающихся опухолей, как саркома и аденоматоз легкого. Правда, из-за недостаточного опыта цитолога в начале работы их гистологическая принадлежность не была правильно распознана. Так, клетки альвеолярно-клеточного рака были отнесены к плоскоклеточному раку, а при саркоме дан описательный ответ о наличии клеток, имеющих черты злокачественной атипии.

Гистологический тип опухоли правильно установлен у 67 больных, что составило $83,3 \pm 3,9\%$ случаев. У 64 больных тип рака не был распознан из-за дегенеративных изменений клеток, которые

затрудняли его достоверное определение; у 2 больных он не был определен или определен неправильно из-за недостаточного опыта цитолога в диагностике редко встречающихся опухолей легких. У 4 больных с железистым раком легкого был диагностирован плоскоклеточный рак. Плоскоклеточный рак был установлен еще у 3 больных с недифференцированными формами рака. При этом не были учтены дегенеративные изменения клеток, которые делали клетки похожими на плоскоклеточный рак.

Отрицательные результаты были получены при катетеризации периферических бронхов у 36 больных. Как мы уже указывали, они зависели, главным образом, от размеров и удаления опухоли от корня легкого, что отчетливо видно из таблицы 44.

Таблица 44

З о н ы легкого	Размеры опухоли в сантиметрах					Всего
	до 2	2,1-3	3,1-4	4,1-5	более 5	
А	-	-	-	-	1	1
Б	2	9	2	3	4	20
В	4	6	5	-	-	15
Всего	6	15	7	3	5	36

Если обследованных больных с локализацией процесса в каждой зоне условно принять за единицу, то отрицательные результаты в центральной зоне "А" составили 1/7 часть, в средней зоне "Б" они были получены у 1/4, а в субплевральной зоне - у 1/2 больных.

Из 36 больных, у которых результаты исследования материала катетеризационной биопсии были отрицательными, у 15 опухоль располагалась в субплевральной зоне "В". Такая локализация

затрудняла подведение катетера к ней из-за несоответствия диаметра катетера и подходящего бронха. Поэтому материал аспирировали из "здоровой" части бронхиальной стенки.

У II больных опухоль находилась в средней зоне "Б" и имела размеры до 3 см в диаметре. Это создавало трудности для рентгенологического контроля без ЭОП"а за правильностью положения катетера относительно патологического очага, особенно, если опухоль локализовалась в верхушке легкого.

В 5 случаях опухоль имела размеры более 5 см. У этих больных катетеризация не могла быть выполнена методически правильно из-за деформаций и сужений бронхиального дерева близлежащей опухолью.

В I случае причиной неудачи было осложнение (ателектаз легкого) и связанное с ним преждевременное прекращение исследования.

У остальных 4 больных катетер удалось подвести вплотную к патологическому образованию. У 2 из этих больных исследуемый материал содержал клетки железистого рака, но они не были идентифицированы как клетки злокачественной опухоли. У 2 других больных материал был получен из зоны некроза опухоли, он содержал лишь "тени" разрушенных клеток. Это наглядно подтверждает следующее наблюдение.

Наблюдение 22. Больной Т., 57 лет. История болезни № 390. Поступил в Клинику 26. II-1969 г. с жалобами на сухой кашель и повышение температуры до 37° - 38° .

Заболел остро 7. I-1969 г., когда появился озноб, температура до 39° , боли в левой половине грудной клетки. Рентгенологически диагностирована пневмония слева; больному назначена противовоспалительная терапия. Однако, при контроле через 2 недели динамики отмечено не было. С подозрением на рак левого легкого больной направлен для уточнения диагноза в областной онкологический диспансер, а затем - в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически- слева во II сегменте неоднородная тень 6 см в диаметре с не совсем четкими, слегка бугристыми контурами. На томограммах на фоне затемнения видны множественные неправильной формы полости распада (рис.73 и 74).

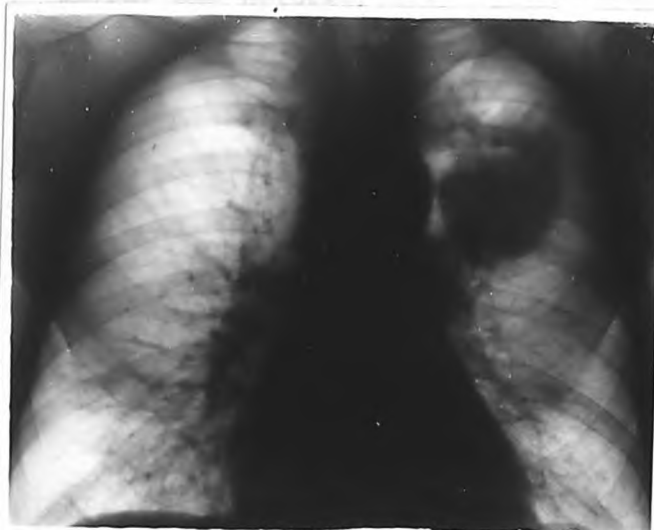


Рис.73. Больной Т., 57 лет. Обзорная рентгенограмма. Слева в верхней доле неоднородное затемнение с нечеткими верхним контуром.

Заключение: периферический распадающийся рак левого легкого.

7.III-1969 г. - бронхоскопия, эндоскопически патологии в бронхах не выявлено. Произведена катетеризация; управляемый катетер через II сегментарный бронх подведен к опухоли, положение его проверено рентгенологически в 2 проекциях. После скарификации произведена аспирация полученного материала.

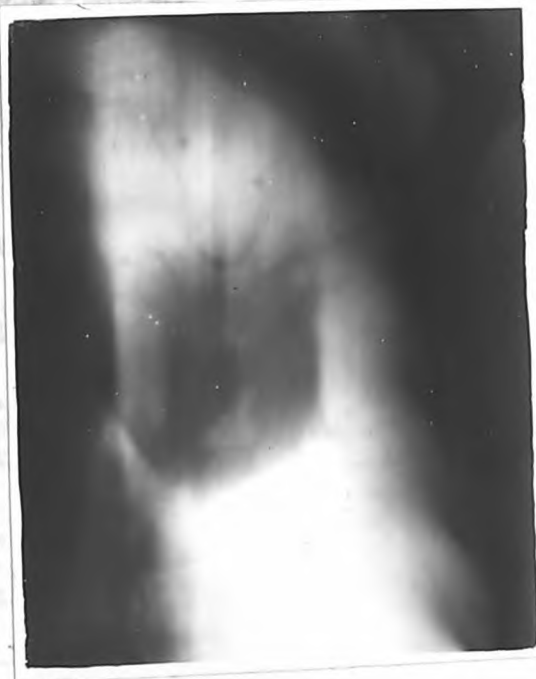


Рис.74. То же наблюдение. Прямая томограмма. На фоне затемнения видны множественные полости распада.

При цитологическом исследовании материала катетеризационной биопсии выявлены в большом количестве тени разрушенных клеток.

19. III-1969 г. больной был оперирован- пульмонэктомия слева. При патогистологическом изучении операционного материала во II сегменте опухоль 5х6 см с большой полостью распада, заполненной эловонной массой. Заключение: веретенообразноклеточная саркома.

Если результаты катетеризационной биопсии были отрицательными или сомнительными, то в последующие после нее дни у больных дополнительно собирали мокроту для цитологического исследования. Это позволило диагностировать рак легкого еще у 7 больных, а у 3 больных цитологическое заключение сделать более достоверным. Таким образом, из 126 пациентов у 97, т.е. в 76,9±3,7% случаев, катетеризация периферических бронхов с последующим цитологическим исследованием аспириата и мокроты позволила установить рак легкого. Для примера приводим следующее наблюдение.

Наблюдение 23. Больной Т., 46 лет. История болезни № 389. Поступил в клинику 4. III-1968 г. с жалобами на недомогание, кашель с небольшим количеством мокроты, боли в правой половине грудной клетки.

Заболевание выявлено при профилактическом осмотре в феврале 1967 г. Изменения в правом легком расценили как инфильтративно-пневмонический туберкулез и больного лечили несколько месяцев специфическими антибактериальными препаратами. При обследовании в феврале 1968 г. было отмечено значительное увеличение тени в правом легком, с подозрением на рак легкого больного направили в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически- справа во II сегменте субплеврально округлое затемнение с неровными и не совсем четкими контурами (рис.75).

Заключение: правосторонний инфильтративный туберкулез, нельзя полностью исключить неспецифическое воспаление.

12. III-1968 г. - бронхоскопия, патологии в бронхах не найдено. Произведена катетеризация II сегментарного бронха справа, но подвести катетер вплотную к патологическому образованию не удалось. В аспирированном материале при цитологическом исследовании обнаружены только клетки бронхиального эпителия. После катетеризационной биопсии у больного в течение 5 дней собирали мокроту для цитологического исследования; при микроскопии в ней найдены клетки плоскоклеточного неороговевающего рака (рис.76).

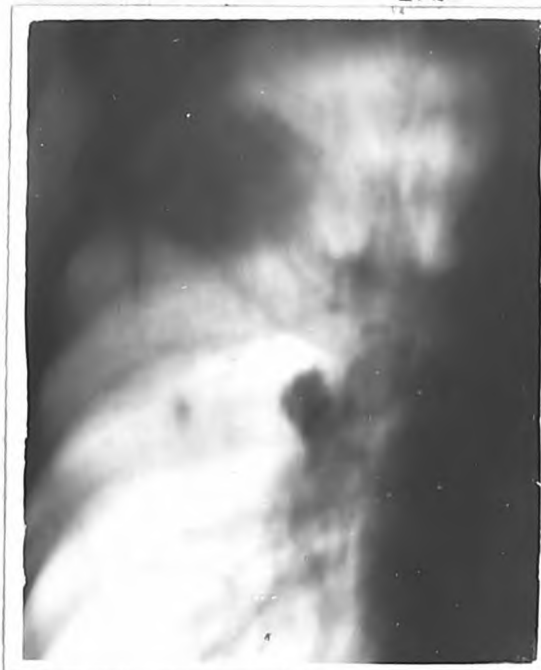


Рис.75. Больной Т., 46 лет.
Прямая томограмма.
Субплеврально ин-
тенсивное, округлой
формы затемнение с
неровными и не со-
всем четкими кон-
турами.

Больного оперировали 27.III-1968 г., произведена верх-
няя билобэктомия справа.
Патологическое заключение: плоскоклеточный неорогове-
вающий рак.

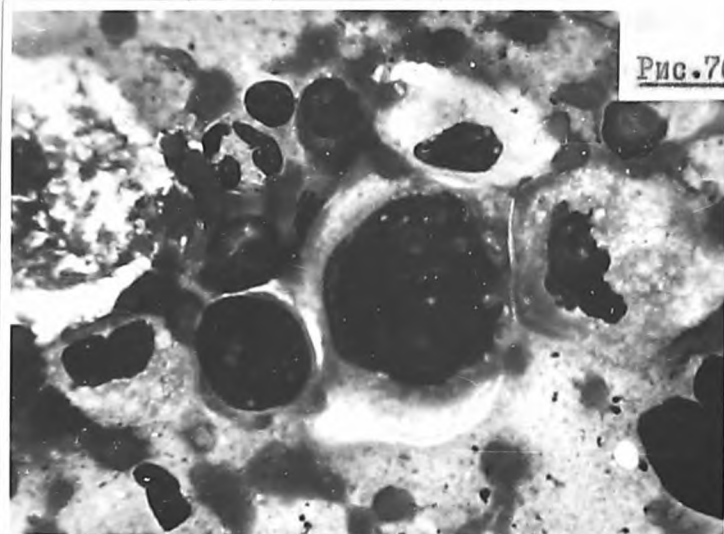


Рис.76. То же наблюдение.
Комплекс полигональ-
ных клеток с полиморф-
ными ядрами и призна-
ками ороговения ци-
топлазмы в мокроте
после катетеризацион-
ной биопсии. X630.

Итак, катетеризационная биопсия позволила диагно-
стировать периферический рак легкого в 71,4±4,0% случаев.
Гистологический тип злокачественной опухоли был установлен в

83,3±3,9%. Частота положительных диагнозов зависела от размеров и удаления опухоли от корня легкого. Большинство отрицательных результатов (34) было обусловлено техническими моментами при выполнении катетеризации периферических бронхов. У 2 больных причиной отрицательных ответов был недостаточный опыт цитолога.

Повторные анализы мокроты на клетки злокачественного новообразования при отрицательных результатах исследования позволили увеличить процент диагностики до 76,9±3,7%.

Цитологическое исследование материала, полученного
при пункции легкого:

74 больным было произведено 85 пункций легкого. II больным пункция была сделана дважды из-за отрицательных результатов первых пункций. Цитологическое исследование полученного материала позволило диагностировать рак легкого у 68 больных (91,9±3,1%). Примером могут служить следующие наблюдения.

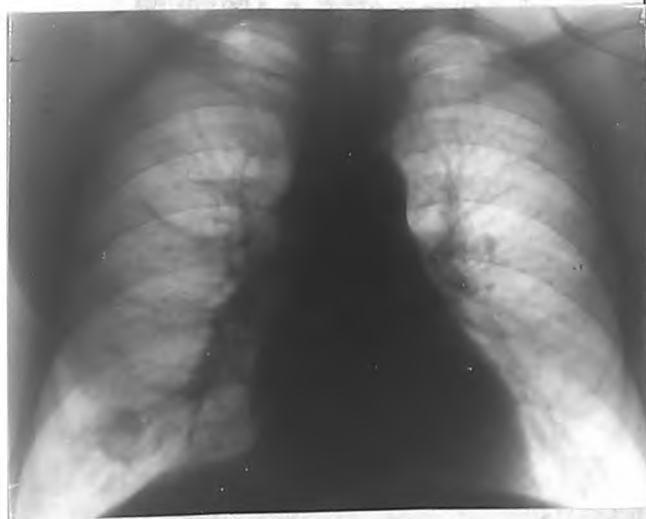
Наблюдение 24. Больной К., 49 лет. История болезни № 2001. Поступил в клинику 13.XI-1968 г. с жалобами на одышку при физической нагрузке, колющие боли в правой половине грудной клетки, которые появились в июле 1968 г.

При очередном профилактическом осмотре по месту работы (выбивальщик в литейном цехе) в октябре 1968 г. выявлено затемнение в правом легком. Для уточнения характера патологического процесса и возможного оперативного лечения больной направлен в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически - справа на границе IX и X сегментов шаровидной формы затемнение с не совсем четкими бугристыми контурами (рис.77).

Заключение: периферический рак правого легкого.

14.XI-1968 г. - бронхоскопия, патологии в бронхах не выявлено; была попытка катетеризовать IX и X бронхи, но подойти к патологическому образованию не удалось. В аспираторном материале обнаружены только клетки бронхиального эпителия.



А



Б

Рис.77. Больной К., 49 лет. Обзорная рентгенограмма (А) и боковая томограмма правого легкого (Б). Справа в нижней доле шаровидное затемнение с бугристыми контурами.

20.XI-1968 г. - пункция легкого, получены клетки и комплексы клеток, которые отнесены к железистому раку (рис.78).

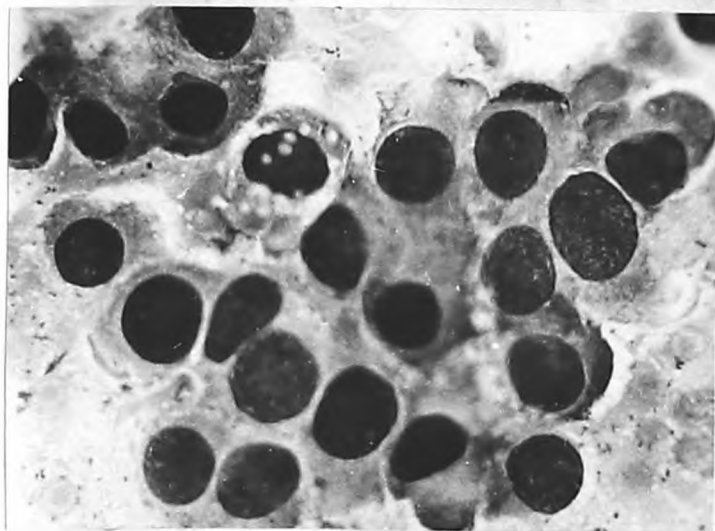


Рис.78. То же наблюдение. Пунктат легкого. Комплексы умеренно полиморфных клеток в виде железистоподобного образования. Цитоплазма некоторых клеток вакуолизирована. X630.

