

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Э. М. Осипян¹, А. Е. Березина¹, М. В. Галстян¹, И. Г. Оганесян¹, И. А. Василенко²,
Л. Е. Гуревич², А. И. Кекало²

¹Ставропольская государственная медицинская академия

²Научно-клинический центр геронтологии, Москва

В последние десятилетия отмечается увеличение поражений слюнных желез (СЖ) от 3 до 24% в общей структуре патологических процессов челюстно-лицевой области [1, 10, 12, 15]. Спектр заболеваний СЖ достаточно широк: пороки развития, закрытые и открытые механические повреждения, воспалительные процессы, реактивно-дистрофические изменения, слюнно-каменная болезнь, кисты, доброкачественные и злокачественные опухоли. Характерное для большинства из них незаметное начало, периодические обострения, длительное (десятилетиями) течение процесса создают условия для адекватной диагностики и приводят в ряде случаев к диагностическим ошибкам.

В настоящее время в диагностике заболеваний слюнных желез, наряду с опросом больного, осмотром и пальпацией области поражения используют специальные методы: эхографию, термовизиографию, сиалометрию, сцинтиграфию и радионуклидное сканирование, рентгенографию слюнной железы с применением рентгеноконтрастных веществ (сиалографию и пантомосиалографию), компьютерную томографию и др. [2, 5, 6, 7, 9, 11].

Одним из важных диагностических приёмов остается морфологический метод, включающий микроскопическое и гистологическое исследование тканей [4, 8, 13, 14]. Изучение клинико-морфологических особенностей заболеваний СЖ при помощи цитоло-

гического и гистохимического методов позволяет сократить сроки обследования, установить точный диагноз, существенно влияет на выбор метода лечения, планирование характера и объема хирургического вмешательства. Прогресс этого раздела диагностики связан с усовершенствованием метода тонкоигольной пункции, которая в настоящее время в большинстве случаев выполняется под контролем ультразвуковой навигации зоны поражения [3].

Цель настоящего исследования – повышение эффективности предоперационной диагностики заболеваний больших слюнных желез на основе анализа данных морфологических методов исследования и оценки их значимости при дифференцированном применении.

Материал и методы. Объектом исследования служили 57 пациентов с заболеваниями слюнных желез в возрасте от 25 до 64 лет (средний возраст – 39,4±3,5 года): 23 – с обострением хронического сиаладенита; 25 – с плеоморфной аденомой и 9 – с аденолимфомой. Диагноз заболеваний слюнных желез ставился на основании анамнеза, локального статуса, лабораторных и инструментальных исследований с обязательным патоморфологическим подтверждением. Всем больным проводили тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ) узла слюнной железы с последующим цитологическим исследованием.

При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании пунктата материал фиксировали в 10% забуференном формалине, заливали в парафин, готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм. Срезы депарафинировали по стандартной схеме с применением панели моно- и поликлональных антител.

Для демаскировки антигенных детерминант проводили предварительную обработку срезов в микроволновом режиме (MW-processing): срезы погружали в цитратный буфер (pH 6,0) и 2 раза по 5 минут обрабатывали в микроволновой печи при мощности 690 Вт., охлаждали, наносили первичные антитела и инкубировали 1-2 часа при комнатной температуре. Далее на срезы наносили растворы EnVision (anti-mouse и anti-rabbit) фирмы "DAKO". В качестве проявляющей системы использовали раствор диаминобензидина – ДАВ+ фирмы "DAKO", который наносился на срезы на 2-5 минут. Ядра докрашивали в течение 3-5 минут гематоксилином Майера. Использовали соответствующие позитивные и негативные контроли – иммунные и неиммунные сыворотки.

На следующем этапе применяли систему EnVision (фирмы DAKO, Дания) или универсальный авидин-стрептовидиновый комплекс фирмы Novocastra (Великобритания). В качестве систем визуализации использовали DAB+ (3, 3'-диаминобензидин).

Интенсивность ИГХ реакции оценивали визуально под микроскопом. Оценку экспрессии ядерных

Осипян Эльдар Мушегович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии СтГМА, засл. врач РФ, тел.: (8652)724362, (8652)552070; e-mail: osipyran@stgma.ru.

Березина Анна Евгеньевна, соискатель кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии СтГМА, тел.: (8652)724362.

