



УДК 616-003

**THE IMPORTANCE OF CYTOLOGICAL DIAGNOSIS IN THE
PRACTICAL WORK OF THE MAXILLOFACIAL SURGEON**
**ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЕ
ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОГО ХИРУРГА**

Ulitin I.B. / Улитин И.Б.

*Ph.D. / к.б.н.**FSBEI IN PIMU Ministry of Health of Russia**603005, Nizhny Novgorod, pl. Minin and Pozharsky. d.10 / I**ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России**603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1*

Bovykina G.A. / Бovyкина Г.А.

Ulitina E.P. / Улитина Е.П.,

Kiseleva I.A. / Киселева И.А.,

Oleneva Yu.V. / Оленева Ю.В.

*GBUZ BUT NOKB them. N.A.Semashko,**Nizhny Novgorod, Rodionova St. 190, 603126**ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А.Семашко,**Нижний Новгород, ул.Родионова 190, 603126*

Аннотация. Достаточно широкая распространенность поражений челюстно-лицевой области, разнообразие нозологических форм, трудности в диагностике различных заболеваний обуславливают актуальность рассмотрения цитологического метода, его положительных сторон и недостатков в области применения морфологических исследований, которые необходимо использовать в клинической практике челюстно-лицевых хирургов.

Ключевые слова. Цитологическое исследование, челюстно-лицевая область, диагностика состояний, эксфолиативный материал, пункционный материал, патологический очаг челюстно-лицевой области.

Введение

Тема онконастороженности является актуальной в практике челюстно-лицевых хирургов и других медицинских специалистов, которым для подтверждения предварительного диагноза требуется проведение дополнительных диагностических процедур, в частности взятие материала для цитологических исследований, которые во многих случаях не уступают по своей достоверности гистологическим, а кроме того значительно уменьшают сроки и травматичность обследования пациентов.

Цитологический метод исследования как первоначальный морфологический метод начал применяться в практике еще с 50-х годов прошлого века, но по литературным данным, в отечественной и зарубежной печати не издавались атласы или монографии, специально посвященные цитологической диагностике челюстно-лицевой области кроме известного нам «Атласа по цитологической диагностике слюнных желез» под редакцией профессора Н.А.Шапиро, 2011 год. Нередко цитологический и гистологический методы успешно дополняют друг друга, и цитологическая диагностика приобретает все большее значение. Преимуществом цитологического метода диагностики является также возможность исследования жидких и полужидких



субстратов, что при гистологическом методе затруднено.

В нашей работе мы стремились к достаточно полному охвату главных вопросов, связанных с цитологической диагностикой челюстно-лицевой области. Постарались определить цитологическую картину для разных патологических процессов, встречающихся при диагностике заболеваний у пациентов на приеме у челюстно-лицевого хирурга (на базе областной больницы). Диапазон цитологической диагностики при этом широк – исследования проводятся при большом спектре заболеваний – от воспалительных до опухолевых. В одних случаях цитологическое исследование имеет решающее значение, сразу определяется диагноз, а в других является основным компонентом общего обследования больного, может иметь важное значение для констатации эффективности лучевого лечения опухоли и для выявления ее рецидива.

Кроме того, надо отметить, что опухоли и опухолеподобные образования челюстных костей составляют примерно 3% всех новообразований человека. Это чрезвычайно редкий вид патологии, особенно вне специализированных учреждений. Отличаясь большим разнообразием, скелетогенные, мягкотканые, одонтогенные, эпителиальные (первичные и вторичные), гемопозитические опухоли и опухолеподобные образования имеют сходную клиническую картину, что затрудняет их дифференциальную диагностику. В данных ситуациях незаменима цитологическая диагностика патологических очагов, определяющая направление диагностического поиска.

1. Материалы и методы исследования

Исследовано 930 стекол от 310 больных, возраст от 20 до 80 лет, мужчины 60%, женщины 40%, которым выполнена диагностическая пункция методом тонкоигольной аспирационной биопсии и исследовано 64 стекла от 32 больных эксфолиативного материала (мазки, соскобы и отпечатки).

Пункционная цитология – один из важных методов дооперационной диагностики опухолей.

Материал для цитологического исследования получают с помощью прокола – пункции, от слова *punctura*, тонкой или толстой иглой органа или полости органа. Целенаправленную пункцию проводят под контролем УЗИ, Rg, КТ, МРТ, что обеспечивает получение клеточного материала практически из всех тканей организма.