II.XII-1968 г. больному произведена операция - нижняя лобэктомия справа. Патогистологическое заключение: аденокарцинома.

Наблюдение 25. Больной Л., 33 лет. История болезни № 2106. Поступил в клинику 13.XI-1969 г., жалоб не предъявлял. Заболевание выявлено в ноябре 1969 г. во время профилактического осмотра; с подозрением на ретенционную кисту больного направили в клинику легочной хирургии, где при рентгенологическом обследовании справа во II сегменте обнаружена округлой формы интенсивная тень размерами 1,5x1,5 см с не совсем четкими, бугристыми контурами. Создавалось впечатление о туберкулезе, однако достоверно исключить периферический рак легкого не представлялось возможным (рис.79).

Для установления диагноза произведена игловая биопсия. В полученном материале обнаружены элементы крупноклеточного рака (рис.80).

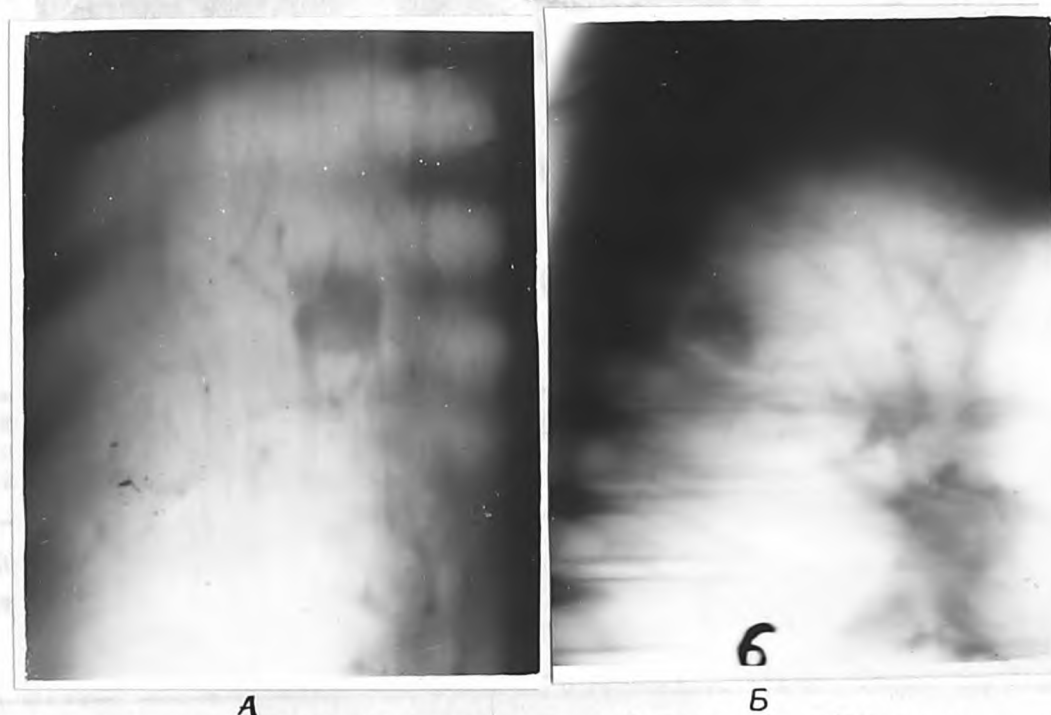
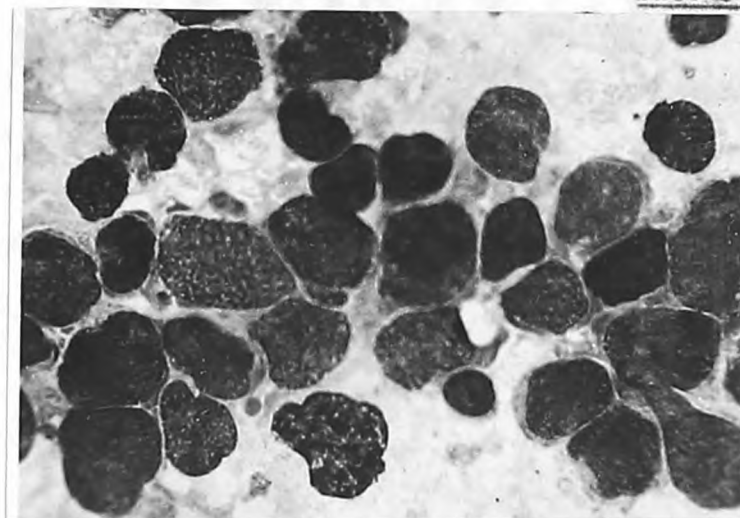


Рис.79. Больной Л., 33 лет. Прямая (А) и боковая (Б) томограммы правого легкого. Во II сегменте неправильной шаровидной формы затемнение с не совсем четкими бугристыми контурами.

Диагноз подтвержден биопсией лимфоузлов, взятых при медиастиноскопии. В них обнаружены метастазы крупноклеточного рака.

Рис. 80. То же наблюдение. Пунктат легкого. Комплекс полиморфных клеток с крупными ядрами. Ядра имеют сетчатое строение хроматина. Цитоплазма в виде узкой полоски. X630.



Анализируя полученные данные, мы не нашли выраженной зависимости частоты положительных результатов от величины опухоли при исследовании пунктата (таблица 45).

Таблица 45

Результаты цитологического исследования пунктата легкого	Размеры опухоли в сантиметрах					Всего
	до 2	2,1-3	3,1-4	4,1-5	более 5	
Положительный	8	21	18	8	13	68
Отрицательный	-	3	1	1	1	6
Всего	8	24	19	9	14	74

Однако совершенно ясно, что при маленьких опухолях (менее 2 см в диаметре) техника исследования усложняется в основном за счет трудностей рентгенологического контроля. Это, главным образом, относится к исследованию небольших патологических образований, расположенных на верхушке легкого и в задне-базальных отделах. В первом случае трудно контролировать положение иглы в боковой проекции пациента из-за наложения интенсивной

тени плечевого пояса, во втором- патологические образования в прямой проекции перекрываются тенью диафрагмы. Тем не менее, у 8 больных, диаметр периферического рака у которых не превышал 2 см, была диагностирована опухоль с помощью трансторакальной пункции. Во всех случаях ответ дан в утвердительной форме с указанием гистологического типа рака. В этом отношении показательно следующее наблюдение.

Наблюдение 26. Больной Б., 49 лет. История болезни № 1475. Поступил в клинику 6.УШ-1969 г., жалоб не предъявлял.

Заболевание выявлено в мае 1969 г. при флюорографии; изменения в легких расценены как очаговый туберкулез. Больной принимал специфическое лечение, но при очередном рентгенологическом контроле отмечено увеличение тени и его направили в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически-в VI сегменте справа неправильной шаровидной формы тень 1,3 см в диаметре с не совсем четкими бугристыми контурами (рис.81 и 82).

Заключение: периферический рак правого легкого.

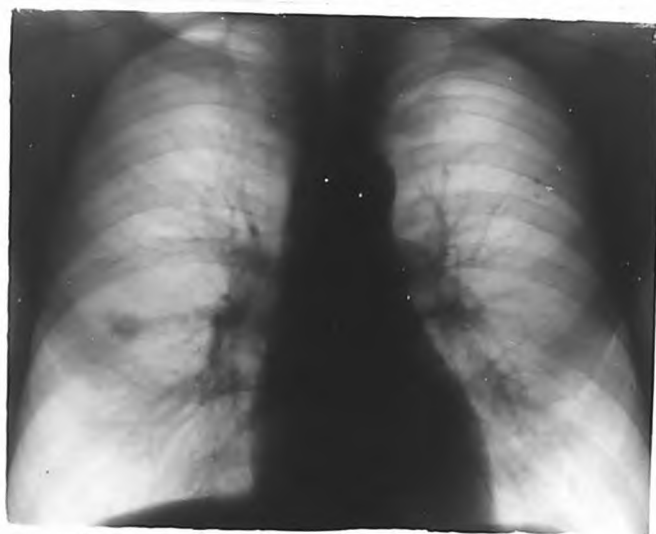


Рис.81. Больной Б., 49 лет. Обзорная рентгенограмма. В среднем поле справа неправильной формы затемнение.

Для морфологического подтверждения диагноза больному произведена пункция патологического образования. В аспирированном материале обнаружены комплексы клеток плоскоклеточного неороговевающего рака (рис.83).

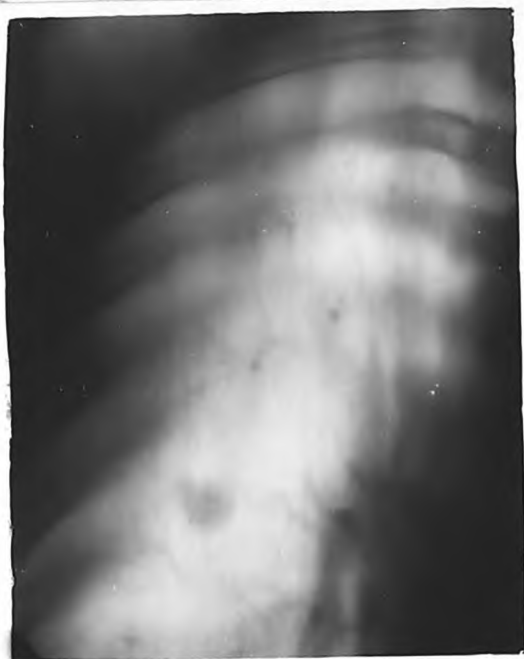


Рис.82.То же наблюдение.
Прямая томограмма. Контуры затемнения не совсем четкие, бугристые.

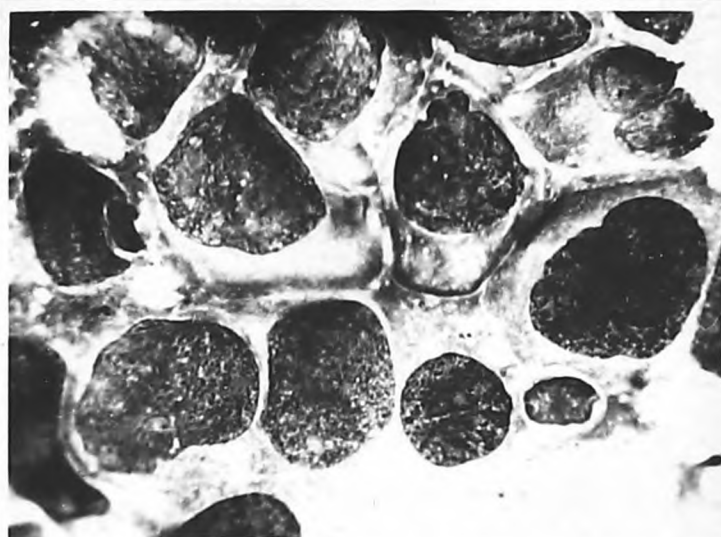


Рис.83.То же наблюдение. Пунктат легкого. Комплекс клеток с крупными ядрами. Ядра различные по форме и размерам, имеют бугристый контур. X630.

Диагноз подтвержден операцией и патогистологическим исследованием удаленного препарата.

Пункция патологического очага применялась при локализации тени в плаще и средней зоне легкого. Выраженной зависимости частоты положительных результатов от локализации рака мы не нашли (таблица 46).

Таблица 46

Результаты цитологического исследования пунктата легкого	Зоны легкого			Всего
	А	Б	В	
Положительный	3	44	21	68
Отрицательный	-	4	2	6
Всего:	3	48	23	74

Как видно из таблицы 46, с помощью пункции диагностированы 21 из 23 периферических раков, которые были расположены в плаще легкого и плохо распознавались методами экзфолиативной цитологии и катетеризационной биопсией. Нами выполнена пункция легкого при локализации тени в центральной зоне "А" 3 больным. Следует отметить, что на рентгенограммах или томограммах прикорневой области достигал только проксимальный край тени опухоли, основная же масса ее находилась в средней зоне "Б". Таким образом, пунктируя дистальную часть такого периферического рака, можно было не опасаться ранения крупных кровеносных сосудов, расположенных в прикорневой области.

Мы не нашли зависимости частоты положительных результатов от стадии процесса. Об этом свидетельствуют данные таблицы 47.

Не было обнаружено зависимости и от давности заболевания (таблица 48).

Таблица 47

Стадия опухолевого процесса	TNM	Число больных	Результаты цитологического исследования пунктата легкого	
			положительный	отрицательный
I	T ₁ N ₀	34	31	3
II	T ₁ N ₀	10	10	-
	T ₂ N ₀	11	9	2
	T ₂ N ₀	3	3	-
III	T ₁ N _c	9	8	1
	T ₂ N _c	7	7	1
Всего		74	68	6

Таблица 48

Результат цитологического исследования пунктата легкого	Давность заболевания в месяцах					Всего
	до 3	3-6	6-9	9-12	более 12	
Положительный	44	13	5	5	1	68
Отрицательный	3	3	-	-	-	6
Всего:	47	16	5	5	1	74

Полученный при пункции материал, как правило, содержал в большом количестве клетки и большие комплексы клеток, принадлежащие опухоли. Очень небольшой фон создавали форменные элементы крови, единичные альвеолярные клетки и редко клетки бронхиального эпителия. Такое большое количество полноценного материала не создавало трудностей в определении гистологической разновидности опухоли. Так, форма опухоли была определена у 62 больных (91,2+3,4%). Одинаково хорошо с помощью пункции диагностировали любой тип злокачественной опухоли, о чем свидетельствует приводимая ниже таблица.

Таблица 49

Гистологическая форма опухоли	Результаты цитологического исследования пунктата лег- кого		Всего
	положитель- ный	отрицатель- ный	
Плоскоклеточный рак	28	2	30
Железистый рак	7	1	8
Крупноклеточный рак	23	3	26
Мелкоклеточный рак	6	-	6
Аденоматоз	2	-	2
Саркома	2	-	2
Всего	68	6	74

С помощью пункции легкого был диагностирован аденоматоз, который трудно распознать при других методах исследования. В качестве примера приводим наблюдение.

Наблюдение 27. Больной Л., 39 лет. История болезни № III4. Поступил в клинику 5.VI-1969 г., жалоб не предъявлял.

В марте 1969 г. при профилактическом осмотре выявлена патологическая тень в средней доле. Больного обследовали по месту жительства и с подозрением на доброкачественную опухоль направили в клинику легочной хирургии.

Рентгенологически — справа в средней доле гомогенное затемнение с не совсем четкими бугристыми контурами. Заключение: периферический рак правого легкого (рис.84).

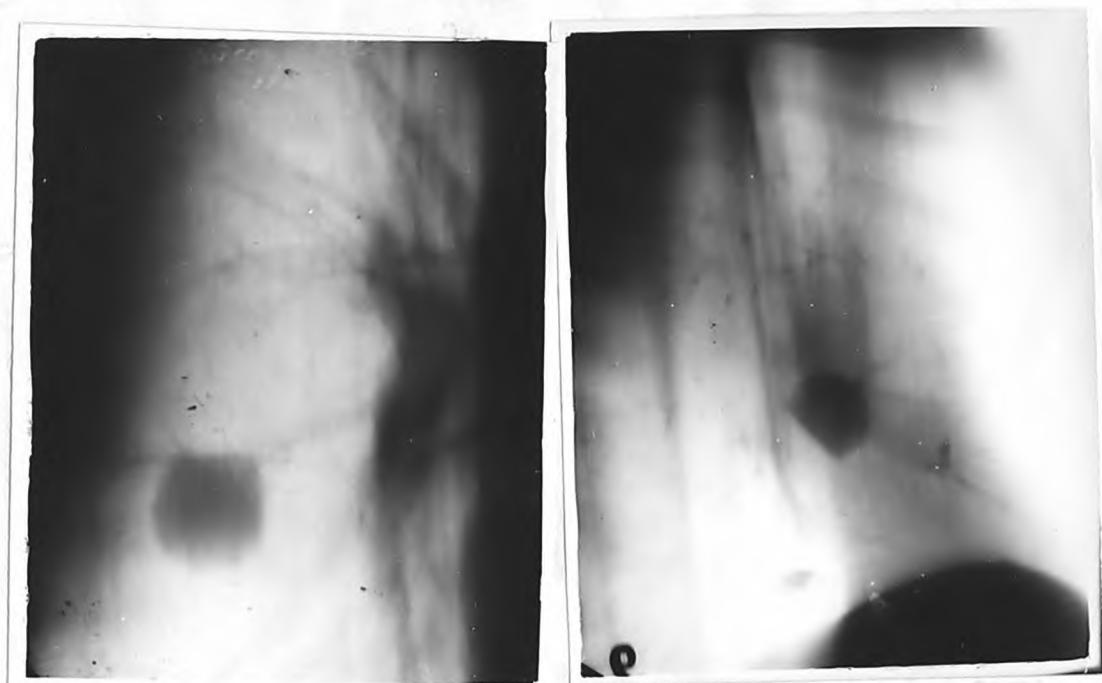
При катетеризационной биопсии диагноз рака не был подтвержден, что явилось основанием для проведения трансторакальной пункции. Аспирировано 1,5 мл слизистого содержимого. При его микроскопии среди тяжелой слизи обнаружены большие скопления клеток, большинство из которых имеет цилиндрическую форму и эксцентрично расположенные гиперхромные ядра; они напоминают неизмененные клетки бронхиального эпителия без ресничек. Хроматин в ядрах располагается неравномерно, в виде глыбок, а в цитоплазме содержатся вакуоли (рис.85 и 86).