Галстян Михаил Владимирович, соискатель кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии СтГМА, тел.: (8652)724362.

Оганесян Изабелла Григорьевна, соискатель кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии СтГМА, тел.: (8652)724362/

Василенко Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией компьютерной цитоморфометрии, филиал ГОУ ВПО РГМУ Минздравсоцразвития РФ «Научно-клинический центр геронтологии»; e-mail: svia@rambler.ru.

Гуревич Лариса Евсеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории компьютерной цитоморфометрии, филиал ГОУ ВПО РГМУ Росздрава «Научно-клинический центр геронтологии»; e-mail: svia@rambler.ru.

Кекало Анна Игоревна, аспирант филиала ГОУ ВПО РГМУ Минздравсоцразвития РФ «Научно-клинический центр геронтологии»; e-mail: ke83@mail.ru.

маркеров – Ki67 и p63 проводили путем определения соответствующих индексов. Индекс пролиферации Ki67 и индекс p63 вычислялись как среднее от числа меченых ядер на 100 учтенных (при подсчете 500-1000 опухолевых клеток). Подсчет меченых ядер проводили в репрезентативных полях зрения с относительно равномерным распределением опухолевых клеток, сверху вниз и слева направо. Клетки на периферии срезов не учитывались, так как в этих участках чаще всего наблюдается фоновое неспецифическое окрашивание. Учет экспрессии в клетках цитоплазматических маркеров (цитокератинов, муцинов, ЭМА, GAFFP, S-100, муцинов) проводили полуколичественным методом: а) отсутствие экспрессии – 0; б) слабая – «+»; в) умеренно выраженная – «++»; г) интенсивная – «+++».

Результаты и обсуждение. Проблеме заболеваний СЖ и их диагностике посвящены многие работы отечественных и зарубежных авторов. Однако следует признать, что внешняя простота обследования пациентов является обманчивой, особенно на ранних стадиях развития патологического процесса. Дифференциальную диагностику неопухолевых заболеваний, из которых наиболее часто встречающимся является хронический сиаладенит, обычно проводят с опухолевыми поражениями СЖ.

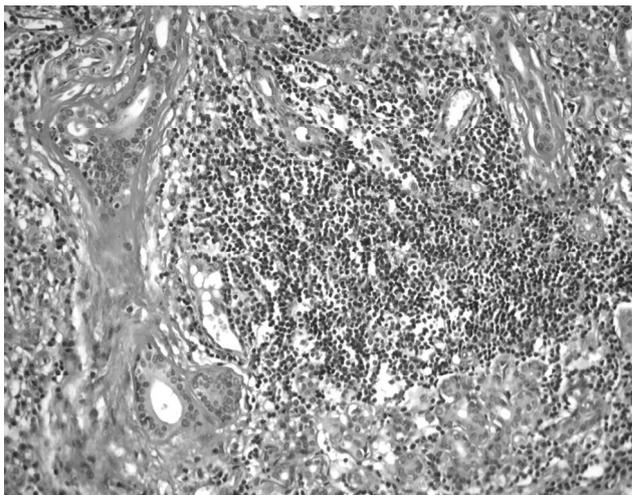
Хронические сиаладениты (СА) представляют собой воспалительные заболевания слюнных желез с недостаточно изученными этиологическими факторами и патогенезом. Развитие воспалительного процесса в слюнных железах определяется преимущественно состоянием иммунной системы, реализацией тонких механизмов взаимодействия клеточного и гуморального иммунитета с очагом острого или хронического воспаления.

При СА основным признаком неопухолевого поражения слюнной железы является наличие нормальной дольчатой архитектоники органа (рис. 1). Гистологически для сиаладенита характерна очаговая и/или диффузная лимфоидная инфильтрация различной степени выраженности, которая сочетается с атрофией ацинарной ткани (стиранием архитектоники) и междольковым фиброзом, дистальной эктазией протоков, вплоть до их обструкции, часто с картиной калькулезного сиаладенита (сиаллитиаза).

