

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.316-002-091.8

В. В. Афанасьев, Н. В. Яглова, Б. Н. Хубутия, Т. В. Красникова, Е. В. Зорян, В. А. Хрипунков

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МАЛЫХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ СИАЛАДЕНОЗА. ЧАСТЬ I

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития России (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1); ФГБУ НИИ морфологии человека РАМН (117418, г. Москва ул. Цюрупы, д. 3)

Авторы провели комплексное обследование 55 больных с воспалительными и дистрофическими заболеваниями слюнных желез. У 10 пациентов с различными формами сиаладенита провели морфологическое исследование малых слюнных желез (МСЖ). В результате данного исследования в МСЖ выявлены признаки нарушения секреции и микроциркуляции. При прогрессировании процесса отмечались глубокие дегенеративные изменения в СЖ: дистрофия и гибель glanduloцитов и mioэпителиоцитов, нарушение паренхиматозно-стромальных соотношений.

Ключевые слова: биопсия малых слюнных желез, сиаладенит, сиаладеноз, морфология

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF MINOR SALIVARY GLANDS IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF SIALADENOSIS. PART I

Afanasyev V. V., Yaglova N. V., Khubutia B. N., Krasnikova T. V., Zorian E. V., Khripunkov V. A.

The authors conducted a comprehensive survey of 55 patients with inflammatory and dystrophic diseases of salivary glands. Of them in 10 patients with various forms of sialadenitis conducted morphological research of minor salivary glands (ICW). As a result of this research in the ICW revealed signs of violations of the endocrine glands, and microcirculation. With the progression of the process there were deep degenerative changes in the SWs: degeneration and death of glandulocytes and mioepitheliocytes, violation of parenchymal stromal ratios.

Key words: biopsy of minor salivary glands, sialadenitis, sialadenosis, morphology

Известно, что многие заболевания слюнных желез (СЖ) имеют сходную клиническую картину, проявляющуюся увеличением желез и развитием ксеростомии. Для их диагностики в современной клинической практике используется комплекс методов, включающий общие, частные и специальные методы исследования.

К общим методам относятся осмотр, опрос, пальпация, исследование крови и мочи. Для уточнения диагноза применяют частные методы, такие как рентгенография СЖ, сиалометрия, сиалография, цитологическое исследование секрета СЖ и др.

Для установления окончательного диагноза дополнительно применяют специальные методы – ультразвуковую диагностику, сиалосцинтиграфию, биопсию СЖ и др. [1, 4].

Морфологическое исследование (инцизионная биопсия), особенно малых СЖ (МСЖ), является основным при дифференциальной диагностике между различными синдромами, имеющими в своей основе воспалительно-дистрофический характер, диагностике новообразований СЖ, системных заболеваний организма, к нему также прибегают для изучения функционального состояния СЖ [5–7].

В отличие от инцизионной биопсии больших слюнных желез исследование биоптатов МСЖ нижней губы является достаточно простой процедурой [3], позволяющей оценить процессы, происходящие и в больших СЖ, так как в случае воспалительно-дистрофического процесса патоморфологическая картина поражения всех слюнных желез в основном идентична.

В. В. Афанасьев и В. И. Виноградов (1986) исследовали биоптаты МСЖ у больных с разными формами хронического

сиаладенита с целью исключения синдрома (болезни) Шегрена. Авторы показали, что в начальной стадии хронических (паренхиматозного, интерстициального и протокового) сиаладенитов СЖ имела типичное строение с характерной дольчатостью и концевыми отделами. Проведенные исследования позволили выявить определенные морфологические особенности в зависимости от формы сиаладенита: при сиалодохите отмечались более выраженные атрофические изменения концевых отделов. В клинически выраженной и поздней стадиях паренхиматозного и интерстициального сиаладенитов авторы выявили выраженные очаги склероза в виде толстых коллагеновых волокон, лимфоидную инфильтрацию межучной ткани, тенденцию к дилатации просвета протоков всех калибров при сиалодохите. Авторы доказали, что с помощью данного метода невозможно диагностировать раннюю стадию синдрома Шегрена, как ранее считали другие исследователи [2].