Заключение: аденоматоз.

14.VI-1969 г. — операция, удаление средней доли.

Патогистологическое заключение: аденоматоз.

Отрицательные результаты пункции легкого имели место у 6 больных (8,1±3,1%). Они были обусловлены техническими причинами: развитием пневмоторакса во время манипуляции у I больного;



А

Б

Рис.84. Больной Л., 39 лет. Прямая (А) и боковая (Б) томограммы правого легкого. В средней доле гомогенное затемнение с бугристыми контурами.

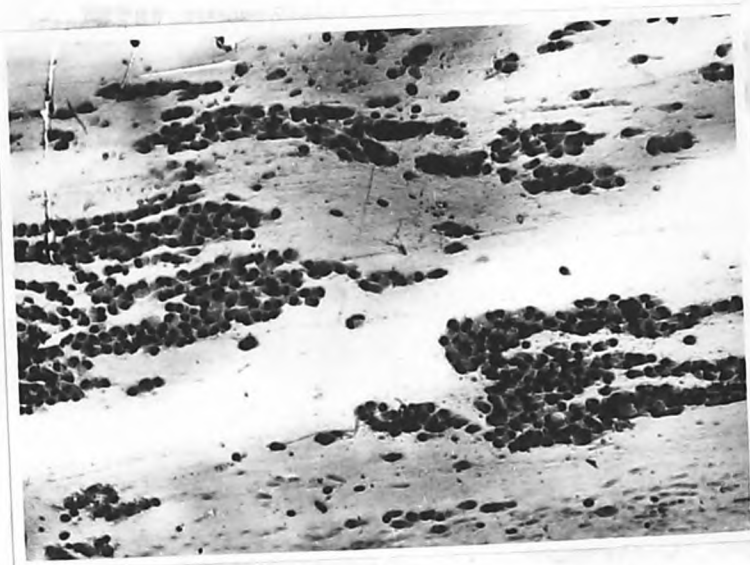


Рис.85. То же наблюдение. Пунктат легкого. Скопление клеток цилиндрической формы среди слизи. X280.

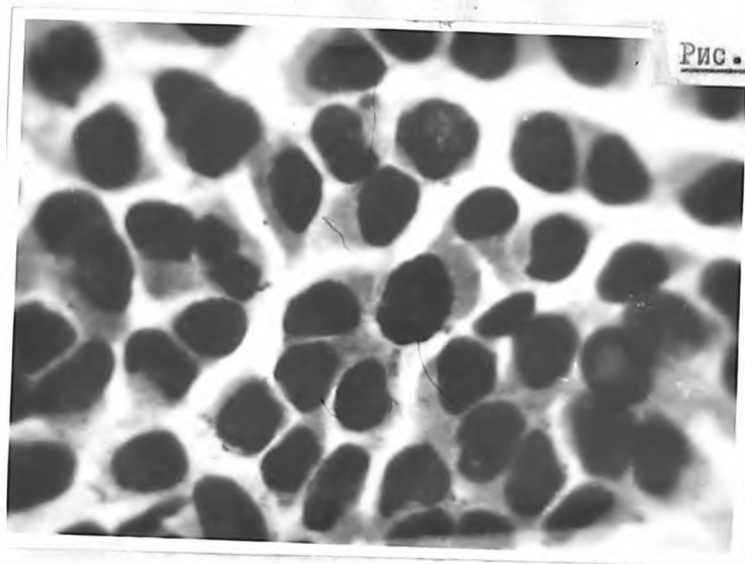


Рис.86. То же наблюдение. Клетки опухоли с гиперхромными ядрами. В цитоплазме клеток видны вакуоли. X630.

получением материала из зоны параканкротной пневмонии - у 2; у 3 больных материал был аспирирован из зоны распада опухолевого узла.

Таким образом, пункция легкого с последующим цитологическим исследованием полученного материала - эффективный метод диагностики периферического рака легкого, позволивший дать положительные ответы в 91,9±3,1% случаев; при этом в 91,2±3,4% правильно определена морфологическая разновидность злокачественной опухоли.

С помощью пункции легкого были диагностированы такие редко встречающиеся опухоли легких, как саркома и аденоматоз. Отрицательные результаты при исследовании пунктата были обусловлены методическими ошибками, допущенными при пункции. При отрицательных результатах и подозрении на периферический рак важны повторные пункции, которые увеличивают процент положительных заключений.

Сравнительная оценка эффективности различных методик
получения материала для цитологического иссле-
дования при периферическом раке легкого

В предыдущем разделе главы мы оценили каждую методику в отдельности. Однако, учитывая, что эти методики были применены разным больным, мы сомневались в достоверности выводов об эффективности и целесообразности их применения.

Для наиболее объективной оценки разрешающих возможностей каждой из методик и ее места в комплексном исследовании, мы проанализировали группу больных (45 человек), которым провели все 4 вида цитологических исследований: мокроты, промывных вод бронхов, материала катетеризационной биопсии и пункции легкого. Результаты были следующими: при цитологическом анализе мокроты диагноз рака легкого установлен у 5 больных, при исследовании промывных вод бронхов — у 13, материала катетеризационной биопсии — у 25, пункциата легкого — у 40. Таким образом, с точки зрения разрешающих возможностей методик цитологической диагностики периферического рака легкого, наибольшие преимущества имеет трансторакальная игловая биопсия. Эти преимущества особенно очевидны при изучении зависимости результатов цитодиагностики от характера исследуемого материала и размера периферической опухоли (таблица 50).

Из данных таблицы 50 следует, что из 20 больных, у которых диаметр периферического рака составлял до 3 см, при пункции положительный результат был получен у 17. В то же время при исследовании мокроты, промывных вод бронхов и материала катетеризационной биопсии у этих же пациентов положительный ответ

Таблица 50

Исследуемый материал	Размеры опухоли в сантиметрах											
	до 2		2,1-3		3,1-4		4,1-5		более 5		Всего	
	число боль- ных	диаг- ноз уста- нов- лен	число боль- ных	диаг- ноз уста- нов- лен	число боль- ных	диаг- ноз уста- новлен	число боль- ных	диаг- ноз уста- нов- лен	число боль- ных	диаг- ноз уста- нов- лен	число боль- ных	диаг- ноз уста- новлен
Мокрота до катетеризационной биопсии	4	-	16	I	II	I	6	2	8	I	45	5
Мокрота после катетеризационной биопсии	4	-	16	2	II	2	6	3	8	4	45	II
Промывные воды бронхов	4	-	16	6	II	6	6	4	8	2	45	18
Материал катетеризационной биопсии	4	-	16	9	II	7	6	4	8	5	45	25
Материал катетеризационной биопсии и мокрота	4	-	16	10	II	7	6	4	8	6	45	27
Пунктат легкого	4	4	16	13	II	II	6	5	8	7	45	40

имел место соответственно в одном, шести, девяти случаях.

Мы изучали зависимость результатов цитодиагностики от характера исследуемого материала и удаления опухоли от корня легкого. Эти данные представлены в следующей таблице 51.

Как видно из таблицы, из 43 больных с локализацией опухолевого узла в плаще и толще легкого (зона В' и В'') игловая биопсия позволила установить диагноз злокачественной опухоли у 38 больных; при исследовании мокроты - у 5, промывных вод бронхов - у 17, материала катетеризационной биопсии - у 24. Статистические расчеты подтверждают достоверность различий ($P < 0,001$).

Таким образом, выводы, сделанные нами в предыдущем разделе главы, повторились. Они повторили оценку методик, которую мы дали,

Таблица 51

Иссле- дуемый материал	З о н ы л е г к о г о							
	А		Б		В		Всего	
	число боль- ных	диаг- нов уста- новлен	число боль- ных	диаг- нов уста- новлен	число боль- ных	диаг- нов уста- новлен	число боль- ных	диаг- нов уста- новлен
Мокрота до катетериза- ционной биопсии	2	-	28	4	15	1	45	5
Мокрота по- сле катете- ризационной биопсии	2	-	28	9	15	2	45	11
Промывные воды бронхов	2	1	28	14	15	3	45	18
Материал ка- тетеризацион- ной биопсии	2	1	28	18	15	6	45	25
Материал ка- тетеризацион- ной биопсии и мокрота	2	1	28	19	15	7	45	27
Пунктат лег- кого	2	2	28	25	15	13	45	40

рассматривая каждую методику в отдельности. Анализируя причины отрицательных данных исследования каждой методики у этой группы больных, мы выявили те же закономерности, что и при оценке методики в целом.

Основываясь на сравнительной оценке методик, мы полагаем целесообразным цитологическое обследование больного с предполагаемым периферическим раком легкого начинать с пункции патологического образования. При отрицательных результатах исследования пунктата дальнейшее обследование зависит от локализации опухоли и ее размеров. Если опухоль локализуется в субплевральной зоне (плащ легкого), показана повторная пункция патологического

фокуса. Если рак расположен в толще легкого (средняя зона), тактика может быть двойкой: при раках небольших размеров предпочтительна повторная игловая биопсия, а при больших размерах опухоли (более 3 см в диаметре) возможны игловая либо катетеризационная биопсии. Как показали наши данные, в этих случаях разрешающие возможности катетеризационной и пункционной биопсий приблизительно одинаковы ($P > 0,1$).

Если при бронхоскопии, предшествующей катетеризации, выявляется деформация бронхов, либо выраженное сужение их просвета, препятствующие катетеризации, следует прибегнуть к цитологическому исследованию промывных вод бронхов или бронхиального секрета. При отрицательных данных указанные исследования необходимо повторить. Применение исследования мокроты как самостоятельного метода диагностики мало целесообразно из-за низкой его эффективности.

Итак, цитологическое исследование мокроты оказалось эффективным лишь в $24,6 \pm 5,5\%$ от числа больных, выделявших мокроту, и только в $9,6 \pm 2,3\%$ от общего числа больных периферическим раком.

При исследовании мокроты, взятой после бронхоскопии и катетеризации периферических бронхов, рак легкого был цитологически распознан в $41,1 \pm 4,7\%$ от числа больных, выделявших мокроту, и в $28,2 \pm 3,6\%$ от общего числа больных. Таким образом, применение цитологического исследования мокроты как самостоятельного метода диагностики периферического рака легкого мало целесообразно.

Цитологическое исследование промывных вод бронхов позволило

диагностировать периферический рак легкого в $30,5 \pm 3,9\%$; в $10,6 \pm 2,6\%$ результаты исследования были сомнительными.

При цитологическом исследовании материала катетеризационной биопсии по *Friedel* положительные результаты получены в $71,4 \pm 4,0\%$. Последующие анализы мокроты повысили процент правильной диагностики до $76,9 \pm 3,7\%$.

При трансторакальной игловой биопсии легкого цитологический диагноз рака был установлен в $91,9 \pm 3,1\%$.

Результаты цитологического исследования мокроты, промывных вод бронхов и материала катетеризационной биопсии зависели от размеров опухолевого узла и его локализации в легком. Положительные результаты отмечены, в основном, при периферических раках больших размеров (диаметром более 3 см), локализующихся в центральной и средней зонах легкого. В значительно меньшей степени эти же факторы сказывались на результатах трансторакальной игловой биопсии патологического образования. Учитывая высокую разрешающую способность трансторакальной игловой биопсии, цитологическое исследование больного с подозреваемым периферическим раком целесообразно начинать именно с пункции патологического очага. При ее отрицательных результатах дальнейшее обследование зависит от размеров опухоли и ее удаленности от корня легкого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие торакальной хирургии вообще и хирургии рака легкого, в частности, обусловило необходимость дооперационной морфологической верификации различных гистологических форм рака легкого. Она нужна для целей дифференциальной диагностики (Н.А. Шмелев, 1948; *Hauser*, 1965; *Zahlgren*, *Nordenström*, 1966; В.А. Климанский с соавт., 1967) и для выбора оптимального варианта лечения, т.к. его методика и прогноз решающим образом зависят от клеточного строения опухоли (*Mc Donald* с соавт., 1951; *Kirklin* с соавт., 1955; А.П. Колесов и Б.В. Красногоров, 1956; А.Н. Новиков с соавт., 1966; А.И. Пирогов и А.М. Липатов, 1967; Б.Е. Петерсон, 1971).

Эффективность цитологической диагностики и дифференциальной диагностики периферического рака легкого решающим образом зависит от методики получения материала для исследования; известную роль играют также размеры опухолевого узла, его локализация, наличие распада. Однако до сих пор ни оптимальный метод забора материала для цитодиагностики, ни разрешающие возможности каждой из методик цитологического исследования окончательно не изучены и в литературе не освещены. Это обстоятельство, с одной стороны, и большая частота периферического рака легкого, — с другой, предопределили задачи настоящей работы.

С сентября 1966 года по декабрь 1970 года нами обследован 156 больных с периферическим раком легкого, которым, наряду с клинико-рентгенологическими методами, проводился комплекс цитологических исследований. С целью изучения роли последних для отличительного распознавания периферического рака от других "шаровидных" образований легких комплекс аналогичных исследований был проведен еще у 104 больных (в том числе, у 54 больных с ограниченным туберкулезом, у 16 больных с внебронхиальными добро-

качественными опухолями и у 34 больных с фокусами хронической неспецифической пневмонии, рентгенологически имевшими округлую форму).

Во всех случаях достоверность диагноза была подтверждена гистологически: у 183 больных (70,4%) путем исследования операционного материала; у 18- при медиастиноскопии; у 54- катетеризационной или пункционной биопсией; у 5 больных- аутопсией.

С помощью комплекса цитологических исследований удалось установить диагноз периферического рака у 144 из 156 больных, т.е. в 92,3±2,1%; гистологическая форма опухоли определена в 82,6±3,2%. В 12 случаях (7,7±2,1%) диагноз рака цитологически подтвержден не был.

У 130 из 156 больных предварительный рентгенологический диагноз рака был более или менее достоверным и основная задача цитологического исследования сводилась к установлению гистологической разновидности опухоли. Это удалось сделать у 120 больных.

У 11 больных рентгенологически периферический рак лишь подозревался. Цитологическое исследование позволило у 10 из них доказать наличие периферического рака; в 1 случае диагноз остался сомнительным и был окончательно установлен лишь при операции.

У 15 больных с периферическими "шаровидными" образованиями легких ни клинические, ни рентгенологические исследования не давали оснований для установления диагноза периферического рака. У 14 из них цитологическим методом диагноз рака был установлен и подтвержден в дальнейшем гистологически.

Разрешающие возможности каждой из методик комплексного цитологического исследования в диагностике периферического рака легкого были неодинаковыми.

Так, трех-пятикратное цитологическое исследование мокроты, взятой до бронхологического исследования, у 61 больного (остальные мокроту не выделяли), позволило установить диагноз рака только у 15 (24,6±5,5%). Стремясь оценить удельную значимость этого метода исследования, мы рассчитали его эффективность

общего числа обследованных больных периферическим раком легкого (156). Процент положительной диагностики в этом случае оказался равным лишь $9,6 \pm 2,3$. Почти во всех распознанных случаях опухоль в легком имела размеры более 3 см в диаметре, а в 4 случаях — превышала 5 см в диаметре. Из 8 больных, имевших субплевральную локализацию опухолевого узла, только у 1 были обнаружены раковые клетки в мокроте. У больных с распадающимся периферическим раком результаты исследования были несколько выше, чем у больных с периферическим раком без распада. Однако эти различия невелики и статистически оказались не достоверными ($P > 0,05$).