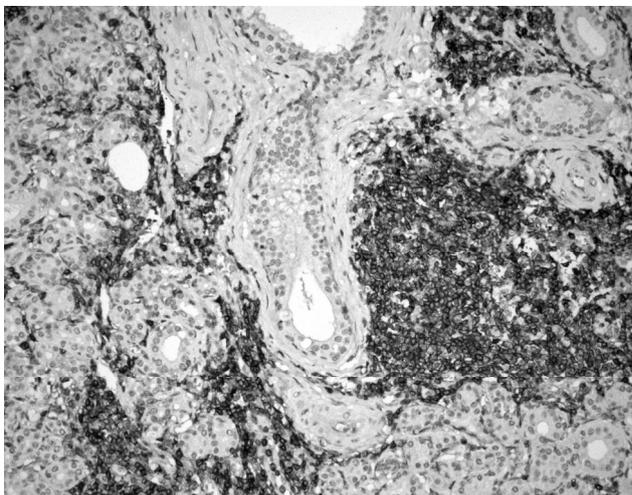
Визуализировать плотность лимфоидного инфильтрата можно с помощью иммуногистохимического метода с использованием антител к общему лейкоцитарному антигену (ОЛА), при этом специфическое коричневое окрашивание позволяет выявить даже небольшие скопления лимфоцитов в ткани железы.

Тотальная лимфоидная инфильтрация слюнных желез, особенно выраженная вокруг протоков (перидуктальная), без выраженной атрофии паренхимы железы свидетельствует об острой фазе заболевания, а формирование лимфоидных фолликулов с центром размножения – в пользу наличия аутоиммунного компонента. При этом лимфоидный инфильтрат в основном состоит из Т-лимфоцитов и плазматических клеток, а в лимфоидных фолликулах присутствуют и В-лимфоциты.

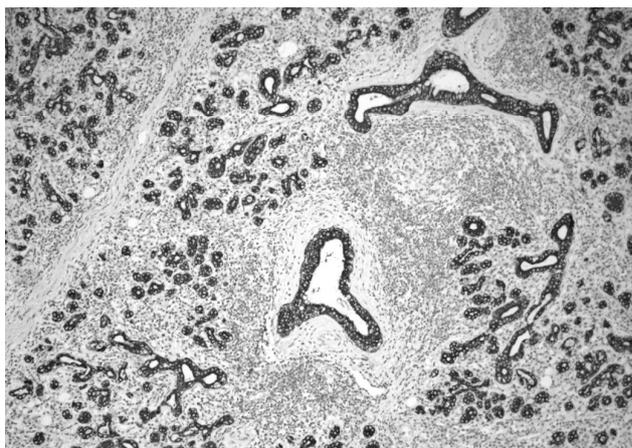
Фокальная форма характеризуется менее выраженной плотностью клеток в лимфоидном инфильтрате и его меньшими размерами (ОЛА 1-2+), практически отсутствует плотный перидуктальный инфильтрат, а паренхима значительно более плотная с большим количеством протоков и хорошо сформированных ацинусов.



А



Б



В

Рис. 1. Хронический сиаладенит. А. Обширный диффузный лимфоидный инфильтрат, локализованный вокруг протоков (перидуктально) в паренхиме и строме железы. Окрашка гематоксилином и эозином. X250. Б. Лимфоидный инфильтрат и отдельные скопления лимфоцитов, экспрессирующие общий лейкоцитарный антиген. X250. В. Иммуногистохимическая реакция с антителами к ЦК7. X125

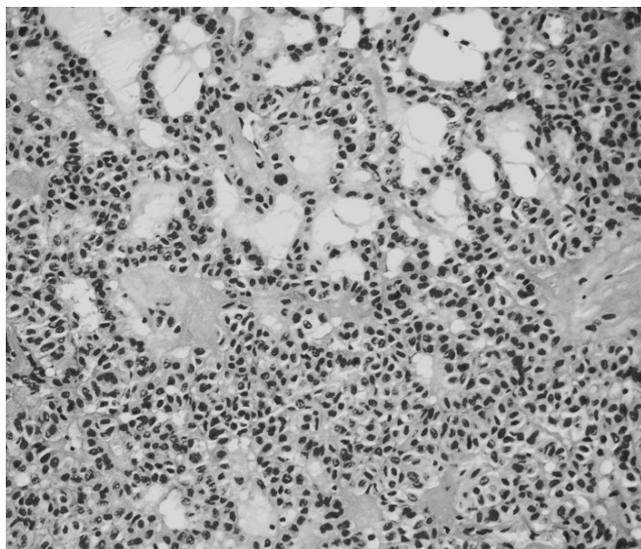
При диффузном типе плотный инфильтрат (ОЛА 2-3+) в виде муфт окружает протоки СЖ и располагается в строме между ацинусами. Расположение протоковых структур и ацинусов в железе неравномерное. Паренхима СЖ в большинстве случаев рыхлая с картиной атрофии долек, что хорошо видно при реакции с антителами к цитокератинам-7 и цитокератинам высоких молекулярных весов.