В то же время патоморфологические изменения МСЖ у больных с различными формами сиаладенита до настоящего времени еще недостаточно изучены, что послужило основанием для проведения настоящей работы.

Целью исследования явилось изучение морфологической картины МСЖ у больных с различными формами дистрофических заболеваний больных слюнных желез в сравнительном аспекте.

Материалы и методы

Нами обследовано 55 пациентов с дистрофическими и воспалительными заболеваниями СЖ.

С целью дифференциальной диагностики синдрома Шегрена у 10 пациентов в возрасте от 36 до 84 лет (9 женщин и 1 мужчина) с различными формами сиаладенита провели биопсию МСЖ. Биопсийный материал получен с письменного согласия пациентов согласно требованиям этического коми-

тета. У данных пациентов ведущим клиническим признаком являлась ксеростомия, поэтому биопсия МСЖ была необходима для исключения синдрома или болезни Шегрена.

Всем пациентам провели комплексное обследование с использованием общих, частных и специальных методов. На основании полученных результатов синдром или болезнь Шегрена не выявили.

У 5 пациентов диагностировали интерстициальный сиаладеноз, из них у 3 синдром Кюттнера; хронический паренхиматозный сиаладеноз обнаружен у 3 и хронический сиалодохит – у 2 больных.

Биопсию МСЖ проводили в период ремиссии заболевания после консервативной терапии.

Биоптаты фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида («Fluka», Швейцария) в 0,1 М какодилатном буферном растворе; pH 7,3 («Serva», Германия). Подготовленные кусочки фиксировали в течение 1,5 ч в 1% растворе OsO₄ («Fluka», Швейцария). Контрастирование проводили 2,5% спиртовым раствором (70° этиловый спирт) уранила ацетата («Fluka», Швейцария) в течение 12 ч. Обезвоживание кусочков выполняли в этиловых спиртах возрастающей концентрации, смеси этанол–ацетон, ацетоне и смеси ацетона с заливающей смолой. Подготовленные кусочки заливали в смесь смол Эпон-812, Арадит М, в дибутилфталат, додециловый ангидрид янтарной кислоты, 2,4,6-диметиламинометилфенол («Fluka», Швейцария).

Изготовление полутонких срезов производили на ультратоме («LKB», Швеция). После обесмоливания препараты окрашивали азуром II. Препараты изучали на световом микроскопе Leica DM2500 («Leica Microsystems CMS GmbH», Австрия). Микрофотографии делали при ув. 400.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что в биоптатах МСЖ всех больных уменьшилось паренхиматозно-стромальное соотношение в связи с разрастанием соединительной ткани и увеличением количества липоцитов, особенно выраженным у пациентов пожилого и старческого возраста. В то же время мы выявили особенности патоморфологической картины в зависимости от формы сиаладеноза.

При паренхиматозной форме сиаладеноза в стадии клинически выраженных признаков наблюдали деструктивные изменения glanduloцитов. Миоэпителиальные клетки были хорошо развиты и образовывали сеть, окружающую базальные отделы glanduloцитов. В просветах концевых отделов секрет не выявлялся. Также обнаружены нарушения гемодинамики в виде расширения сосудов микроциркуляторного русла, стазов. У некоторых пациентов наблюдали признаки усиления секреции слюны, что проявлялось наличием секрета в выводных протоках. В то же время выделение секрета glanduloцитами концевых отделов желез происходило апокриновым способом, т. е. с разрушением апикальных частей клеток. Одной из причин этого было слабое развитие миоэпителиальных клеток. Нарушения микроциркуляции в МСЖ не выявлены (рис. 1 на вклейке).