Различают:

I. Аспирационную пункцию тонкой иглой – АПТИ:

- 1) Высокорезультативный метод диагностики
- 2) Отмечается меньшей травматичностью
- 3) Возможностью проведения в амбулаторных условиях
- 4) Экономичностью

II. Пункцию толстой иглой для гистологического исследования с получением кусочка ткани для гистологии.

Эксфолиативный способ – это самопроизвольное слущивание или принудительное инструментальное соскабливание клеток с поверхности исследуемой ткани – от латинского *ex* – наружу, *folium, leaf* - лист, потеря.,



также слушивание поверхностно расположенных клеток.

Исследуемые объекты:

- 1) Отделяемое различных органов.
- 2) Клетки, отторгающиеся с поверхности патологического очага (с язв)
- 3) Интраоперационный соскоб, или отпечаток ткани из патологического очага во время операции.

Соскоб – берут осторожно скальпелем или шпателем с легко доступных поверхностей очагов поражения.

Отпечатки готовят, прижимая предметные стекла к патологической поверхности.

После взятия материала, высушенные цитологические препараты (в быту их часто называют просто «стеклами») укладываются в прочные контейнеры и направляются в специализированную цитологическую лабораторию, проводящую исследования.

В лаборатории цитологические препараты окрашиваются специальными красителями по методу Романовского-Гимза или по Паппенгейму, фиксация Майн-Грюнвальд, после чего проводится исследование клеточного состава под микроскопом (традиционная цитология - ТЦ).

Изучение цитологических препаратов проводилось на микроскопах МИКМЕД-6.

Микроскоп предназначен для клинической лабораторной диагностики и морфологии при исследовании объектов в проходящем свете с освещением по методу светлого поля. Видимое увеличение микроскопа от 10 до 1000. Оптимальным способом является двукратное исследование каждого стекла — просмотр по горизонтали и по вертикали (рис.1)



Рис.1 Двукратное исследование стекла с цитологическим материалом

Изучение клеток проводится врачом, имеющим специальную подготовку по цитологии. Этот врач должен свободно разбираться в строении тканей челюстно-лицевой области при различных ее заболеваниях. По отдельным клеткам врач-цитолог ставит диагноз, на основании которого будет потом планироваться все последующее лечение пациента. Примерно в 92-94% случаев врач-цитолог способен сформулировать четкий цитологический диагноз в соответствии с принятой в настоящее время классификацией диагнозов. В 6-8% случаев, полученных при биопсии, клеток оказывается недостаточно для того, чтобы врач-цитолог мог принять какое-либо определенное решение. Это может быть связано, например, с плотностью выявленного узла и затрудненным поступлением клеток в иглу при биопсии. Другой причиной невозможности принятия решения может быть излишнее количество клеток крови в мазке. Бывают случаи, когда клеточный состав в цитологическом препарате содержит в себе слишком разнородные клетки, и врачу становится весьма затруднительно



определить, какой тип клеток является преобладающим в материале. Во всех вышеперечисленных ситуациях врач пишет заключение «Материал неинформативен» и рекомендует пациенту проведение повторной биопсии. Неудачные пунктаты в нашей работе составляют 20%. У всех больных, которым поставлен цитологический диагноз, он (диагноз) верифицирован гистологическим исследованием биопсийного или операционного материала.

Перечень патологий

Воспалительные (острые и хронические) процессы.

Воспаление – сложная, комплексная защитно-приспособительная реакция организма на повреждение тканей различными патогенными раздражителями – как внешними, экзогенными – инфекция, травма, ожог, гипоксия и др., так и внутренними, эндогенными – кровоизлияния, очаг некроза, продукты распада опухоли и др.

Воспаление складывается из последовательно развивающихся фаз:

- 1) Альтерация – повреждение ткани, пусковой механизм воспаления, изменение структуры клетки, нарушение их жизнедеятельности.
- 2) Экссудация – образование экссудата и воспалительного клеточного пролиферата из составных частей плазмы крови, мигрирующих клеток крови, фагоцитов.
- 3) Пролиферация – усиленное размножение клеток. В этот период формируется клеточный состав воспалительного инфильтрата.
- 4) Гранулематозное воспаление— характеризуется образованием гранул (узелков), возникающих в результате пролиферации и трансформации, способных к фагоцитозу клеток. Образование гранулемы происходит в три стадии:
 - накопление в очаге повреждения ткани юных моноцитарных фагоцитов;
 - созревание этих клеток в макрофаги и агрегация с образованием зрелой гранулемы;
 - дальнейшее созревание моноцитарных фагоцитов и макрофагов в эпителиоидные клетки и агрегация их с образованием эпителиоидной гранулемы. При этом происходит слияние эпителиоидных клеток (или макрофагов), что ведет к образованию гигантских клеток инородных тел, которые, при определенных условиях, могут превращаться в гигантские клетки Пирогова-Лангханса: диагностика туберкулеза.