На долю опухолей СЖ приходится 1–5% от всех онкологических заболеваний. Наиболее часто встречаемой доброкачественной опухолью СЖ является плеоморфная аденома (ПА), которая составляет примерно 65% всех образований СЖ. На протяжении многих лет эти цифры довольно стабильны и не имеют тенденции к снижению.

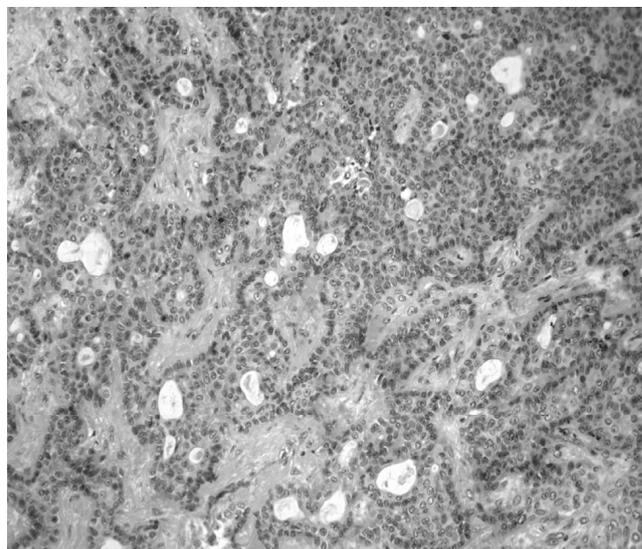
ПА считают сложным по гистоархетиктонике новообразованием, которое характеризуется медленным ростом, скудной симптоматикой, своеобразным морфологическим строением и склонностью к рецидивированию (рис. 2). Отсутствие общепринятой развер-

нутой морфологической классификации плеоморфных аденом, отражающей многообразие и особенности гистологических форм опухоли, в значительной мере затрудняет изучение материала. В то же время, несмотря на многообразие цитологической дифференцировки клеточных форм плеоморфной аденомы, в современном представлении они расцениваются как производные малодифференцированных клеток слюнных протоков и миоэпителиальных клеток, составляющих 75-90% всех клеточных форм опухоли.

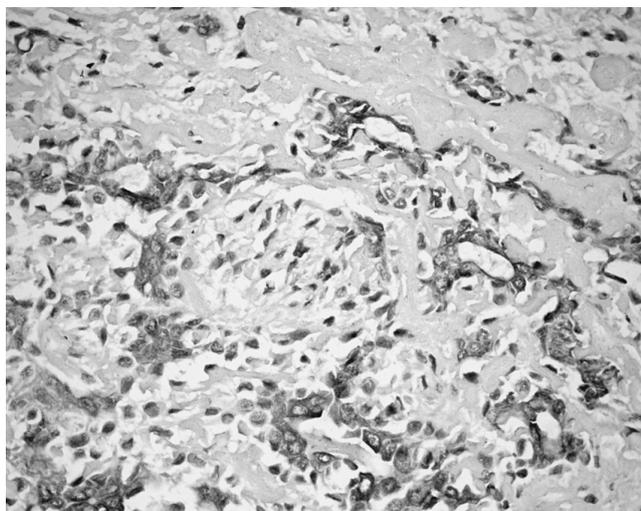
Аденолимфома (опухоль Уртина) в подавляющем большинстве случаев диагностируется у мужчин среднего и пожилого возраста. За редким исключением, эта опухоль развивается в околоушной СЖ. Основной ее локализацией является нижний полюс слюнной железы, что предполагает ее происхождение из паренхиматозных включений в паротидных лимфоузлах. Опухоль состоит из железистых и кистозных структур, иногда с кистозно-папиллярными участками, выстланными характерным эозинофиль-