У пациентов в клинически выраженной стадии паренхиматозного сиаладеноза участки паренхимы местами были разделены широкими слоями соединительной ткани. Концевые отделы представлены glanduloцитами, содержащими секреторные гранулы. В сероцитах ядра были расположены в центре клеток, в мукоцитах смещены к базальному концу или не визуализировались. Миоэпителиальные клетки хорошо развиты, в некоторых ацинусах гипертрофированы. Просветы концевых отделов широкие, в большинстве случаев заполнены жидким гомогенным или рыхлым содержимым. Междольковые и внутридольковые выводные протоки хорошо развиты, заполнены жидким гомогенным содержимым. В некоторых протоках наблюдалось сращивание небольшого количества эпителиоцитов. Строма представлена соединительной тканью, состоящей из плотно лежащих волокон. Жи-

ровые клетки отсутствовали. Сосудистый компонент стромы выражен слабо. В просветах сосудов присутствовали эритроциты (рис. 2 на вклейке).

У больных с интерстициальным сиаладенозом в клинически выраженной стадии в биоптатах МСЖ выявляли выраженный склероз и липоматоз. Просветы концевых отделов и выводные протоки были заполнены гомогенным содержимым; в паренхиме железы местами наблюдали гибель клеток, миоэпителиоциты имели небольшие уплощенные ядра и короткие отростки (рис. 3 на вклейке).

В некоторых случаях у пациентов с интерстициальным сиаладенозом в клинически выраженной стадии в микропрепаратах МСЖ была хорошо развита паренхима. Концевые отделы желез были расширены и заполнены гетерогенным содержимым. Клинически это выражалось в уменьшении ксеростомии и увеличении количества свободной слюны в период ремиссии заболевания. В биоптате также наблюдались очаги как гибели glanduloцитов, так и их гипертрофия, дистрофические и некротические изменения внутридольковых выводных протоков (рис. 4 на вклейке). Миоэпителиальные клетки были гипертрофированы, охватывали базальные отделы glanduloцитов.

У больных с синдромом Кюттнера в начальной стадии заболевания строение МСЖ практически не отличалось от нормального, при этом в стадии ремиссии жалоб на сниженное слюноотделение не было. В микропрепаратах МСЖ выявлялась паренхима с множественными концевыми отделами слизистых и белковых желез, миоэпителиальные клетки были хорошо развиты. Просветы выводных протоков широкие, с гомогенным содержимым, строма развита слабо. В клинически выраженной стадии синдрома Кюттнера в биоптатах МСЖ выявили гетероморфность строения желез, обусловленную нарушениями секреторной деятельности glanduloцитов, часть концевых отделов состояла из клеток, активно продуцирующих секрет, а часть – из клеток, находящихся в стадии депонирования секрета. Сокращение миоэпителиоцитов не обнаружено, концевые отделы желез были увеличены за счет депонирования секрета, что являлось признаком нарушения эвакуации секрета (рис. 5 на вклейке).

В поздней стадии синдрома Кюттнера морфологическая картина МСЖ характеризовалась обильным развитием междольковой соединительной ткани, застоем крови в сосудах, скудным количеством паренхимы. В некоторых слизистых концевых отделах апикальная часть мукоцитов была разрушена. Это свидетельствовало о том, что данные железистые клетки выделяли слизистый секрет апокриновым и голокриновым способами, благодаря чему к секрету примешивались продукты деструкции клеточных органелл и другие компоненты цитоплазмы. В смешанных (слизисто-белковых) концевых отделах, помимо описанных морфологических изменений в мукоцитах, отмечены морфологические изменения и в сероцитах – наличие многочисленных вакуолей в цитоплазме (рис. 6 на вклейке). Клинически это проявлялось постоянной ксеростомией даже в период ремиссии процесса.

У пациентов с сиалодохитом в биоптатах МСЖ выявлены значительные морфофункциональные изменения выводных протоков, при этом деструктивный процесс прогрессировал со стадией заболевания.