Отрицательные результаты исследования мокроты при раке легкого (так называемые ложно-отрицательные ответы) были обусловлены несколькими причинами. У 27 больных в мокроте клетки рака не были обнаружены из-за отсутствия связи опухоли с просветом уренирующего бронха; у 7 — было гнойное расплавление новообразования, в мокроте содержалось только значительное количество нейтрофильных лейкоцитов; у 5 больных в мокроте нашли клетки с выраженными некробиотическими изменениями, они исходили из зоны некроза опухоли, достоверное определение принадлежности таких клеток оказалось невозможным; у 7 больных отрицательные результаты были обусловлены другими (техническими) причинами.

После катетеризации периферических бронхов мокроту стало выделять уже 107 больных; клетки рака обнаружены у 44 из них, т.е. в $41,1 \pm 4,7\%$. Если расчет произвести от общего числа больных периферическим раком (156), то частота положительных ответов будет равна $28,2 \pm 3,6\%$.

Цитологическое исследование промывных вод бронхов и бронхиального секрета проведено 141 больному. Клетки рака обнаружены у 43 ($30\pm 3,9\%$), а у 15 больных ($10,6\pm 2,6\%$) результаты исследования оценены как сомнительные. Довольно значительный процент сомнительных результатов объясняется особенностями микроскопической картины именно промывных вод бронхов: при периферическом раке легкого клетки опухоли в смыве бронхов располагаются в виде одиночных разбросанных экземпляров и небольших редких комплексов. В самих раковых клетках наступают изменения: большинство из них определяется в виде "голых" ядер, так как цитоплазма теряет четкие границы и часто не определяется вообще. Хроматин в ядрах имеет вид разреженной грубой сети, а ядрышки набухают и теряют четкие очертания. Естественно, что идентификация этих клеток была затруднительна.

Наиболее выраженным изменениям в промывных водах бронхов подвергались клетки мелкоклеточного рака. Большинство из них находилось в состоянии лизиса с образованием теней клеток; другие — имели признаки пикноза. Указанные изменения клеток мелкоклеточного рака не могли не сказаться на результатах диагностики. Так, при исследовании промывных вод бронхов положительные результаты при этой гистологической форме получены лишь в 25% случаев, в то время как при плоскоклеточном раке — в 38,5%; крупноклеточном — в 30,3%. Статистически эти различия достоверны ($P < 0,05$).

Неудовлетворительные результаты цитологической диагностики мы получили и при железистом типе рака легкого. Определение его элементов среди большого количества клеток цилиндри-

ческого эпителия, отторгнутых при введении бронхоскопа и аспирации, было затруднительно: клетки железистого рака не имеют выраженного полиморфизма; в то же время клетки цилиндрического эпителия при аспирации скручивались в образования, напоминающие железистые структуры. Таким образом, при исследовании промывных вод бронхов возможны, с одной стороны, неправильная идентификация клеток железистого рака, с другой — гипердиагностика рака. Правильной оценке способствовало изучение морфологических особенностей каждой клетки. Отсутствие полиморфизма клеток, равномерное расположение и тонкопетлистое строение хроматина ядер, ровный их контур, а также наличие ресничек у ряда клеток позволяло отнести их к "доброкачественным" клеткам.

При исследовании промывных вод бронхов гистологический тип злокачественной опухоли был установлен нами у 40 больных ($68,9 \pm 6,0\%$).

Отрицательные результаты цитологического исследования бронхиального содержимого в большинстве случаев были обусловлены отсутствием связи опухоли с просветом дренирующего бронха (у 68 из 141 больного); у 8 больных клетки рака не были обнаружены из-за гнойного расплавления опухоли; у 3 — из-за выраженных дегенеративных изменений клеток, полученных из зоны некроза; отрицательные результаты у 4 больных мы отнесли за счет плохого качества исследования.

Цитологический анализ материала катетеризационной биопсии произведен 126 больным периферическим раком. При однократном исследовании положительные результаты получены у 87 больных; 8 повторных зондирований дали дополнительно 3 положительных результата. Таким образом,

из 126 больных у 90, т.е. в $71,4 \pm 4,0\%$, катетеризационная биопсия позволила установить цитологический диагноз рака. При опухолях диаметром до 3 см положительный результат был получен лишь в $57,1 \pm 7,0\%$, а при диаметре опухоли более 3 см в $80,5 \pm 4,5\%$. Различия эти статистически достоверны ($P < 0,01$).

Отрицательные результаты исследования материала катетеризационной биопсии имели место у 36 больных. У 32 они были обусловлены техническими погрешностями методики катетеризации; у остальных больных, хотя и удалось подвести катетер вплотную к патологическому образованию, но в 2 случаях полученный материал содержал клетки железистого рака, которые не были идентифицированы как клетки злокачественной опухоли, а еще у 2 больных материал был получен из ^{зоны} некроза опухоли и содержал лишь "тени" разрушенных клеток.

Результаты цитологического исследования материала катетеризационной биопсии чаще оказывались отрицательными при расположении опухоли в зоне наибольшего удаления от корня легкого - в плаще ($51,6 \pm 8,9\%$). При локализации опухоли в средней зоне цитологическое исследование аспирированного материала позволило диагностировать периферический рак в $77,3 \pm 4,5\%$. Достоверность различий результатов исследования статистически подтверждена ($P < 0,01$). Катетеризационная биопсия, произведенная 7 больным с локализацией опухолевого узла вблизи корня легкого, оказалась положительной у 6.

При отрицательных или сомнительных результатах катетеризационной биопсии в последующие после нее дни для цитологического исследования дополнительно собирали мокроту. Это

позволило диагностировать рак легкого еще у 7 больных. Таким образом, из 126 пациентов у 97, т.е. в $76,9 \pm 3,7\%$, катетеризационная биопсия (с цитологическим исследованием аспирата и мокроты) позволила установить рак легкого. В $83,3 \pm 3,9\%$ был также идентифицирован гистологический тип опухоли.

Цитологическое исследование материала, полученного при пункции легкого, произведено 74 больным, которым выполнено 85 пункций (II больным пункция сделана дважды). Цитологическое исследование пунктата позволило диагностировать рак легкого у 68 больных в $91,9 \pm 3,1\%$. Отрицательные результаты пункции легкого имели место у 6 больных. Они были обусловлены технической причиной у 1 больного; получением материала из зоны параканкротической пневмонии — у 2; у 3 больных материал был аспирирован из зоны распада опухолевого узла. Мы не нашли зависимости результатов исследования от величины опухоли; вопрос о значении ее локализации осветить трудно, так как подавляющее число пункций производилось у больных периферическим раком, локализовавшимся в плаще и средней зоне легкого.

Пунктат содержал, как правило, большое количество клеток и их комплексов, принадлежащих опухоли. Очень небольшой фон создавали форменные элементы крови, единичные альвеолярные клетки и изредка — клетки бронхиального эпителия. Это способствовало быстрой и правильной оценке цитологической картины и определению гистологического вида опухоли. Он был правильно установлен у 62 больных ($91,2 \pm 3,4\%$).

Итак, цитологическое исследование мокроты позволило диагностировать периферический рак легкого в $9,6 \pm 2,3\%$; промывных вод бронхов - в $41,1 \pm 4,1\%$; материала катетеризационной биопсии - в $71,4 \pm 4,0\%$; пунктата легкого - в $91,9 \pm 3,1\%$ случаев.

Для наиболее объективной оценки разрешающих возможностей и места каждой из методик в комплексном исследовании мы проанализировали группу больных (45 человек), которым провели 4 вида цитологических исследований: мокроты, промывных вод бронхов, материала катетеризационной биопсии и пункции легкого. Результаты были следующими: при цитологическом анализе мокроты диагноз рака легкого установлен у 5 больных, при исследовании промывных вод бронхов - у 18, материала катетеризационной биопсии - у 25, пунктата легкого - у 40 больных. Таким образом, с точки зрения разрешающих возможностей методик цитологической диагностики периферического рака легкого, наибольшие преимущества имеет трансторакальная игловая биопсия. Эти преимущества особенно очевидны при исследовании больных с опухолями небольших размеров (диаметром до 3 см), располагающихся в плаще и в толще легкого. Так, из 20 больных, у которых диаметр периферического рака составлял до 3 см, при пункции положительный результат был получен у 17. В то же время при исследовании мокроты, промывных вод бронхов и материала катетеризационной биопсии у этих же пациентов положительный ответ имел место соответственно в одном, шести и девяти случаях.

Из 43 больных с локализацией опухолевого узла в плаще и толще легкого игловая биопсия позволила установить диагноз

злокачественной опухоли у 38; исследование мокроты- у 5, промывных вод бронхов - у 17, материала катетеризационной биопсии- у 24.

Основываясь на сравнительной оценке методик, мы предлагаем целесообразным цитологическое обследование больного с предполагаемым периферическим раком легкого начинать с пункции патологического образования. При отрицательных результатах исследования пунктата дальнейшее обследование зависит от локализации опухоли и ее размеров. Если опухоль локализуется в субплевральной зоне (плащ легкого/, показана повторная пункция патологического фокуса. Если рак расположен в толще легкого (средняя зона), тактика может быть двоякой: при раках небольших размеров предпочтительна повторная игловая биопсия, а при больших размерах опухоли (более 3 см диаметром) возможны игловая либо катетеризационная биопсии. Как показали наши данные, в этих случаях разрешающие возможности катетеризационной и пункционной биопсии приблизительно одинаковы ($P > 0,1$).

Если при бронхоскопии, предшествующей катетеризации, выявляется деформация бронхов либо выраженное сужение их просвета, препятствующее катетеризации, следует прибегнуть к цитологическому исследованию промывных вод бронхов или бронхиального секрета. При отрицательных данных указанные исследования необходимо повторить.

С целью уточнения дифференциально-диагностических критериев для отличительного распознавания периферического рака от туберкулеза легких было обследовано 54 больных с ограниченными туберкулезными поражениями, в том числе, 40 больных с туберкулезом. У 21 больного цитологическому исследованию подвергнут материал, полученный при катетеризации периферических бронхов, у 26 — пунктат легкого, у 7 — материал катетеризационной и игловой биопсии. Положительный результат получен у 16 больных ($29,6 \pm 6,3\%$). Катетеризационная биопсия была эффективной лишь в 2 случаях. Более совершенным методом оказалась трансторакальная пункция ($P < 0,001$): у 14 из 33 больных в мазках были обнаружены элементы туберкулезной гранулемы (скопления эпителиоидных клеток, гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангганса, творожистый некроз).

При отличительном распознавании периферического рака и туберкулеза известные трудности возникали в случаях обнаружения в цитологических мазках только бесструктурных масс детрита. Последние могут быть получены из зоны некроза как при туберкулезе, так и при раке. Однако при раке, в большинстве случаев, удается найти атипические клеточные элементы без дегенеративных изменений, что помогает правильной диагностике злокачественного новообразования. Наличие в мазках бесструктурных масс детрита и сохранившихся клеток лимфоидного ряда, а также эпителиоидных и гигантских клеток позволяет уверенно говорить о туберкулезной природе заболевания.

В том же дифференциально-диагностическом плане обследовано 34 больных, у которых рентгенологически в легком определялся фокус воспаления округлой или овальной формы (так называемая, шаровидная пневмония). При цитологическом исследовании материала, ка-

тестеризационной или пункционной биопсии у 10 из них во всех полях зрения были обнаружены большие скопления нейтрофильных лейкоцитов III степени дегенерации, клетки бронхиального эпителия с явлениями метаплазии и колонии микробов; у 3 больных — очень небольшие скопления гистиоцитарных элементов, макрофагов, а также лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, фиброциты, единичные эпителиоидные клетки.

Такую же цитологическую картину мы наблюдали и при периферическом раке легкого, когда материал для исследования добывался из зоны распада опухоли или из зоны вторичного воспаления. Следовательно, цитологическая картина хронической пневмонии не является специфичной и подтверждение рака легкого возможно лишь при обнаружении клеточных элементов злокачественного новообразования. Отсутствие таких клеток еще не равнозначно отказу от диагноза рака. У таких больных должны быть применены другие методы, позволяющие точно судить о природе заболевания.

Мы встретили трудности в случаях дифференциации клеток метаплазированного бронхиального эпителия при воспалительном процессе с клетками плоскоклеточного рака. С накоплением опыта удалось найти отличия между этими клетками: при метаплазии эпителиальные клетки в большинстве случаев лежат разрозненно, а клетки раковой опухоли — в виде значительных по величине комплексов. Если клетки при метаплазии объединены, то комплексы небольшие, анизоцитоз и анизонуклеоз слабо выражены. Ядра клеток при метаплазии большие, но при этом всегда остаются округлыми или овальными, имеют ровный контур ядерной мембраны; при раке ядра клеток многоугольные, ядерная мембрана бугристая. При метаплазии редко встречаются гигантские и многоядерные клетки, последние содержат однотипные ядра. При раке

многоядерные клетки встречаются часто, ядра в них различные по величине, форме и строению. Хроматин в ядрах клеток при метаплазии располагается ровно, в виде сеточки; в раковых клетках он распределяется неравномерно в виде толстых балок и грубых гранул.

Что касается значения цитологических исследований в дифференциальной диагностике периферического рака и внебронхиальных доброкачественных опухолей (у 16 больных), то сравнительно небольшой опыт и неоднородные результаты не позволяют нам сделать каких-либо окончательных выводов.

ВЫВОДЫ

1. Диагностика периферического рака и его отличительное распознавание среди других "шаровидных" образований легких представляет нередко значительные трудности. Кроме того, общий диагноз рака, не позволяющий дифференцированно решать вопрос о показаниях к хирургическому лечению, его прогноз и необходимости комбинированной терапии, перестал удовлетворять возросшие требования медицины. Цитологическое исследование способствует уточненной диагностике, дает возможность установить гистологическую структуру опухоли и, таким образом, избрать наиболее целесообразную лечебную тактику.
2. Комплексное цитологическое исследование позволило нам установить диагноз периферического рака легкого у 144 из 156 больных, т.е. в 92,3%. Гистологическая форма опухоли определена цитологическим методом в 82,6%.
3. Различные методы цитологического исследования при периферическом раке обладают неодинаковыми разрешающими возможностями:
 - а) цитологическое исследование мокроты оказалось эффективным лишь в 24,6% от числа больных, выделявших мокроту, и только в 9,6% от всего числа больных периферическим раком. При исследовании мокроты, взятой после бронхоскопии и катетеризации периферических бронхов, рак легкого был

цитологически диагностирован в 41,1% от числа больных, выделявших мокроту, и в 28,2% — от общего числа больных. Таким образом, применение цитологического исследования мокроты как самостоятельного метода диагностики периферического рака, мало целесообразно;

- б) цитологическое исследование промывных вод бронхов позволило диагностировать периферический рак легкого в 30,5%; в 10,6% результаты исследования были сомнительными;
- в) при цитологическом исследовании материала катетеризационной биопсии по *Friedel* положительные результаты получены в 71,4%. Последующие анализы мокроты повысили процент правильной диагностики до 76,9 ;
- г) при трансторакальной игловой биопсии легкого диагноз рака был установлен в 91,9%.

Итак, наши исследования показали, что наибольшими разрешающими возможностями цитологической диагностики периферического рака обладает трансторакальная игловая биопсия.

- 4. Результаты цитологического исследования мокроты, промывных вод бронхов и материала катетеризационной биопсии зависели от размеров опухолевого узла и его локализации в легком. Положительные результаты отмечены, в основном, при периферических раках больших размеров (диаметром более 3 см), локализующихся в центральной и средней зонах легкого. В значительно меньшей степени эти же факторы сказывались на результатах трансторакальной игловой биопсии патологического образования. Учитывая высокую

разрешающую способность трансторакальной игловой биопсии, цитологическое исследование больного с подозреваемым периферическим раком целесообразно начинать именно с пункции патологического очага. При ее отрицательных результатах дальнейшее обследование зависит от размеров опухоли и ее удаленности от корня легкого.