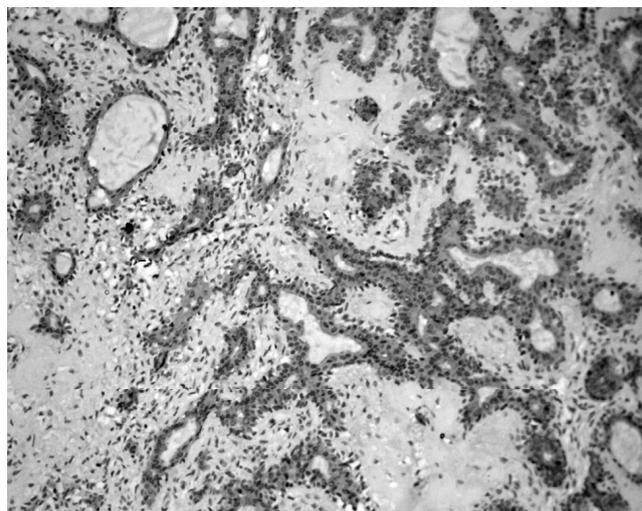
А



Б



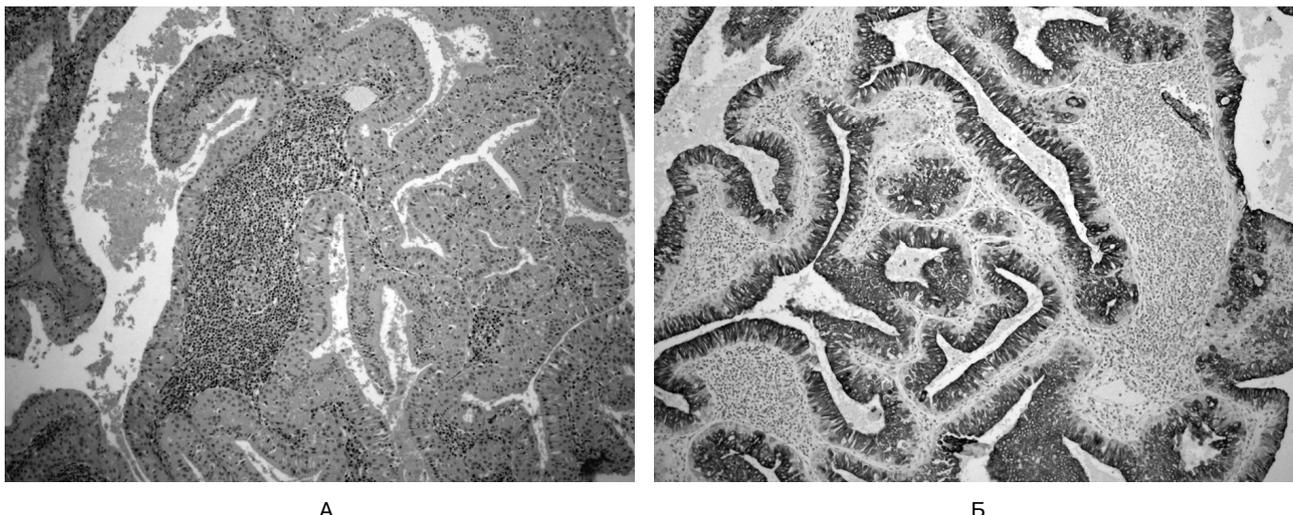
В



Г

Рис. 2. Плеоморфные аденомы различного строения.

А, Б. Окраска гематоксилином и эозином. X250. Иммуногистохимическая реакция с антителами к ЦК7 (В) и 19 (Г). X250



А

Б

Рис. 3. Аденолимфома слюнной железы.

А. Кисты с эпителиальной выстилкой, в строме обильный лимфоидный инфильтрат с наличием центров размножения. Окраска гематоксилином и эозином. X125. Б. Эпителиальные клетки кист экспрессируют цитокератин 19. Иммуногистохимическая реакция с антителами к ЦК19. X250

ным эпителием (рис. 3). Строма содержит варьирующее количество лимфоидной ткани с фолликулами. Эпителий этих опухолей расположен в два слоя: внутренний слой представлен высоким цилиндрическим эпителием с обильной зернистой эозинофильной цитоплазмой. Редко встречаются бокаловидные клетки, секреторные муцин либо группы саленных клеток. Количество лимфоидной ткани варьирует в каждой опухоли. Аденолимфомы с плоскоклеточной метаплазией эпителия похожи на эпидермоидные или лимфоэпителиальные кисты. Иммунофенотип протокового эпителия характеризуется экспрессией цитокератинов 7 и 19.