Гранулемы встречаются при острых и некоторых хронических инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Они характерны для инфекционных заболеваний, в основе которых лежит специфическое воспаление (туберкулез, сифилис и др.)

- 5) Продуктивное воспаление с образованием полипов и остроконечных кондилом наблюдается на слизистых оболочках и в граничащем с ними плоском эпителии. Разрастание железистого эпителия и стромы слизистой оболочки приводит к образованию множества мелких сосочков или более крупных образований, называемых полипами. Такие полипозные разрастания наблюдаются при длительном воспалении



слизистой оболочки.

Цитологические картины:

- ✓ Острое воспаление - преобладают нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы. Острое воспаление может продолжаться от нескольких часов до нескольких суток.
- ✓ Хроническое воспаление - преобладают лимфоидные элементы, макрофаги и клетки плазматического ряда, гистиоциты. Острое воспаление переходит в хроническое в том случае, когда не удается устранить повреждающий агент.
- ✓ Продуктивное воспаление (пролиферативное воспаление) - образуются очаговые и диффузные инфильтраты.

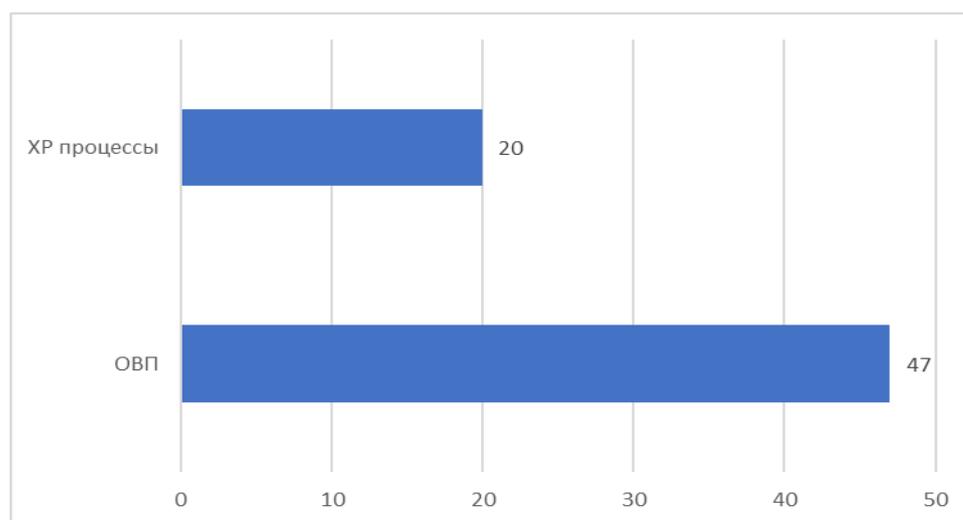


Рис.2 Распределение по цитологическим картинам материала исследования

Диагностировано 47 острых воспалительных процессов, 20 хронических и продуктивных, разной локализации очагов поражения челюстно-лицевой области. (рис.2)

Опухоли полости рта.

Встречаются опухоли различного строения, согласно гистологической классификации – папилломы, гемангиомы, фибромы, липомы и ряд других доброкачественных опухолей, которые диагностируются клинически, в основном с послеоперационной гистологической диагностикой. Важна для цитологической дооперационной диагностики полости рта наиболее частая злокачественная опухоль – плоскоклеточный рак. Различают ороговевающую и неороговевающую формы рака. При обеих формах опухоль состоит из беспорядочно расположенных комплексов атипичных клеток плоского эпителия с инвазивным ростом в глубжележащие слои ткани. Степень клеточной атипичности может быть различной и характеризуется изменением размера, формы клеток и их ядер, изменением ядерно-цитоплазматического соотношения.