5. В диагностике туберкулеза и внебронхиальных доброкачественных опухолей цитологический метод имеет ограниченные возможности. Так, туберкулез был распознан только в 29,6%, а доброкачественная опухоль — лишь у 1 из 16 больных. По-видимому, с улучшением методики исследования, с одной стороны, и накоплением опыта, с другой, результаты диагностики туберкулеза и внебронхиальных доброкачественных опухолей могут быть улучшены.
6. Цитологическая диагностика хронической неспецифической "шаровидной" пневмонии недостоверна, так как характерная для воспаления цитологическая картина не дает оснований отрицать наличие других заболеваний, которым могут сопутствовать воспалительные изменения.
7. Отличительное распознавание периферического рака легкого от туберкулеза, хронической неспецифической "шаровидной" пневмонии и доброкачественных опухолей с помощью цитологического метода возможно при обнаружении клеток злокачественной, доброкачественной опухоли либо клеточных элементов туберкулезного бугорка.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. АБРАМОВ М.Г. Клиническая цитология. М., 1962.
2. АБРИКОСОВ А.И. Частная патологическая анатомия. М., 1947, т. III, 470-.
3. АГАМОВА К.А., ЛЕИЧИК С.В. Применение фазовоконтрастной микроскопии для цитологической диагностики бронхолегочного рака. Лабор. дело, 1960, 4, 37.
4. АЛЬТГАУЗЕН А.Я. Клиническая микроскопия в диагностике злокачественных новообразований. Сборник работ Украинского института рентгенологии и онкологии. Харьков, 1933, 4-.
5. АЛЬТГАУЗЕН А.Я. Методика исследования секретов и экскретов в диагностике злокачественных новообразований. Вр. дело, 1947, 12, 1133-.
6. АЛЬТГАУЗЕН А.Я. Диагностика злокачественных новообразований при микроскопическом исследовании секретов и экскретов. Киев, 1948.
7. АЛЬТГАУЗЕН А.Я. Микроскопическая и цитологическая диагностика пунктатов из опухолей, опухолевидных образований, лимфатических узлов и других объектов. Лабор. дело, 1956, 2, 3-.
8. АЛЬТГАУЗЕН А.Я. Достижения в диагностике злокачественных новообразований при микроскопическом (цитологическом) исследовании секретов, экскретов и пунктатов. Лабор. дело, 1957, 4, 3-.
9. АЛЬТГАУЗЕН А.Я. Морфологическое (цитологическое) исследование пунктатов из опухолей, опухолевидных образований и серозных полостей. М., 1962.
10. АЛЬТГАУЗЕН А.Я., БЕРКМАН Г.И. Сравнительная оценка различных методов исследования мокроты для обнаружения в ней элементов рака. Лабор. дело 1956, I, 7-.

11. АЛЬТГАУЗЕН А.Я., ВАРШАВСКАЯ В.В. Диагностическое значение исследования пунктатов из опухолей и опухолевидных образований. В кн. "Вопросы онкологии и рентгенологии". Ученые записки Украинского рентгенологического, радиологического и онкологического института, 1948, I-.
12. АЛЬТГАУЗЕН А.Я., НОСАЛЕВИЧ О.М. Микроскопическая диагностика злокачественных новообразований при исследовании мокроты желудочного сока, серозных жидкостей и гноя. Вр.дело, 1933, 2/3.
13. АРЗУМАНЯН Г.А., ДАЯН О.А., АРУТЮНЯН Л.О. К диагностике рака легкого цитологическим исследованием мокроты. В кн. "Вопросы рентгенологии и онкологии". Ереван, 1963, т.7, 289-.
14. АРИНКИН М.И. К методике исследования при жизни костного мозга у больных с заболеванием кроветворных органов. Вестн. хир., 1927, 10, 30, 57-.
15. АСТРАХАНЦЕВ Ф.А., НЕЧАЕВА Т.И. К методике взятия материала для цитологического исследования при центральном и периферическом раке легкого. Труды Научно-исследовательского рентгено-радиологического института МЗ РСФСР. М., 1964, т. II, 87.
16. АСТРАХАНЦЕВ Ф.А., НЕЧАЕВА Т.И. Роль катетеризации бронхов для цитологической диагностики периферического рака легкого. В кн. "Вопросы пульмонологии". М., 1967, 42-.
17. АСТРАХАНЦЕВ Ф.А., НЕЧАЕВА Т.И. Рентгено-бронхологическая диагностика периферического рака легкого (Методическое письмо). М., 1968.
18. БАРАНОВА А.Г. Рак бронхов и легких. Новости мед., 1951, в.21, 55-.
19. БАРАНОВА А.Г. Морфология и клинико-рентгенологическая картина рака бронха. Вопр. онкол., 1956, 2, 160-.
20. БЕРКМАН Г.И. Значение исследования мокроты для диагностики рака легких. В кн. "Вопросы онкологии и рентгенологии". Ученые записки Украинского научно-исследовательского рентгено-радиологического и онкологического института, 1948, I-2, 92-.

21. БЕРКМАН Г.И. Значение исследования мокроты для диагностики рака легкого. Автореф. дисс. канд., Харьков, 1956.
22. БЫКОВА Н.А. Метод люминесцентной микроскопии в цитологической диагностике рака легкого. Арх. пат., 1963, I, 75-.
23. ВИННЕР М.Г., КОРОБОВ В.И., ТАРАСОВ А.С., БЛИНОВА Р.В. Трансторакальная пункционная и катетеризационная биопсия в диагностике шаровидных образований легких. Вопр. онкол., 1970, I, 34-.
24. ВОИНОВ Е.А. Цитологическая диагностика рака легких методом аспирационной биопсии. В кн. "Вопросы цитологической диагностики рака". Киев, 1952, 182-.
25. ВОИНОВ Е.А. Сравнительная оценка рентгенологического, бронхоскопического и цитологического методов исследования в диагностике бронхологического рака. В кн. "Научная сессия Киевского научно-исследовательского рентгено-радиологического и онкологического института по проблеме "Этиология и патогенез злокачественных новообразований". Киев, 1954, 28-.
26. ВОИНОВ Е.А. Диагностика бронхолегочного рака. Автореф. дисс. канд., Киев, 1956.
27. ВОИНОВ Е.А. Бронхоаспирационная биопсия. В кн. "Новые методы диагностики в онкологии и рентгенологии". Киев, 1957, 130-.
28. ВОЙТИК В.Ф. О диагностической ценности цитологического исследования пунктатов различных органов в терапевтической практике. Казан. мед. журнал, 1960, 4, 88-.
29. ВОРОПАЕВ М.М., АДАМЯН А.А. Дифференциальный диагноз периферического рака легкого и хронической неспецифической пневмонии. Грудная хир., 1971, 2, 34-.
30. ВУБЕРМАН В.Я. Катетеризационная биопсия в диагностике и дифференциальной диагностике периферического рака легкого. Дисс. канд., Свердловск, 1968.

31. ГАБРИЧЕВСКИЙ Г.Н. Очерк нормальной и патологической морфологии крови. М., 1891.
32. ГОЛИЦИНА Л.В., ТИМАШЕВА Е.Д. Дифференциальная диагностика некоторых заболеваний легких методом аспирационной пункции. Тер. арх., 1966, II, 101-.
33. ДОЩЕНКО А.П. Периферический рак легкого. Клин. хир., 1964, 7, 31-.
34. ДУНАЕВСКИЙ М.И. К вопросу о комплексах измененного цилиндрического эпителия в мокроте при бронхиальной астме. Лабор. дело, 1960, 5, 39-.
35. ЕГОРОВ Б.А. Пункция легких и ее перспективы. Сов. врач. журн., 1937, 21, 1629-.
36. КУРАВЛЕВ А.В. Усовершенствование метода цитологического исследования мокроты. Вопр. онкол. 1964, 9, 86-.
37. КУРАВЛЕВ А.В. Об ошибочных цитологических заключениях при диагностике рака легкого. В кн. "Материалы VI Всесоюзной научной конференции врачей-лаборантов". М., 1966, 164-.
38. КУРАВЛЕВ А.В. Анализ ошибок цитологической диагностики рака легкого. Вопр. онкол. 1967, 5, 55-.
39. ЗОБИН Я.С. Техника получения мокроты из бронхов в диагностических целях. Пробл. туб., 1939, 12, 80-31.
40. ЗУБЦОВСКИЙ В.Н. Диагностика рака легкого методом цитологического исследования. Вестн. хир., 1957, 5, 95-.
41. ЗУБЦОВСКИЙ В.Н. Цитологическая диагностика рака легкого. Вестн. хир., 1965, 6, 23-.
42. ЗЫКОВА В.И., ПОЛЬШИН В.А. Цитологическая диагностика бронхолегочного рака. В кн. "Материалы областной научно-практической конференции по онкологии". Киров, 1967, 136-.
43. ИВАНОВ В.И. Значение смыва бронхов в цитологической диагностике рака легкого. Вопр. онкол., 1960, 2, 50-.
44. ИВАНОВА Е.Ф. Бронхоскопическая и цитологическая диагностика бронхолегочного рака. Труды ЦИУ т. 66. Вопросы грудной и брюшной хирургии, в. 3. М., 1964, 135-.

45. ИВАНОВА Е.Ф., КОЖЕВНИКОВА Е.Н., ЗАГНИТКОВСКАЯ Э.М. Цитологическая диагностика бронхолегочного рака методом взятия отпечатков и промывных вод при бронхоскопии. Хирургия, 1962, 8, 34--.
46. ИСТОМИНА Ф.А. Значение цитологического исследования мокроты и экссудатов в гистологических срезах при первичном раке легкого. Пробл. туб., 1941, 9-10, 50--.
47. ИСТОМИНА Ф.А. Гистологическое исследование мокроты при диагностике рака легких. Автореф. дисс. канд., М., 1955.
48. КАРИБСКАЯ А.В. Цитологическое исследование мокроты при раке легкого. В кн. "Вопросы рентгенологии". М., 1952, 310--.
49. КАРИБСКАЯ А.В., СКРЯБИНА Л.Е. Исследование мокроты на микобактерии туберкулеза и клетки новообразования с целью дифференциальной диагностики рака и туберкулеза. Пробл. туб., 1959, 5, 97--.
50. КАРТАШОВ В.М. Игловая трансторакальная биопсия в диагностике шаровидных образований легких. В кн. "Вопросы диагностики туберкулеза и некоторых неспецифических заболеваний органов дыхания", Свердловск, 1971, 5--.
51. КЛИМАНСКИЙ В.А., САРКИСЯН Р.С., ФЕЛЬДМАН Ф.Ц., НИКОЛАЕВА Э.П. Диагностическая и лечебная катетеризация периферических бронхов. М., 1967.
52. КОЛЕСОВ А.П., КРАСНОГОРОВ Б.В. Исходы хирургического лечения рака легкого. Вестн. хир., 1956, 7, 77--.
53. КОЛЯДИЦКАЯ Е.А. К вопросу о цитологическом исследовании мокроты при раке легкого. Клин. мед., 1957, 11, 65--.
54. КОРОБОВ В.И., ВИННЕР М.Г. О методике пункционной биопсии легких. Вестн. хир., 1969, 7, 18--.
55. КУНИЦА Л.К. К вопросу о цитологической диагностике рака легкого. В кн. "Вопросы цитологической диагностики рака". Киев, 1952, 175--.
56. КУНИЦА Л.К. Развитие цитологической диагностики рака легких в трудах отечественных ученых. Вр. дело, 1954, 9, 847--.

57. КУНИЦА Л.К. Некоторые новые данные о морфологии клеточных элементов рака легкого, обнаруживаемых в мокроте. Вopr.онкол., 1957, 4, 442-.
58. КУНИЦА Л.К. Цитологические исследования мокроты в диагностике рака легкого. В кн. "Новые методы диагностики в онкологии и рентгенологии", Киев, 1957, 136-.
59. КУНИЦА Л.К. Диагностика рака легкого методом цитологического исследования мокроты. Автореф. дисс. канд., Киев, 1958.
60. КУНИЦА Л.К. Практическое значение цитологического исследования мокроты в диагностике рака легких. Вр. дело, 1960, 8, 138-.
61. КУНИЦА Л.К. Инструктивно-методическое письмо по цитологической диагностике рака легкого. Киев, 1968.
62. КУНИЦА Л.К. Цитологические критерии злокачественности элементов бронхолегочного рака в мокроте. В кн. "Цитологическая диагностика новообразований". М., 1969, 14-.
63. ЛИТВИН Л.М. Течение и лечение туберкулеза легких в пожилом возрасте в свете возрастной физиологии. В кн. Научная сессия Львовского научно-исследовательского тубинститута, 1954, 26-.
64. ЛЮБИМОВ А. К учению о мокроте. Дисс., М., 1870.
65. ЛЮБИНЕЦ В.И. Цитологический метод исследования при диагностике туберкулеза бронхов. В кн. "Труды VII Всесоюзного съезда фтизиатров", 1966, 482-.
66. МАМОНТОВ А.С. Опыт бронхоскопической диагностики рака легкого по материалам Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена. Автореф. дисс. канд., М., 1967.
67. МАМОНТОВ А.С., АГАМОВА К.А. Значение зондирования бронхов в диагностике рака легкого. В кн. "Материалы V Ленинградской городской онкологической конференции". Л., 1966, 38-.
68. МАМОНТОВ А.С., АГАМОВА К.А. О зондировании бронхов в диагностике рака легкого. В кн. "Вопросы пульмонологии". М., 1967, 46-

69. МАРТЫНОВ С.М. Аспирационная цитодиагностика бронхолегочного рака. В кн. "Вопросы легочной хирургии". Львов, 1968, 55--.
70. МЕЧЕВА И.С. Цитологическая диагностика методом пункции в клинике заболеваний легких. Автореф. дисс. канд. М., 1952.
71. МЕЧЕВА И.С. Клетки нормального легкого по данным цитологического исследования пунктатов. Лабор. дело, 1955, I, 3--.
72. МЕЧЕВА И.С. Цитологические картины пунктатов легкого при острой и хронической пневмонии. Лабор. дело, 1956, 2, 7--.
73. МЕЧЕВА И.С. Цитологическая диагностика опухолей легкого и некоторых других его заболеваний методом пункции. В кн. "Труды IV Всесоюзной конференции врачей-лаборантов". Горький, 1957, 37--.
74. МОИСЕЕВА О.И. Диагностическое значение пигментсодержащих клеток в мокроте при легочных заболеваниях. Сов. мед., 1959, 7, 130--.
75. НЕЗЛИН С.Е. Туберкулез легких в пожилом возрасте. М., 1948.
76. НЕЧАЕВА Т.И. Цитологический метод при рентгено-эндоскопической диагностике рака бронхов и пищеводе. Автореф. дисс. канд., М., 1966.
77. НЕЧАЕВА Т.И., САВЧЕНКО Е.Д., АСТРАХАНЦЕВ Ф.А. Сопоставление цитологических и гистологических исследований при бронхогенном раке. Лабор. дело, 1966, I, 59--.
78. НОВИКОВ А.Н., ГАРИН Н.Д., МАКСИМОВ И.А. Отдаленные результаты комбинированного лечения рака легкого. Хирургия, 1966, I, 16--.
79. НУДЬГА А.Н. К вопросу о распознавании рака легкого. Сов. мед., 1965, I, 128--.
80. ПЕТЕРСОН Б.Е. О хирургии рака легкого. Хирургия, 1971, 5, 126--.
81. ПИРОГОВ А.И., ЛИПАТОВ А.М. О прогнозе при низкодифференцированных формах рака легкого. Вестн. АМН СССР, 1967, 5, 60--.

82. ПОДОЛЬСКАЯ Е.Я. Рентгенодиагностика первичного рака легкого. М., 1962.
83. ПОДУСОВСКИЙ В.Ф. Практическая ценность цитологического исследования мокроты и мазков из бронхов при заболеваниях легких. В кн. "Тезисы докладов Украинского НИИ туберкулеза". Харьков, 1964, 66-.
84. ПОДУСОВСКИЙ В.Ф. Цитологические исследования мокроты и мазков из бронхов в клинике туберкулеза. Пробл. туб., 1965, 2, 76-.
85. ПОДУСОВСКИЙ В.Ф. Диагностические возможности цитологического исследования содержимого бронхов, пунктатов лимфоузлов и плевры при различных бронхолегочных заболеваниях. В кн. "Вопросы легочной хирургии". Львов, 1968, 38-.
86. ПОДУСОВСКИЙ В.Ф. Цитологический метод исследования мокроты, содержимого бронхов, пунктатов лимфоузлов и плевральной полости при туберкулезе и нетуберкулезных заболеваниях легких. Автореф. дисс. докт., Львов, 1970.
87. ПОМЕЛОВ В.С. Диагностическая пункция легкого при бронхогенном раке. В кн. "Доклады научной конференции аспирантов и ординаторов", часть II, М., 1962, 29-.
88. ПРЕДТЕЧЕНСКИЙ В.Е. Руководство к клинической микроскопии. М., 1901.
89. ПРИЛИПКО Л.Н. О бронхологической диагностике рака легкого. Вр. дело, 1967, 12, 128-.
90. РУДЯВСКИЙ Б.А. Бронхоскопическое исследование при раке легкого. В кн. "Тезисы докладов научной сессии Государственного онкологического института им. П.А. Герцена". М., 1952, 96-.
91. САВИЦКИЙ А.И. Рак легкого. М., 1957.
92. САРКИСЯН Р.С. Катетеризация бронхов в диагностике периферического рака. В кн. "Вопросы легочной хирургии". Львов, 1968, 45-.