Приведенные данные демонстрируют, что исследование пунктатов слюнных желез, несомненно, является доступным и информативным методом изучения морфологических изменений при предоперационной дифференциальной диагностике заболеваний СЖ.

Заключение. Диагностика заболеваний СЖ должна быть комплексной с использованием современных неинвазивных и инвазивных методов исследования. Верификация заболеваний СЖ на дооперационном этапе может быть подтверждена во всех случаях цитологическим исследованием пунктата. Только такой подход будет способствовать реализации принципов персонализации при разработке четких показаний для оптимальных вариантов хирургического лечения заболеваний СЖ у конкретного больного.

Литература

1. Агеев, И.С. Анализ больных с новообразованиями околоушных слюнных желез (по материалам Пензенской области) / И.С. Агеев, А.А. Гришаев, С.П. Панюшов, В.Б. Тюмин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2007. – №4. – С. 51-54.
2. Вуйцик, Н.Б. Роль ультразвукового метода в дифференцировке между кистозными и воспалительными изменениями мягких тканей головы и шеи / Н.Б. Вуйцик, А.Ц. Буткевич, Г.И. Кунцевич, А.Б. Земляной // Врач-аспирант. – 2007. – №2. – С. 96-104.
3. Газаль, А.С. Морфологические основы совершенствования пункций околоушной слюнной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Газаль. – Иркутск, 2007. – 25 с.

4. Гельштейн, В.И. Иммуноморфологический анализ опухолей человека с помощью моноклональных антител / В.И. Гельштейн // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т.14, №3. – С. 37-41.
5. Ластовка, А.С. Магнитно-резонансная компьютерная томография в диагностике болезней больших слюнных желез / А.С. Ластовка, Т.Б. Людчик, С.В. Енипель // Современная стоматология. – 2000 – №2. – С. 49-51.
6. Матякин, Е.Г. Диагностика и лечение рецидивов смешанных опухолей околоушной слюнной железы / Е.Г. Матякин, Р.И. Азизян, Г.Г. Матякин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2009. – №4. – С. 37-41.
7. Пачес, А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес. – М.: Медицина, 2000. – 480 с.
8. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина. 3-е издание, дополненное и переработанное / Казань:Титул, 2004. – 456 с.
9. Сперанская, А.А. Компьютерно-томографическая диагностика новообразований глотки, челюстно-лицевой области и гортани / А.А. Сперанская, В.М. Черемисин. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. – 118 с.
9. Ушич, А.Г. Особенности диагностики и лечения объемных образований слюнных желез в зависимости от их вида и локализации / А.Г. Ушич, И.Н. Матрос-Таранец, А.Л. Иващенко [и др.] // Стоматолог (Харьков). – 2008. – Т.124, №9. – С. 40-46.
10. Щипский, А.В. Диагностика хронических заболеваний слюнных желез с помощью дифференциально-диагностического алгоритма / А.В. Щипский, В.В. Афанасьев. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001.-159 с.
11. Gilon, Y. Systemic pathology and the salivary glands / Y. Gilon // Revue Beige de Medecine Dentaire. – 2006. – Vol.61, №3. – P. 154-160.
12. Glas, A. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, in patients with recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland // A. Glas, H. Holema, R. Nap // Cancer. – 2002. – Vol. 94. – P. 2211-2216.
14. Harada, H. Histomorphological investigation regarding to malignant transformation of pleomorphic adenoma of the salivary gland origin // H. Harada // Kurume Med. J. – 2000. – Vol. 47. – P. 307-323.
15. Zarbo, R.J. Salivary Gland Neoplasia: A Review for the Practicing Pathologist / R.J. Zarbo // Mod. Pathology. – 2002- Vol.15 – P. 298-323.