1-ый вид: *Ороговевающая форма* (высокодифференцированная) плоскоклеточного рака имеет наиболее доброкачественное течение, растет медленно, постепенно распространяется вглубь тканей. При этом виде рака



кератинизация, т.е. ороговение хорошо выражены – в цитологических препаратах отмечается резкий клеточный полиморфизм: клетки округлой, вытянутой, полигональной формы, а также мелкие, средние, крупные. Выражен полиморфизм ядер с гиперхромией, неравномерным распределением крупноглыбчатого хроматина. Цитоплазма ярко базофильная.

2-ой вид: *Неороговевающая форма* - это более злокачественный по клинической картине рак, с быстрым разрастанием в глубокие слои. При данном типе рака признаки кератинизации отсутствуют. Резко выражен атипизм клеток. Клетки имеют гиперхромные или распадающиеся ядра. Критериями цитологического диагноза является преобладание крупных округлых и полигональных клеток с большими, центрально расположенными ядрами, увеличенными ядрышками, узким ободком цитоплазмы. Клетки образуют комплексы.

Развитию рака часто предшествует лейкоплакия (гиперкератоз, роговая дистрофия), хронические воспалительные процессы, связанные с курением, наличием кариозных зубов, жеванием раздражающих веществ.

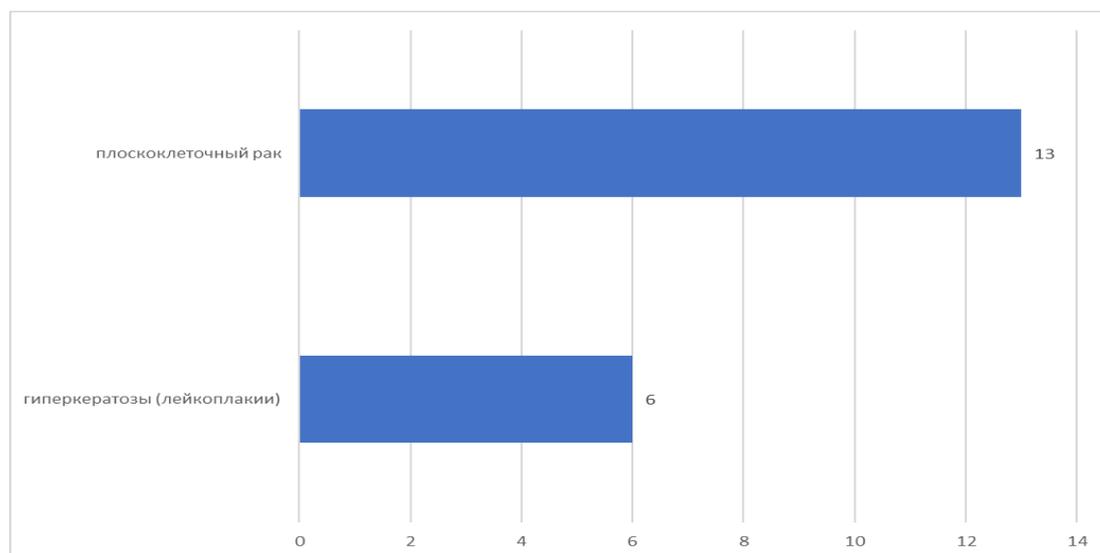


Рис.3 Опухоли полости рта

Диагностировано 6 гиперкератозов (лейкоплакии), 13 плоскоклеточного рака. (рис.3)

Доброкачественные образования и опухоли челюстных костей.

Эпулид – опухолеподобное разрастание на деснах, чаще в области фронтальных зубов. Различают несколько видов: фиброзный, ангиоматозный, гигантоклеточный. Гигантоклеточная форма эпулида относится к разряду опухоли. Синоним – остеокластома. Это доброкачественная местно-агрессивная опухоль из одноядерных клеток и многоядерных типа остеокластов. В цитологических препаратах многоядерный компонент имеет основное диагностическое значение, цитологический диагноз ставится на основе гигантских клеток типа остеокластов. Остеокласты имеют различные размеры, содержат от 2-6 до 20-60 ядер. Цитоплазма обильная, окрашена в сиренево-розовые тона. Озлокачествление ГКО в 1% случаев.

Диагнозов ГКО - 3.



Одонтогенные опухоли – амелобластома. Развивается из остатков парадентарных зачатков эмалевого органа. Различают солидные и кистозные формы опухолей. Этот вид образования можно диагностировать цитологически, материал представлен плоским эпителием без атипии или кистозным содержимым.

5 диагнозов амелобластома.