93. САРКИСЯН Р.С., КЛИМАНСКИЙ В.А., ФЕЛЬДМАН Ф.Ц. Чрезбронхиальная аспирационная биопсия периферических новообразований легких. В кн. "Вопросы пульмонологии". М., 1967, 39-.
94. СТРУЧКОВ В.И., ГРИГОРЯН А.В. Опухоли легких. М., 1964.
95. СТУКОНЕНЕ С.И. Сравнительная оценка основных методов исследования мокроты при определении рака легкого. Материалы VIII научной сессии МЗ Лит.ССР Онкологического НИИ Вильнюс, 1965, 121-
96. ТАРАСОВ А.С., ВУБЕРМАН В.Я. К методике катетеризации бронхов при периферических образованиях легких. В кн. "Вопросы пульмонологии", Свердловск, 1968, 47-.
97. ТАРАСОВ А.С., ТЕПИН А.С. Жесткий управляемый катетер с металлическим зондом-буром для катетеризации периферических бронхов. Грудная хир., 1969, 6, 106-.
98. ТИМАШЕВА Е.Д. Дифференциальная диагностика туберкулезных лимфаденитов методом пункции. Пробл. туб., 1953, 2, 52-.
99. ТИМАШЕВА Е.Д., ФИЛИПОВ В.П. Метод цитологического исследования материала катетер-биопсий в патологии легких. В кн. "Цитологическая диагностика злокачественных новообразований". М., 1969, 9-.
100. УГЛОВ Ф.Г. Рак легкого. Л., 1958.
101. ФИЛИПОВ В.П. Диагностическая и лечебная катетеризация бронхов. В кн. "Вопросы пульмонологии". М., 1967, 48-.
102. ХИТРОВО-ГОРЕВА Т.В. Клиническое значение цитологии мокроты. Сов. мед., 1949, 8, 15-.
103. ХИТРОВО-ГОРЕВА Т.В. Цитологическая диагностика злокачественных новообразований органов дыхания. Лабор. дело, 1956, 1, 9-.
104. ЦИММЕРМАН А.В. Об обнаружении в мокроте больных бронхиальной астмой реснитчатых образований. Вр. дело, 1959, 7, 755-.

105. ЦИПЕЛЬЗОН А.М., УПИТЕР М.З., БАЛАБАНОВ Ю.В., СУСЛОВА Л.А.
Методика зондирования бронхов под местной анестезией при периферических образованиях легких.
Вестн. рентгенол., 1969, 2, 9-11.
106. ЧЕРНИКОВА В.Е. Сравнительная оценка некоторых методов исследования мокроты для диагностики рака легкого. В кн. "Сборник диссертационных работ сотрудников Украинского института усовершенствования врачей. Харьков, 1959, 154-.
107. ЧЕРНИКОВА В.Е. Фазовоконтрастная и люминесцентная микроскопия в морфологической (цитологической) диагностике злокачественных новообразований.
Лаб. дело, 1960, 2, 27-.
108. ЧЕРНИКОВА В.Е. Значение цитологических методов исследования в диагностике рака легкого. В кн. "Вопросы легочной хирургии". Львов, 1968, 34-.
109. ШИЛЛЕР-ВОЛКОВА Н.Н. Цитологическое исследование мокроты при распознавании рака легкого. В кн. "Вопросы экспериментальной и клинической онкологии". М., 1953, 121-.
110. ШИЛЛЕР-ВОЛКОВА Н.Н. Цитологическое исследование мокроты как метод раннего распознавания бронхо-легочного рака. Вopr. онкол., 1958, 4, 441-.
111. ШИЛЛЕР-ВОЛКОВА Н.Н. Инструктивно-методическое письмо по исследованию мокроты в целях раннего распознавания бронхолегочного рака. М., 1959.
112. ШИЛЛЕР-ВОЛКОВА Н.Н. Цитологические методы исследования в клинической онкологии. В кн. "Труды III Всесоюзной конференции онкологов". М., 1967, 142-.
113. ШИЛЛЕР-ВОЛКОВА Н.Н., НИКИТИНА Н.И., АГАМОВА К.А., БРИН М.Л.
Цитологическая диагностика злокачественных новообразований. Атлас. М., 1964.

114. ШИЛЛЕР-ВОЛКОВА Н.Н., РУДЯВСКИЙ Б.А. Цитологическое исследование содержимого бронхов как метод диагностики бронхолегочного рака. Вестн.хир., 1956, 12, 43-.
115. ШИЛЛЕР-ВОЛКОВА Н.Н., СОЛОМАТИНА Т.П. Распознавание раковых клеток в мокроте люминесцентно-микроскопическим методом. Лабор.дело, 1967, 4, 197-.
116. ШКРОБ О.С., ПОМИЛОВ В.С. К оценке различных методов диагностики первичного рака легких. Хирургия, 1962, 1, 64-.
117. ШМЕЛЕВ Н.А. Цитологическая диагностика рака легкого при-
жизненной пункцией. Пробл.туб., 1948, 3, 35-.
118. ШМЕЛЕВ Н.А. Цитологическая диагностика методом аспирацион-
ной пункции. В кн. "Многотемное руководство по тубер-
кулезу". М., 1959, т.1, 493-.
119. ЭРЛИХ С.Л. Патологическая анатомия и лабораторная диагно-
стика. Доклад на I Всеукраинском съезде патологов в
Киеве, 1929.
120. ЭРЛИХ С.Л., ФРИШМАН М.М. Цитир.по Альтгаузену А.Я., 1962.
121. ЯНЦА П.А. Первичный рак левого легкого. Больничная газе-
та Боткина, 1892, 7, 153-.
122. ЯРЧЕВСКАЯ С.И. Клиническое значение цитологических ис-
следований в диагностике рака легкого. Нов.хир.ар-
хив, 1962, 2, 10-.
123. ЯЩЕНКО Б.П. Туберкулез легких у лиц пожилого и старческо-
го возраста. Киев, 1969.

124. ACKETA M., KOLAROVIC L. Klinicka vrednost citodijagnostike kod karcinoma bronha. Tuberkuloza, 1965, 17, 50.
125. ADAMS H. Primary lung tumors. JAMA., 1946, 130, 9, 547.
126. ADAMSON J. Percutaneous needle biopsy of the lung. Arch. Intern. Med., 1967, 119, 2, 164.
127. ALBERTINI A. Cytologische Exudatbefunde mit Phasenkontrastverfahren. Schweiz. Z. allg. Path., 1946, 9, 701.
128. ALLAN W.B., WHITTLESEY P. The results of experimental use of sulfur dioxide in the production of material for cell studies in lung cancer. Ann. Intern. Med., 1960, 52, 326.
129. ARONOVITCH M., CHARTIER J., KAHANA L., MEAKINS J., GROSZMAN M. Needle biopsy as an aid to the precise diagnosis of intrathoracic disease. Canad. Med. Ass. J., 1963, 88, 3, 120.
130. ATAY Z. Cytologie einiger seltener, nicht epithelialer, intrathorakaler Neubildungen. Tuberk., 1970, 141, 352.
131. ATTAR S., NAIB L.M., COWLEY R.A. Exfoliative cytology in solitary peripheral lesions of the lungs. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1961, 42, 2, 168.
132. AZANJAC R., BOJANIC N. Vrednost citodijagnostike karcinoma pluca u svetlu naseg iskustva. Tuberkuloza, 1965, 17, 1/2, 54.
133. BACHER E. Zur Diagnostik peripherer Lungenveränderungen. Z. ges. inn. Med., 1964, 19, 12, 513.
134. BÄHNSCH R., ZIMMER S. Die Bedeutung der Fluoreszenzzytologie für die Zytodiagnostik des Lungenkrebses. Dtsch. Ges. Wesen, 1965, 20, 43, 1949.
135. BAMFORTH J. The cytological diagnosis of malignant disease. Practitioner, 1959, 182, 1090, 702.
136. BARACH A.L., BICKERMAN H.A., BECK G.J., MANDA K.G.S., PONS E.R. Induced sputum as a diagnostic technique for cancer of the lungs. Arch. Intern. Med., 1960, 106, 2, 230.
137. BARYSZ H. Wartosc cytodiagnostyki w rozpoznaniu raka pluc. Gruzlica, 1960, 28, 4, 305.
138. BARYSZ H. Cytodiagnostyka w raku oskrzelowym. Gruzlica, 1967, 35, 10, 1098.
139. BAUCHHENSS G. Die Sputumdiagnostik beim Bronchialkarzinom. Dtsch. med. Wschr., 1964, 89, 27, 1306.
140. BAUCHHENSS G. Diagnostik des Bronchuskarzinoms aus dem Nativsputum und dem provozierten Sputum. Thoraxchirurgie, 1965, 13, 3, 227.

141. BERKSON D.M., SNIDER G.L. Heated hypertonic aerosol in collecting sputum specimens for cytological diagnosis. JAMA, 1960, 173, 135.
142. BERTALANFFY F.D. Evaluation of the acridine-orange fluorescence microscope method for cytodiagnosis of cancer. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1962, 93, 717.
143. BERTALANFFY L., BERTALANFFY F.D. A new method for cytological diagnosis of pulmonary cancer. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1960, 84, 5, 225.
144. BERTALANFFY L., MASIN M. Use of acridine-orange fluorescence technique in exfoliative cytology. Science, 1956, 124, 1024.
145. BETZ E.H., CASTERMANS-ELIAS S., LANCKER M.A. van. Valeur comparée des méthodes histologiques et cytologiques dans le diagnostic des néoplasies broncho-pulmonaires. Rev. med. Liege, 1960, 15, 2, 43.
146. BICKERMAN H.A., SPROUL E.E., BARACH A.L. An aerosol method of producing bronchial secretions in human subjects: a clinical technic for the detection of lung cancer. Dis. Chest., 1958, 33, 347.
147. BOYD D. Carcinoma of the lung. J. thorac. surg., 1954, 28, 4, 392.
148. BRANCADORO P., LOASSES A. La citodiagnostica nella clinica del carcinoma bronchiale osservazioni sperimentali. Tumori, 1961, 47, 2, 189.
149. BRENNER S.A. Induced sputum cytodiagnosis as an aid in the detection of lung cancer. JAMA, 1963, 18, 705.
150. БУМБЭЧЕСКУ Н., КАРАПЕ А., КУКУ П., АРМАШУ К., ПЭУН М. Метод отпечатка в цитологической диагностике бронхолегочных заболеваний. Рум. мед. обзор, 1962, 2, 32.
151. CARABELLI A.A. Cytologic patterns in bronchopulmonary disease. Amer. Rev. Tuberc., 1958, 77, 1, 22.
152. CARELLI E., GARBAGUI R., FAZIO M. La microscopia a fluorescenza nella citodiagnosi dei tumori broncho-polmonari. Minerva med., 1961, 52, 98, 4242.
153. CHANG J.P., ANKEN M., RUSSELL W.O. Sputum cell concentration by membrane filtration for cancer diagnosis; a preliminary report. Acta Cytol., 1961, 5, 168.
154. CHANG J.P., ANKEN M., RUSSELL W.O. Liquefaction and membrane filtration of sputum for the diagnosis of cancer. Amer. J. Clin. Path., 1962, 6, 584.

155. CHANG S.C., RUSSELL W.O. A simplified and rapid filtration technique for concentrating cancer cells in sputum. *Acta Cytol.*, 1954, 8, 348.
156. CHASE T.S. New catheterizing bronchoscope. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1952, 65, 4, 486.
157. CLERF L.H., HERBUT P.A. Diagnosis of bronchogenic carcinoma by examination of bronchial secretions. *Ann. otol., rhinol., laryng.*, 1946, 55, 646.
158. CLERF L.H., HERBUT P.A. The value of cytological diagnosis of pulmonary malignancy. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1950, 61, 1, 60.
159. CLERF L.H., HERBUT P.A. Early diagnosis of cancer of the lung. *JAMA*, 1952, 150, 8, 793.
160. CLERF L.H., HERBUT P.A., NEALON T.F. Cytologic studies and prognostic results in bronchogenic carcinoma. *Ann. otol., rhinol., laryng.*, 1951, 60, 3, 841.
161. COHEN R.C., PRENTICE A.I. Metaplastic cells in sputum of patients with pulmonary eosinophilia. *Tubercle (Edinb)*, 1959, 40, 44.
162. CONTIER L., HERTZOG I. Über die Zytodiagnostik maligner Lungentumoren mit Hilfe der Phasenkontrastmikroskopie. *Med. Klin.*, 1956, 47, 1993.
163. CRAVER L.F. Diagnosis of malignant lung tumors by aspirations biopsy and by sputum examination. *Surgery*, 1940, 8, 6, 947.
164. CRAVER L.F., BINKLEY J.S. Aspirations biopsy of tumors of the lung. *J. thorac. Surg.*, 1939, 8, 4, 436.
165. DAHLGREN S. Needle biopsy of intrapulmonary Hamartoma. *Scand. J. resp. Dis.*, 1966, 47, 3, 187.
166. DAHLGREN S., LIND B. Transthoracic needle biopsy or bronchoscopic biopsy? *Scand. J. resp. Dis.*, 1969, 50, 4, 265.
167. DAHLGREN S., NORDENSTRÖM B. Transthoracic needle biopsy. *Stockholm*, 1966.
168. DAVIES D.F. A review of detection methods for the early diagnosis of lung cancer. *J. chron. Dis.*, 1966, 19, 8, 819.
169. DAVIS E.W., PEABODY J.W. Jr., KATZ S. The solitary pulmonary nodule: a ten-year study based on 215 cases. *J. thorac. Surg.*, 1956, 32, 728.

170. DELARUE J., PAILLAS J. Valeur de l'étude des sécrétions bronchiques pour le diagnostic des cancers des bronchus. Presse Med., 1954, 62, 38, 795.
171. DIAMOND S. Umr. no A.R. Ambrayzeny, 1962,
172. DUDGEON L.S., WRIGLEY C.H. On the demonstration of particles of malignant growth in the sputum by means of the wet-film method. J. Lar. Otol., 1935, 50, 10, 752.
173. DVORAK V., GROSS K., STARA B. Aspiration puncture cytology in oncological practice. Acta Un. Int. Cancer, 1964, 20, 3, 807.
174. EBERT H. Funktionsdiagnostik beim Bronchialkarzinom. Bruns. Beitr. klin. Chir., 1962, 204, 4, 494.
175. EBNER H., LEDERER B., SANDRITTE-R W. Möglichkeiten und Probleme eines erfolgversprechenden und rationellen Einsatzes der Sputumzytologie. Dtsch. med. Wschr., 1967, 92, 42, 1901.
176. EBNER H., THORBAN W. Fehlerquellen und Grenzen der Zytodiagnostik beim Bronchialkarzinom. 1965, 13, 3, 225.
Thoraxchirurgie
177. ENGEL J. Diagnostische Pleura- und Lungenpunktion. Dtsch. med. Wschr., 1961, 91, 1352.
178. FARBER S.M. Clinical appraisal of pulmonary cytology. JAMA, 1961, 175, 5, 345.
179. FARBER S.M., BENIOFF M.A., FROST J.K., ROSENTHAL M., TOBIAS G. Cytologic studies of sputum and bronchial secretions in primary carcinoma of the lung. Dis. Chest., 1948, 14, 5, 633.
180. FARBER S.M., McGRATH A.K., BENIOFF M.A., ESPEN L.W. The early diagnosis of primary lung cancer by cytologic methods. Dis. Chest., 1951, 20, 3, 237.
181. FARBER S.M., McGRATH A.K., BENIOFF M.A., ROSENTHAL M.J. Evaluation of cytologic diagnosis of lung cancer. JAMA, 1950, 144, 1, 1.
182. FARBER S.M., PHARR S.L., WOOD G.A., GORMAN R.D. The mucolytic and digestive action of trypsin in the preparation of sputum for cytologic study. Science, 1953, 117, 3051, 617.
183. FARBER S.M., WOOD D.A., PHARR S.L., PIERSON B. Significant cytologic findings in non-malignant pulmonary disease. Dis. Chest, 1957, 31, 1.
184. FENNESSY I.J. A method for obtaining cytologic specimens from the periphery of the lung. Acta cytol., 1966, 10, Nov.-Dec., 413.