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Э. М. ОСИПЯН, А. Е. БЕРЕЗИНА, М. В. ГАЛСТЯН, И. Г. ОГАНЕСЯН, И. А. ВАСИЛЕНКО, А. Е. ГУРЕВИЧ, А. И. КЕКАЛО

В статье обсуждаются вопросы повышения эффективности предоперационной диагностики заболеваний слюнных желез (СЖ) на основе результатов морфологического исследования. Показано, что иммуногистохимия пунктатов СЖ у пациентов с обострением хронического сиаденита; плеоморфными аденомами и аденолимфомами является доступным и информативным методом предоперационной дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Ключевые слова: хронический сиаденит, плеоморфная аденома, аденолимфома, диагностика, морфологическое исследование, гистохимическое исследование

IMPORTANCE OF CYTOMORPHOLOGICAL STUDIES IN THE DIAGNOSIS OF SALIVARY GLAND DISORDERS

OSIPYAN E. M., BEREZINA A. E., GALSTYAN M. V., OGANESYAN I. G., VASILENKO I. A., GUREVICH L. E., KEKALO A. I.

The article discusses issues of increasing the efficacy of preoperative diagnosis of salivary gland (SG) disorders based on cytomorphological investigation. Here we demonstrate that immunohistochemistry of SG punctates at patients with exacerbation of chronic sialadenitis, pleiomorphic adenomas and adenolymphomas is a feasible and informative diagnostic method used in preoperative differential diagnosis of these disorders.

Key words: chronic sialadenitis, pleiomorphic adenoma, adenolymphoma, diagnosis, morphological studies, immunohistochemistry

© Коллектив авторов, 2011

УДК 615.224.036:616.12-008.331.1:658.68(470.61)

ОСОБЕННОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАНМ. А. Гарумова, К. Г. Цахаева, Б. З. Малаева, С. А. Парфейников, И. Н. Андреева
Пятигорская государственная фармацевтическая академия

В настоящее время сохраняется высокий уровень сердечно-сосудистой патологии как в нашей стране, так и во всем мире. Проводимая при этом профилактика и терапия недостаточно эффективны. Вместе с тем, основываясь на результатах крупных международных клинических исследований, можно рационализировать фармакотерапевтические подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В настоящее время ССЗ играют решающую роль в эволюции общей смертности в России. По данным эпидемиологических исследований, суммарная обра-

щаемость в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) взрослого населения России с болезнями системы кровообращения достигает 21 841,6 на 100 000 жителей. Как минимум 4 млн. человек имеют стабильные формы ишемической болезни сердца, а 1,5 млн. уже перенесли острый инфаркт миокарда [1].

Целью настоящего исследования является анализ состояния профилактики ССЗ в Республике Дагестан с тем, чтобы определить стратегию их лечения.

Материал и методы. Материалом служили аналитические и статистические материалы Республиканского фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) Республики Дагестан, реестры рецептов, выписанных и отпущенных лекарственных средств (ЛС) за 2008-2009 гг. в системе необходимого обеспечения.

Основными методами исследования являлись: аналитический, сравнительный, структурно-логический, системный, а также методы маркетинговых исследований – VEN- и ABC-анализ.

Результаты и обсуждение. Как показал анализ данных министерства здравоохранения Республики Дагестан, показатель средней продолжительности жизни по республике за 2008 г. составил 74,2 г.: у мужчин – 70,2; у женщин – 78,05 (по РФ 67,5:61,4 – у мужчин и 73,9 – у женщин; по ЮФО 69,7:64,2 – у мужчин, 75,2 – у женщин). Несмотря на более благоприятную обстановку со средней продолжительностью жизни в Республике Дагестан, уровень здоровья населения весьма низкий. По данным диспансеризации трудоспособного населения на 2008 год, абсолютно здоровыми являются 16,2% жителей, в амбулаторном лечении нуждаются 65,4%, в стационарном – 4,4%, в том

Гарумова Мадина Алиевна, соискатель кафедры УЭФ ФПО Пятигорской государственной фармацевтической академии; тел.: 89285018030.

Цахаева Камила Гасановна, аспирант кафедры УЭФ ФПО Пятигорской государственной фармацевтической академии; тел.: 89884400043.

Малаева Башарат Зиявудиновна, соискатель кафедры УЭФ ФПО Пятигорской государственной фармацевтической академии; тел.: 89094825914.

Парфейников Сергей Алексеевич, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой УЭФ ФПО Пятигорской государственной фармацевтической академии, заслуженный деятель здравоохранения РФ, тел.: 89624016979, (8793)331469; e-mail: parphein@yandex.ru.

Андреева Ирина Николаевна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры УЭФ ФПО Пятигорской государственной фармацевтической академии, тел. 89054649777; e-mail: sangvina@mail.ru.