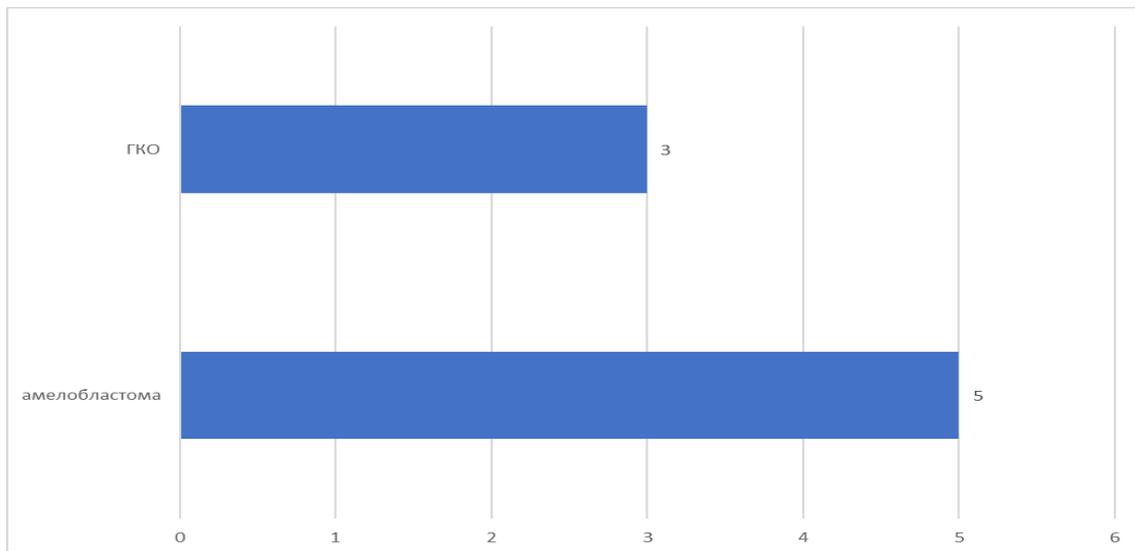


Рис. 4 Доброкачественные образования и опухоли челюстных костей

Кисты.

Атерома – ретенционная киста сальной железы. Цитологически – в препарате безъядерные чешуйки плоского эпителия покрывают все поля зрения, могут быть плоскоэпителиальные клетки без атипии.

При атероме с воспалением – масса нейтрофильных лейкоцитов на фоне обилия чешуек плоского эпителия.

Диагностировано 35 атером.

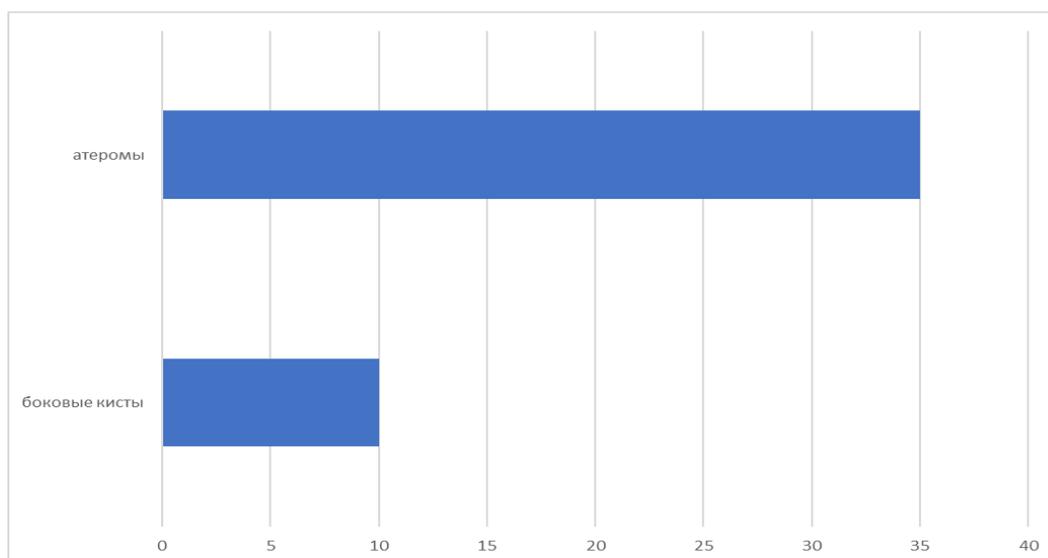


Рис. 5 Выявленные кисты в материале исследования

Кисты из эктопированной эпителиальной ткани (боковая киста, эпидермоидные врожденные кисты). В цитологических препаратах



преобладают массы поверхностного плоского эпителия. Часть клеток представлена чешуйками плоского эпителия. Также могут определяться кристаллы холестерина, детрит.