185. FENNESSY I.J. Bronchial brushing in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Amer. J. Roentgenol.*, 1966, 98, 2, 474.
186. FENNESSY I.J. Transbronchial biopsy of peripheral lung lesions. *Radiology*, 1967, 88, 5, 878.
187. FENNESSY I.J. Bronchial brushing and transbronchial forceps biopsy in the diagnosis of pulmonary lesions. *Dis. Chest.*, 1968, 53, 4, 377.
188. FIGUEIREDO F.P., PAOLA D. Giant cells lining healing tuberculous cavities. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1958, 78, 1, 140.
189. FIGUEIREDO F.P., PAOLA D., DIAS L. The finding of giant cells in the sputum of tuberculous patients. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1960, 81, 3, 358.
190. FISCHER. *Mitt. Hb. Kahlau*, 1958.
191. FLEISCHER J. Zytodiagnose des Bronchialkarzinoms aus dem Sputum mit Hilfe des Phasenkontrastmikroskops. *Arch. f. Geschwulstforsch.*, 1955, 9, 1, 32.
192. FONTANA R.S., CARR D.T., WOOLNER L.B., MILLER F.T. Evaluation of methods of inducing sputum production in patients with suspected cancer of the lung. *Proc. Staff. Med. Mayo Clin.*, 1962, 37, 5, 113.
193. FONTANA R.S., CARR D.T., WOOLNER L.B., MILLER F.T. Value of induced sputum in cytologic diagnosis of lung cancer. *JAMA*, 1965, 191, 2, 134.
194. FOOT N.C. The identification of types of pulmonary cancer in cytologic smears. *Amer. J. Path.*, 1952, 28, 6, 963.
195. FORD W.P., KENT E.M., NEVILLE J.F., FISHER D.L. Coin lesions of the lung. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1956, 73, 134.
196. FOUQUET J., CASTELAIN G., DENIS J., DUSART P. Possibilités du cyto-diagnostic dans les tumeurs pulmonaires. *Presse med.*, 1964, 72, 1193.
197. FREISE G., SCHÜLER W. Probeexzision und Probepunktion beim Bronchialkarzinom. *Münch. med. Wschr.*, 1965, 107, 19, 947.
198. FRENZEL H., PAPAGEORGIOU A. Zytologische Sputumuntersuchungen bei malignen Lungenrundherden. *Dtsch. med. Wschr.*, 1964, 89, 8, 368.
199. FRIEDEL H. Die bronchoskopische Sondierung der Lunge. *Dtsch. Gesundh.*, 1961, 17, 16, 749.
200. FRIEDEL H. Ein Anwendungsgebiet der bronchographischen Forschung: die Katheterung der Lungenperipherie. *Z. Tuberk.* 1961, 115, 3/6, 304.

201. FRIEDEL H. Die Katheterbiopsie. Z. Tuberk., 1964, 122, 1/2, 246.
202. FRIEDEL H. Le catheterisme par voie endoscopique des bronches peripheriques et sa signification pour le diagnostic et la therapeutique de la tuberculose pulmonaire. XVIII Conf. Inter. de la Tuberculose 5-9 Octobre 1965, münich, Bull. de l'Union Intern. contre la Tuberculose. Septembre 1966, 37, 288-289.
203. GARRET M. Cellular atypias in sputum and bronchial secretions associated with tuberculosis and bronchiectasis. Amer. J. clin. Path., 1960, 34, 237.
204. GIOBBI A., MARCHESE S., PAGLIARA P.F., TORRIELLI A. L'esame citostologico dell'espettorato nella diagnosi del cancro primitivo del polmone. Lotta c. Tuberc., 1964, 34, 7/8, 587.
205. GODWIN J.T. Validity of aspiration biopsy in cytologic diagnosis. Unio internat. contra cancerum Acta, 1958, 14, 466.
206. GRAY B. Sputum cytodiagnosis in bronchial carcinoma. A comparative study of two methods. Lancet, 1964, 2, 7359, 549.
207. GRUBB C., CRABBE J.G. Fluorescence microscopy in exfoliative cytology. Brit. J. Cancer, 1961, 15, 483.
208. GUSINDE R.E. Erfahrungen mit der Fluoreszenzmikroskopie bei der zytologischen Diagnostik des Bronchialkarzinoms. Prax. Pneumol., 1965, 19, 2, 95.
209. HAIN E., ENGEL J. Erfahrungen mit der Papanicolaou - Färbung bei der zytologischen Diagnostik der Lungenkarzinome. Prax. Pneumol., 1965, 19, 2, 110.
210. HAMPELN P. Über einen Fall von primärem Lungen-Pleura-Carcinom. St. Petersburger Med. Wschr., 1887, 17, 4, 137.
211. HAMPELN P. Über den Auswurf beim Lungencarcinom. Z. klin. Med., 1897, 32, 1-2, 247.
212. HAMPELN P. Zur Symptomatologie und Diagnose der primären malignen Lungentumoren. Mitt. Grenzgeb. med. Chir., 1919, 31, 5, 672.
213. HARTMANN P. Zelluläre Veränderungen in Bronchialkrebstudien von Bronchialsekretion. Unio internat. contra cancerum Acta, 1958, 14, 4, 485-493.
214. HATTORI S., MATSUDA M., SUGIYAMA T., MATSUDA H. Cytologic diagnosis of early lung cancer: brushing method under X-ray television fluoroscopy. Dis. Chest, 1964, 45, 129.

215. HATTORI, MATSUDA M., SUGIYAMA T., TERAZAWA T., WADA A. Some limitations of cytologic diagnosis of small peripheral lung cancers. Acta cytol., 1965, 9, 6, 431.
216. HATTORI S., MATSUDA M., SAGIYAMA T., WADA A., TERAZAWA T. Cytologic diagnosis of early lung cancer: an improved TV-brushing method and a review of negative results. Dis. Chest, 1965, 48, 2, 423.
217. HAUBER R. Über die diagnostische gezielte Gewebepunktion bei unklaren Lungen-, Pleura- und Mediastinalprozessen. Dtsch. med. Wschr., 1965, 90, 14, 809.
218. HAUBER R. Über die transthorakale Nadelbiopsie der Lunge. Beitr. klin. Tuberk., 1969, 140, 1/4, 235.
219. HELLENDAL. *Цит. по Альмагзены А.Д., 1962.*
220. HENGSTMAN H. Zur Diagnostik peripherer Lungengeschwülste. Med. Klin., 1953, 48, 1768.
221. HERBUT P.A., CLERF L.H. Cytology of bronchial secretions. Amer. Rev. Tuberc., 1946, 54, 6, 43.
222. HERBUT P.A., CLERF L.H. Bronchogenic carcinoma. Diagnosis cytologic study of bronchoscopically removed secretion. JAMA, 1946, 130, 15, 72.
223. HINSON K.F.W., KUPERS.W.A. The diagnosis of lung cancer by examination of sputum. Thorax, 1963, 18, 4, 350.
224. HJELT L. Zytodiagnostik beim Lungenkarzinom. Dtsch. med. Wschr., 1954, 25, 1026.
225. HJELT L. Cellular changes in bronchogenic carcinoma-sputum studies. Unio internat. contra cancerum Acta, 1958, 14, 4, 494.
226. HOCH-LIGETI C., ELLER L.L. Significance of multinucleated epithelial cells in bronchial washings. Acta cytol., 1963, 7, 4, 258.
227. HONORE D., LAVIGNE J.C., FISSETTE J. Importance relative des différents moyens de diagnostic dans le cancer broncho-pulmonaire. Rev. med. Liège, 1966, 21, 10, 225.
228. HOOD R.T., GOOD C.A., CLAGETT O.T., McDONALD J.R. Solitary circumscribed lesions of the lung. JAMA, 1953, 152, 1185.
229. HYDE L., VEE J., WILSON R., PATNO M.E. Cell type and the natural history of lung cancer. JAMA, 1965, 193, 1, 52-.

230. JACKSON E., BERTOLI F., ACKERMAN L.V. Exfoliative cytology. An adjunct in the diagnosis of bronchogenic carcinoma. J. thorac. Surg., 1951, 21, 7.
231. JENNINGS R.C., SHAW K.M. The value of cytological examination of the sputum in the diagnosis of carcinoma of the bronchus. Thorax, 1953, 8, 4, 288.
232. KAHLAU G. Die praktische Bedeutung der zytologischen Untersuchung der Bronchialsekretes. Dtsch. med. Wschr. 1958, 14, 535.
233. KAHLAU G. Zytologische Lungenkrebsdiagnostik. Krebsarzt, 1961, 16, 6, 260.
234. KAHLAU G. Über die Zytodiagnostik des Lungenkrebses. Fortschr. Med., 1966, 84, 15, 571.
235. KAWECKA M. Cytologische Bewertung des Auswurfs bei Patienten mit Bronchiektasen und die Möglichkeit einer Karzinomfehldiagnose. Unio internat. contra cancerum Acta, 1959, 15, 2, 469.
236. KIERSZENBAUM A.L. Bronchial metaplasia: observations on its histology and cytology. Acta cytol., 1965, 9, 5, 365.
237. KIM B.M., FROEB H.F., PALMER L., LLOYD S.J. Clinical experience with cytologic examination of sputum obtained by heated aerosols. Amer. Rev. Resp. Dis., 1963, 87, 6, 836.
238. KIRKLIN J., McDONALD J., CLAGETT O., MOERSCH H., GAGE R. Bronchogenic carcinoma: cell type and other factors relating to prognosis. Surg. Gyn. a. Obst., 1955, 100/4, 429.
239. KIRSCH M., MUCKE H. Die bronchoskopische Lungensondierung und ihre diagnostischen Möglichkeiten. Wien med. Wschr., 1966, 116, 7, 127.
240. KLUGE J. Die histologische Beurteilung des Katheterbiopsie-Aspirates beim Bronchialkarzinom. Z. Tuberk. 1965, 124, 1/2, 97.
241. KNUDTSON K.P. Mucolytic action of hyaluronidase on sputum for the cytological diagnosis of lung cancer. Acta cytol., 1963, 7, 59.
242. KOSS L.G. Cytologic diagnosis of lung cancer. Acta path. Japonica, 1958, 8, 2, 99.
243. KOSS L.G. Cellular changes simulating bronchogenic carcinoma. Unio internat. contra cancerum Acta, 1958, 14, 4, 501.

244. KOSS L.G., MELAMED M.R., GOODNER J.T. Pulmonary cytology a brief survey of diagnostic results from July 1st until December 31 1960. *Acta cytol.*, 1964, 8, 104.
245. KRAUSE H.G., PADANYI A. Die Früherfassung des Bronchialkarzinoms durch die Katheterbiopsie nach Friedel. *Z. Tuberk.*, 1963, 110, 5/6, 323.
246. KRÖNING. *Инт. по Н.С. Мечесон*, 1952.
247. KRUMHOLZ R.A., WEG J.G. Percutaneous needle biopsy of lung. *JAMA*, 1966, 195, 1, 38.
248. KÜHNERT M., ZIMMER S. Ursachen falsch positiver Beurteilungen in der Lungenzytologie. *Z. Erkr. Atm.*, 1969, 130, 3/4, 237.
249. KUPER S.W. Exfoliative cytology in the diagnosis of cancer of the bronchus. *J. clin. Path.*, 1963, 16, 5, 399.
250. LACOSTE G. Catheterisme bronchique segmentaire et sous-segmentaire contrôle. *Presse med.*, 1965, 73, 3, 133.
251. LAMY P., ANTHOINE D., REBEIX G., VAILLANT G., DUE M., CERVONI P. Les carcinomes bronchiques peripheriques. *Ann. med. Nancy* 1964, 1, 3, 833.
252. LANGER C., LOBENWEIN E., DOKULIB E. Die Bedeutung des zytologischen Befundes für die Frühdiagnose des Lungenkrebses. *Prax. Pneumol.*, 1964, 18, 10, 688.
253. LANGSTON H. Biopsy procedures in diagnosis of pulmonary diseases. *M. Clin. N. Amer.*, 1959, 43, 291.
254. LAUBEY V., BURNETT W., ROSEMOND G., TYSON R. Value and risk of biopsy of pulmonary lesions by needle aspiration. *J. thorac. and cardiovasc. Surg.*, 1965, 49, 1, 159.
255. LEILOP L., GARRET M., LYONS H.A. Evaluation of technique and results for obtaining sputum for lung carcinoma screening. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1961, 83, 6, 803.
256. LENZ H. FRÜHDIAGNOSE der Bronchuskarzinoms. Bonn, 1966.
257. LENZINI L. La posizione attuale della citologia esfoliativa bronchiale in pneumologia considerazioni generali. *Lottac. Tuberc.*, 1963, 33, 7/8, 355.
258. LEWINSKI T. Kliniczna wartość badania cytologicznego płwociny w rozpoznawaniu raka oskrzela. *Pol. Tyg. Lek.* 1965, 20, 35, 1360.
259. LEYDEN, 1963. *Инт. по* Dahlgren S. u. Nordenström B., 1966.

260. LIEBOW A.A., LINDSKOG G.E., BLOOMER W.E. Cytological studies of sputum and bronchial secretions in the diagnosis of cancer of the lung. *Cancer*, 1948, 1, 223.
261. LINK R., PELLNITZ D. Die Leistungsfähigkeit der Bronchoskopie und Zytologie für die Frühdiagnose des Bronchialkrebses. *Ärztliche Wschr.*, 1956, 47, 1037.
262. LIU W. *Инт. по Davies*, 1966.
263. LODWICK G., KEATS T., DORST G. The coding of roentgen images for computer analysis as applied to lung cancer. *Radiology*, 1963, 81, 2, 185.
284. MAASSEN W. Katheterbiopsie-Mediastinoskopie. *Beitr. klin. Tuberk.*, 1969, 140, 1/4, 238.
285. MAMPEL. *Инт. по Альтгаузен А.Э.*, 1962.
286. MARTIN H.E., ELLIS E.B. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann. Surg.*, 1930, 92, 169.
287. MARUF L. Lungengewebspunktion und laterale Mediastinoskopie zur Differentialdiagnostik solitären intrapulmonaler Rundherde. *Prax. Pneumol.*, 1967, 21, 4, 225.
268. MAVROMMATIS F. Weitere Ergebnisse zur Zytodiagnostik der Lungentumoren. *Thoraxchirurgie*, 1963, 11, 1, 3.
269. MAVROMMATIS F. Zur Differentialdiagnose der Tumortypen des Bronchialkarzinoms im zytologischen Ausstrich nach Papanicolaou. *Thoraxchirurgie*, 1965, 12, 5, 412.
270. MAVROMMATIS F., STAPENHORST K., HOFFMEISTER H.E. Über die zytologische Sputumuntersuchung nach Papanicolaou. *Thoraxchirurgie*, 1961, 68, 6, 643.
271. MAZUR G., TORBUS W. Badanie cytologiczne płwociny in wydzielinie oskrzelowej w chorobach płuc i oskrzeli. *Gruzlica*, 1961, 29, 9, 761.
272. McDONALD J. Pulmonary cytology. *Amer. J. Surg.*, 1955, 89, 2, 462.
273. McDONALD J., McBURNEY R., CARLISLE J., PATTON M. The significance of cell types in bronchogenic carcinoma. *J. thorac. Surg.*, 1951, 22, 62.
274. MENETRIER. *Инт. по Stevens G.M., Lillington G.A., Neigen J.F.*, 1967.
275. MENNE W. Die bronchologische Diagnostik des Bronchialkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der peripheren Karzinoms. *Z. Tuberk.*, 1965, 124, 1/2, 94.