В клинически выраженной стадии в микропрепаратах МСЖ паренхима была хорошо выражена. Glanduloциты и миоэпителиоциты имели неизменную форму. Отмечались морфофункциональные изменения выводных протоков: дистрофия и гибель эпителиоцитов, выводные протоки были кистозно расширены, деформированы (рис. 7 на вклейке). Протоки содержали гомогенный, а иногда гетерогенный секрет с включениями. Также наблюдалось неравномерное заполнение выводных протоков секретом. В строме отмечались дисконформация соединительнотканых волокон, замещение их жировой тканью, увеличение количества фибробластов. В период ремиссии заболевания пациенты отмечали снижение степени ксеростомии, уменьшение вязкости слюны (слюна

более жидкая) и в связи с этим улучшение самочувствия.

В поздней стадии сиалодохита морфологическая картина характеризовалась наличием glandулоцитов обычной формы со светлой цитоплазмой. Во то же время местами отмечали разрушение апикальных концов glandулоцитов, что указывало на апокриновый тип секреции. Наблюдалась также слабая функциональная активность миоэпителиоцитов, их ядра имели округлую форму. Просветы концевых отделов были расширены, заполнены жидким гомогенным секретом, но отмечалась застой секрета в просветах концевых отделов. Эти изменения позволяли сделать вывод, что процессы синтеза секрета превалировали над его выведением из-за недостаточной экструсионной функции миоэпителиальных клеток. Также имелись признаки облитерации междольковых протоков (рис. 8 на вклейке). В строме в соединительной ткани присутствовало значительное количество жировых клеток. Клинически это проявлялось постоянной ксеростомией и отсутствием свободной слюны в полости рта. Как правило, данные жалобы беспокоили пациентов в течение длительного времени (несколько лет).

У больных сиаладенозом в биоптатах МСЖ выявляются морфофункциональные изменения в зависимости от стадии и формы заболевания. В микропрепаратах МСЖ в ранних стадиях нарушения были незначительными, проявлялись изменением формы и размеров миоэпителиоцитов, приводящим к нарушению выделительной функции, при этом процессы синтеза секрета не были нарушены. Объем паренхимы превалировал над объемом стромы, glandулоциты имели нормальное строение.

В случае нарастания клинической симптоматики в биоптатах выявлялись выраженные деструктивные изменения в виде дистрофии и гибели клеток, разрастание соединительной ткани, изменения формы и размеров, облитерация протоков, нарушения микроциркуляции.

В начальной и клинически выраженной стадиях сиаладеноза при ремиссии отмечалось наличие секрета в концевых отделах и усиление экструсионной функции миоэпителиоцитов, что клинически выражалось уменьшением ксеростомии, увеличением количества свободной слюны, т. е. положительной динамикой в период ремиссии. В поздней стадии заболевания в препаратах обнаруживали застой секрета в просветах концевых отделов, что являлось следствием превалирования процессов синтеза секрета над его выведением из концевых отделов, наблюдались признаки облитерации протоков, замещение паренхимы соединительной тканью. Пациенты при этом отмечали сохранение ксеростомии, размеры СЖ оставались прежними, в анамнезе сохранялись частые обострения.

У пациентов с паренхиматозным сиаладенозом отмечалось нарушение микроциркуляции, при этом усиление секреции сопровождалось выделением секрета апокриновым способом, наблюдалась гипертрофия миоэпителиоцитов, выводные протоки были хорошо развиты, с жидким секретом. Клинически пациенты отмечали усиление слюноотделения вне периода обострения, улучшение самочувствия в виде уменьшения размеров СЖ и сухости рта, снижения вязкости слюны, что подтверждалось другими методами (сиалометрия больных СЖ и МСЖ, определение вязкости, биохимический анализ смешанной слюны, УЗИ-диагностика СЖ и др.).

При интерстициальном сиаладенозе паренхима была хорошо выражена, с множеством концевых отделов, заполненных секретом, что клинически проявлялось увеличением свободной слюны, прекращением ксеростомии. При сохранении жалоб на постоянную сухость рта, вязкую слюну, отсутствие свободной слюны в биоптатах выявлены склеротические изменения в строме, в паренхиме железы наблюдалась гибель клеток.