276. MEYER J.A., UMIKER W.O. A review of problems relating to the "diagnostic triad "in lung cancer". Bronchoscopy, scalene lymph node biopsy and cytopathology of bronchial secretions. Surg. Clins. N. Amer., 1961, 41, 5, 1233.
277. MIRADOLI E., CALAMARI F. Il valore dell'esame citoistologico dell'espettorato nella diagnosi del cancro polmonare. Gazz. Sanit. Milano, 1958, 29, 1, 20.
278. MOERSCH H.J., McDONALD J.R. Die Bedeutung von Zelltypen beim Bronchialkarzinom. Dtsch. med. Wschr., 1954, 79, 14, 565.
279. MORAWETZ F. Über den Wert der Lungenpunktion für die Diagnose des Bronchuskarzinoms. Wien. klin. Wschr., 1965, 36, 604.
280. MORAWETZ F. Neue Methoden in der zytologischen Diagnostik. Wien med. Wschr., 1966, 116, 24, 541.
281. MORAWETZ F. Die Bedeutung der Zytologie für die moderne Lungenklinik. Krebsarzt, 1967, 22, 3, 156.
282. MORAWETZ F., SCHNETZ E. Die zytologische Diagnose des Bronchuskarzinoms. Krebsarzt, 1963, 18, 11/12, 408.
283. MOURIQUAND J., FAURE M.P., PISON H. L'examen cytologique des crachats dans le diagnostic des cancers du poulmon. Poulmon Cœur, 1967, 23, 6, 669.
284. MUSIL J. Polyploidni buňky v cytologické diagnostice plicní rakoviny. Rozhl. Tuberk., 1966, 26, 8, 585.
285. NASIELL M. Exfeliativ cytodagnostik av luncancer med särskild hänsyn till tidig diagnos. Nerd. Med., 1965, 74, 30, 740.
286. НАСТА М., ЗСКЭНАЗИ А., НИКАЛЕСКУ П., СТОЙКА Э. Бронхо-легочные опухоли. Бухарест, 1963.
287. NAYLOR B., RAILLEY C. A pitfall in the cytodagnosis of sputum of asthmatics. J. Clin. Path., 1964, 17, 1, 84.
288. NEEF W. Вступление в прениях по докладу Friedel "Die Katheterbiopsie". Z. Tuberk., 1964, 122, 1/2, 251.
289. NEEF W., LINDIG W. Bronchographie. В КН.: "Arbeitsmethoden der inneren Medizin", Jena, 1965, 204.
290. NEUTSCH W.D., BUTTENBERG H. Technik und Ergebnisse zytodiagnostischer Funktionen peripherer Lungentumoren. Radiobiol. Radiother., 1963, 4, 675.

291. NIEMÖLLER H., BAUCHHENS G. Bedeutung der Fettkörnchenzellen in Sputum für die Diagnose der Lungencarcinoms. Zschr. Krebsforsch., 1965, 67, 1, 51.
292. NORRIS CH. M. Early clinical features of bronchogenic carcinoma. Dis. Chest., 1948, 14, 2, 198.
293. OBRAPALSKA E. O wydolności diagnostycznej badań cytologicznych i histologicznych płwociny. Gruźlica, 1968, 36, 1, 17.
294. OBRAPALSKA E., IWASZCZYNSZYN J. Wartość diagnostyczna badania cytologicznego i histologicznego płwociny u chorych na raka oskrzela. Gruźlica, 1969, 37, 12, 1077.
295. OCHSNER A., De BAKEY M. Carcinoma of the lung. Arch. Surg., 1941, 42, 2, 209.
296. OLSEN C.R., FROEB H.F., PALMER L.A. Sputum cytology after inhalation of heated propylen glycol. JAMA, 1961, 178, 6, 668.
297. PALVA T., ELO R., SALOHEIMO M. The role of bronchial studies in the differential diagnosis of pulmonary diseases in sanatoria. Acta. Tub. Scand., 1957, 33, 3/4, 265.
298. PALVA T., GRÖNROOS J.A., ELO R. Cytology and bacteriology of bronchial aspirates. Acta Tub. Scand., 1958, 35, 3/4, 204.
299. PALVA T., SALOHEIMO M. Observations on the cytologic pattern of bronchial aspirates in pulmonary tuberculosis. Acta Tub. Scand., 1955, 31, 3/4, 278.
300. PAPANICOLAOU G.N. Atlas of exfoliative cytology. Harvard Univ. Press. Cambridge, Mass., 1954.
301. PAPANICOLAOU G.N. Degenerative changes in ciliated cells exfoliating from the bronchial epithelium as a cytologic criterion in the diagnosis of diseases of the lung. N.Y. St. J. Med., 1956, 56, 6, 2647.
302. PAPANICOLAOU G.N., BRIDES E.L., RILEY C. Degeneration of the ciliated cells of the bronchial epithelium (ciliocytopathia) in its relation to pulmonary disease. Amer. Rev. Resp. Dis., 1961, 83, 5, 641.
303. PAPANICOLAOU G.N., TRAUT H.F. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York Commonwealth Fund, 1943.
304. PARKER R.F., REID J.D. Five-year survey of results of cytological examination for lung cancer. N.Z. med. J., 1960, 59, 68.

305. PETER L., SCHEFFEL B. Zur zytologischen Krebsdiagnose aus dem Bronchialinhalt. Z. Tuberk., 1967, 126, 1/2, 81.
306. PHILPS F.R. The identifications of carcinoma cells in the sputum. Brit. J. Cancer, 1954, 8, 1, 67.
307. PHILPS F.R. Vacuolated cells in the sputum simulating adenocarcinoma cells. Brit. J. Cancer, 1956, 10, 1, 24.
308. RABINOV K., GOLDMAN H., ROBASCH H., SIMON M. The role of aspiration biopsy of focal lesions in lung and bone by simple needle and fluoroscopy. Amer. J. Roentgenol., 1967, 101, 4, 932.
309. REITZ H. Review of present methods of early diagnosis of bronchogenic carcinoma. U.S. Naval Med. Bull., 1946, 48, 198.
310. REME H., EBERT H., SCHWARZER O. Indikationen und Kontraindikationen Nutzen wie Gefahren der Lungenbiopsie. Dtsch. med. Wschr., 1963, 88, 6, 261.
311. RENARD J., PEVINAL B. L'aspiration-biopsie des secrections bronchiques dans le diagnostic des cancers bronchiques. Poumon Coeur, 1962, 18, 1, 96.
312. ROME D. The value of aerosol produced sputum as a screening technique for lung cancer. Unio internat. contra cancerum Acta, 1959, 15, 2, 474.
313. ROME D., OLSON K. Sputum specimens versus bronchial aspirates in diagnosis of bronchogenic cancer. JAMA, 1957, 164, 2, 167.
314. RUSSELL W.O., NEIDHARDT H.W., MEUNTAINE C.F., GRIFFITH K.M., CHANG J.P. Cytodiagnosis of lung cancer. Acta Cytol., 1963, 7, 1.
315. SABOUR M.C., OSMAN L.M., GOLVAN P.C., ISHAK K.G. Needle biopsy of the lung. Lancet, 1960, 11, 743, 182.
316. SACCOMANNO G., SAUNDERS R.P., ARCHER V.E., AUERBACH O., KUSCHNER M., BECKLER P.A. Cancer of the lung: the cytology of sputum prior to the development of carcinoma. Acta cytol., 1965, 9, 6, 413.
317. SACCOMANNO G., SAUNDERS R.P., ELLIS H., ARCHER V.E., WOOD B.G., BECKLER P.A. Concentration of carcinoma or atypical cells in sputum. Acta Cytol., 1963, 7, 5, 305.
318. SCHIESSLE W., GERMESHAUSEN H. Interne biopsische Methoden zur Diagnose von Lungen-, Pleura- und Mediastinalkrankheiten. Med. Klin., 1962, 57, 21, 913.

319. SCHIESSLE W., KÖNN G. La ponction-biopsie transpartiale du poumon et du mediastin technique et resultats. J. franc. med. chir. thor., 1965, 19, 593.
320. SCHINDL R. Präoperative histologische Diagnostik des peripheren Bronchialkarzinoms. Thoraxchirurgie, 1965, 13, 3, 222.
321. SCHÜLKE K. Der Wert der Zytodiagnostik bei den sogenannten peripheren Rundherden. Thoraxchirurgie, 1965, 13, 3, 223.
322. SIERING H., ADERHOLD K. Цит. по А.Я. Альтгаузену, 1962.
323. SILVERMAN J. A new biopsy needle. Amer. J. Surg., 1928, 40, 471.
324. ŠIMEČEK C. Cytologický obraz rakoviny a adenomu produkce ve fluorescenční mikroskopii. Vnitřní lek., 1965, 6, 566.
325. ŠIMEČEK C. Úloha cytologie v diagnostice sarkoidózy nitrohrudních uzlin. Rozhl. Tuberk., 1967, 27, 7, 452.
326. SMITH W.G. Needle biopsy of the lung. Thorax, 1964, 19, 1, 68.
327. SOSNOWSKI W., RÓZEWSKA M. Rola badań histologicznych i cytologicznych w rozpoznawaniu pierwotnego raka płuc. Pol. Tyg. Lek., 1968, 23, 20, 739.
328. SPJUT H.J., FIER D.J., ACKERMAN L.V. Exfoliative cytology and pulmonary cancer. J. thorac. Surg., 1955, 30, 1, 90.
329. STAEBELIN R., 1942. Цит. по Альтгаузену А.Я., 1962.
330. STEEL L.F. Lung cancer. Improved cytologic detection by inducing production of sputum. Calif. Med., 1966, 104, 1, 41.
331. STEVENS G.M., LILLINGTON G.A., NEIGEN J.F. Needle aspiration biopsy of localized pulmonary lesions. Calif. Med., 1967, 2, 92.
332. SUESS H.O. Zur zytologischen Diagnose des primären Lungenkrebses. Wiener klin. Wschr., 1953, 65, 23, 493.
333. SVÁBENÍKOVÁ L., KONEČNÝ M. Diagnostica transthorakalni punkce plic u rakoviny produkce. Vnitřní lek., 1960, 7, 739.
334. SVEJDA J. und KOTAS J. Bemerkungen zur Zytodiagnostik des Bronchialkarzinoms vom pathologisch-anatomischen und röntgenologischen Gesichtspunkt. Zbl. allg. Pathol. path. Anatom., 1960, 101, 7/8, 343.

335. SZEKELY E. Die Katheter-Biopsie der Lunge in Lokalanas-
thesie. Prax. Pneumol., 1966, 20, 2, 78.
336. SZYMANSKI A., CHECTKOWSKI A. Wyniki cewnikowania obwodo-
wych części drzewa oskrzelowego. Gruźlica, 1970, 7,
769.
337. SZYMANSKI A., CHECTKOWSKI A., ZYTKIEWICZ Z. Diagnostyka
i dynamika cieni okrągłych w płucach. Gruźlica, 1970,
7, 775.
338. TACHIIRI H., HORI R., HARA K., ISHIDA O., KOTAKE T.
Roentgen diagnosis of lung cancer. Med. J. Osaka Univ.,
1962, 13, 1, 151.
339. TAKAHASHI M., URABE M. A new cell concentration method
for cancer cytology of sputum. Cancer, 1963, 16, 2,
199.
340. TEGTMEIR A. Diagnostik und Klinik der peripheren Karzi-
noms. Z. Tuberk., 1965, 124, 1/2, 90.
341. TEZOK F., BALEI K., GERELIOGLU V. Valeur de l'aspiration
dans le diagnostic des maladies pulmonaires. Rev. Med.
Mogen Orient, 1965, 22, 441.
342. TSUBOI E., IKEDA S., TAJIMA M., SHIMOSATO Y., ISHIKAWA
S. Transbronchial biopsy smears for diagnosis of peri-
pheral pulmonary carcinomas. Cancer (Philad.), 1967,
20, 5, 687.
343. UMIKER W.O. Cytology in bronchogenic carcinoma. Amer. J.
Clin. Path., 1952, 22, 6, 558.
344. UMIKER W.O. False - positive reports in the cytologic
diagnosis of lung cancer. Brit. J. Cancer, 1957, 11,
3, 391.
345. UMIKER W.O. False - negative reports in the cytologic
diagnosis of cancer of the lung. Amer. J. Clin. Path.,
1957, 28, 1, 37.
346. UMIKER W.O. Diagnosis of bronchogenic carcinoma: an eva-
luation of pulmonary cytology, bronchoscopy and sca-
lene lymph node biopsy. Dis. Chest, 1960, 37, 82.
347. UMIKER W.O. The current role of exfoliative cytopatho-
logy in the routine diagnosis of bronchogenic carci-
noma. Dis. Chest, 1961, 40, 2, 154.
348. UMIKER W.O. A new vista in pulmonary cytology: aerosol
induction of sputum. Dis. Chest, 1961, 39, 5, 512.
349. UMIKER W.O., De WEESE M.S., LAWRENCE G.H. Diagnosis of
lung cancer by bronchoscope biopsy, scalene lymph
node biopsy and cytologic smears. Surgery, 1957, 41, 5,
705.

350. UMIKER W.O., FRENCH J. Bronchogenic carcinoma. A second look at cell type. *Cancer*, 1960, 13, 5, 1053.
351. UMIKER W.O., KORST D.R., COLE R.P., MANIKAS S.G. Collection of sputum for cytologic examination; spontaneous vs artificially produced sputum. *New Engl. J. Med.*, 1960, 262, 565.
352. UMIKER W.O., PICKLE L., WAITE B. Fluorescence microscopy in exfoliative cytology; an evaluation of its application to cancer screening. *Brit. J. Cancer*, 1959, 13, 398.
353. UMIKER W.O., SOURENNE R. A simple method for concentrating carcinoma cell in sputum. Use of an aqueous dissolution technique. *Amer. J. Clin. Path.*, 1961, 35, 5, 411.
354. UMIKER W.O., YOUNG E., WALTE B. The use of chymotrypsin for the concentration of sputum in the cytologic diagnosis of lung cancer. *Univ. Mich. med. Bull.*, 1958, 24, 265.
355. VANCE J.W., GOOD C.A., HODGSON C.H., KIRKLIN J.W., GAGE R.P. The solitary circumscribed pulmonary lesion due to bronchogenic carcinoma. *Dis. Chest*, 1959, 36, 231.
356. VICTOR A. The early diagnosis of primary lung cancer. *Dis. Chest.*, 1955, 27, 389.
357. VOEGELI R., KELLERHALS B. Erfahrungen mit der Zytodiagnostik zur Erfassung von Bronchus- und Lungentumoren. *Pract. Oto-Rhino-Laryng.*, 1966, 28, 4, 299.
358. WALSHE. IMT. NO Davies D.F., 1966.
359. WANDALL H.H. A study of neoplastic cells in sputum as a contribution to the diagnosis of primary lung cancer. *Acta Chirurg. Scand. Suppl.*, 1944, 91, 93.
360. WATSON W.L., CROMWELL H., CRAVER L.F., PAPANICOLAOU G.N. Cytology of bronchial secretions. It's role in the diagnosis of cancer. *J. thorac. Surg.*, 1940, 18, 1, 113.
361. WEG J.G., BREWER L.M. Percutaneous needle biopsy of the lung: a valuable diagnostic procedure in diffuse and localized disease. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1967, 96, 1, 150.
362. WEICKSEL P., BRAUN H. Zur Differentialdiagnose solitärer Rundschatten. *Z. Tuberk.*, 1955, 107, 227.
363. WIED G.L., MANGLANO J.I. A comparative study of the Papanicolaou technic and the acridinorange fluorescence method. *Acta cytol.*, 1962, 6, 554.

364. WILLIAMS S. Die Zytodiagnostik des Lungenkrebses. Med. J. Austr., 1961, 48, 233.
365. BOMKE C. Цитологическая диагностика рака легких. Варшава, 1970.
366. WOLFSON R.J. The diagnosis of bronchogenic carcinoma. Ann. otol., rhinol. laryng., 1961, 70, 3, 677.
367. WOLPAW S.E. The diagnosis and management of asymptomatic isolated intrathoracic nodule. Ann. Inter. Med., 1952, 37, 489.
368. WOOLNER L.B., McDONALD J.R. Diagnosis of carcinoma of the lung. JAMA, 1949, 139, 8, 497.
369. WOOLNER L.B., McDONALD J.R. Cytologic diagnosis of bronchogenic carcinoma. Amer. J. Clin. Path., 1949, 19, 765.
370. WOOLNER L.B. a. McDONALD J.R. Cytology of sputum and bronchial secretions: studies on 588 patients with miscellaneous pulmonary lesions. Ann. Inter. Med., 1950, 33, 5, 1164.
371. ZÁČEK V. Cytologické obrazy zánetlivě změněného bronchiálního epitelu. Rozhl. Tuberk., 1967, 27, 6, 410.
372. ZIMMER S. Beitrag der Zytodiagnostik zur Früherfassung des Bronchialkarzinoms. Z. Tuberk., 1964, 122, 1/4, 242.
373. ZIMMER S. Anleitung zur praktischen Zytodiagnostik des Lungenkrebses. Leipzig, 1965.