При синдроме Кюттнера в начальной стадии заболевания и при положительной динамике консервативной терапии строение МСЖ не отличалось от здорового. В клинически выраженной стадии нарушалась секреторная активность в виде депонирования секрета и нарушения его эвакуации в связи со слабой деятельностью миоэпителиоцитов. В позд-

ней стадии в биоптатах паренхима железы была представлена скудной, замещалась стромой, отмечено нарушение микроциркуляции в виде застоя крови, выражен апокриновый и голокриновый типы секреции, т. е. нарушалась секреторная деятельность железы. При этом жалобы на ксеростомию, увеличение размеров СЖ, вязкую слюну сохранялись.

При сиалодохите в микропрепаратах отмечались морфофункциональные изменения выводных протоков (деформация, расширение, неравномерное заполнение секретом). В клинически выраженной стадии паренхима была хорошо выражена, glandулоциты и миоэпителиоциты имели неизменную форму. Явно выраженные изменения продуцирования и эвакуации секрета не выявлены, наблюдалась положительная динамика в период ремиссии (улучшилась саливация, слюна стала более жидкая). В поздней стадии сиалодохита в биоптате были выражены деструктивные изменения: разрушение апикальных концов glandулоцитов, слабо развитые миоэпителиоциты, отмечалась застой секрета в просветах концевых отделов. Процессы синтеза секрета превалировали над его выведением из-за недостаточной экструсионной функции миоэпителиальных клеток, облитерации протоков. В связи с выраженными деструктивными изменениями в СЖ жалобы пациентов сохранялись в процессе ремиссии.

Таким образом, клиническая картина и жалобы пациентов с сиаладенозами зависели от степени выраженности патологического процесса не только в больших, но и в малых СЖ.

Выводы

1. Дистрофические заболевания больших слюнных желез приводят к морфофункциональным изменениям в МСЖ, проявляющимся в виде дистрофических изменений glandулоцитов и миоэпителиоцитов, дегенеративных изменений выводных протоков, нарушения выделения секрета glandулоцитами. При прогрессировании процесса в МСЖ происходят более глубокие нарушения, проявляющиеся изменением стромально-паренхиматозных соотношений, гибелью эпителиоцитов как концевых отделов, так и выводных протоков, нарушения микроциркуляции.

2. Одним из характерных проявлений морфофункциональных изменений МСЖ при сиаладенозах является превалирование выделения секрета из glandулоцитов апокриновым способом. При положительной динамике после проведенной терапии морфологически отмечается восстановление секреторной активности glandулоцитов.

3. Выраженность морфофункциональных изменений малых слюнных желез является одним из достоверных прогностических факторов, определяющих вероятность положительного эффекта при консервативном лечении сиаладенозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Афанасьев В. В.* Сиаладенит (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение). Эксперим.-клинич. исслед.: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Москва, 1993. – 371 с.
2. *Афанасьев В. В., Виноградов В. И.* // *Терапевт. арх.* – 1988. – Т. 60, № 4. – С. 38–39.
3. *Симонова М. В.* Болезнь и синдром Шегрена: клиника, диагностика, лечение поражения слюнных желез и полости рта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1982.
4. *Щитский А. В., Афанасьев В. В.* Диагностика хронических заболеваний слюнных желез с помощью дифференциально-диагностического алгоритма // *Практическое руководство.* – Москва, 2001. – С. 160.
5. *Arduino P. G., Carrozzo M., Pentenero M.* et al. // *Minerva Stomatol.* – 2006. – N 55 (5). – P. 249–270.
6. *Daniels T. E.* // *Arthritis Rheum.* – Feb 1984. – 27 (2). – P. 147–156.
7. *Fraioli R. E., Grandis J. R.* Biopsy of Minor Salivary Glands of the Lip. In: Myers EN. *Operative Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2nd ed. Philadelphia, 2008. – Chap 58.

Поступила 02.04.12