10 боковых кист.

Опухоли слюнных желез.

По гистологической классификации ВОЗ 2005 года – 40 категорий опухолей слюнных желез, но цитологически можно достоверно диагностировать 3 типа доброкачественных опухолей (плеоморфная аденома, мономорфноклеточная аденома и опухоль Уортина).

Смешанная опухоль, или плеоморфная аденома – это наиболее распространенная опухоль околоушной слюнной железы, однако может встречаться в других, более мелких слюнных железах, расположенных в любом отделе слизистой оболочки полости рта, но в основном в области неба. Цитологическое исследование является основным методом диагностики. Термин «смешанная опухоль» отражает сложность и необычность строения этого новообразования, которое состоит из эпителиального и неэпителиального компонентов. Специфическим для смешанной опухоли является обнаружение в препаратах аморфного межклеточного вещества, окрашивающегося в розовые тона различной интенсивности, располагающегося между клетками и в виде бесформенных масс.

Злокачественных опухолей слюнной железы по гистологической классификации ВОЗ 2005 можно цитологически диагностировать, указав точно на принадлежность к злокачественной опухоли и по возможности дифференцировать гистологическую принадлежность (аденокистозный рак, аденокарцинома, светлоклеточный рак, мукоэпидермоидный рак).

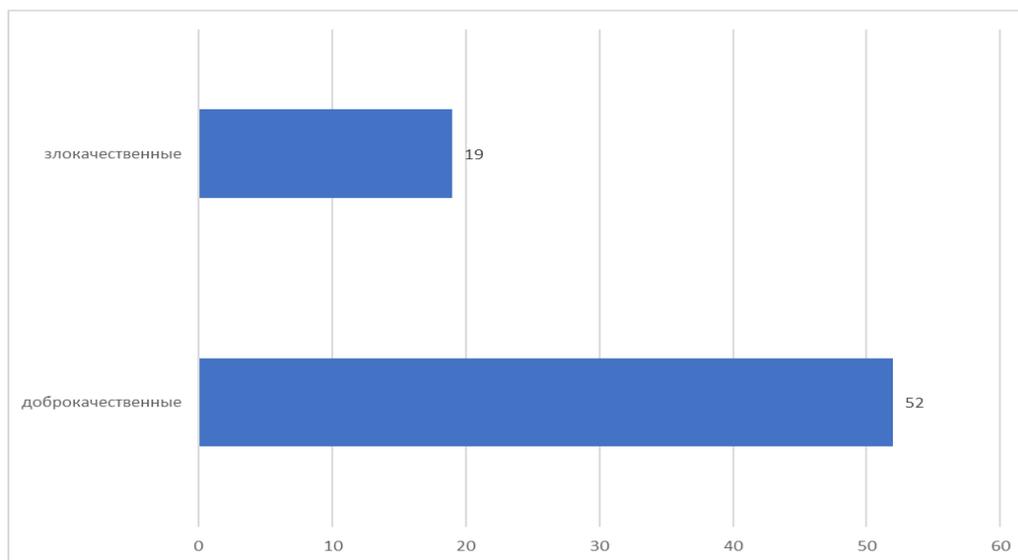


Рис.6 Распределение опухолей по видам в исследуемом материале

Рак слюнной железы – из эпителиальной ткани слюнной железы. Диагноз ставят на основании анамнеза, клинической картины, других исследований и на основании пункционной биопсии. В цитограммах клетки эпителия с полиморфизмом и гиперхромией образуют железистые и шаровидные структуры, с грубопетлистым хроматином в ядрах, с наличием оксифильной



межклеточной субстанции. Цитологический диагноз формулируют, используя гистологические термины, в соответствии с современной классификацией, с учетом возможностей и пределов метода.

Слюнные железы легко доступны для ТАБ, поэтому они являются оптимальным объектом для цитологического исследования. Большое количество доброкачественных и злокачественных опухолей, которые возникают в железах, а также отсутствие онкомаркеров делает основной задачей ТАБ слюнных желез – провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных опухолей слюнных желез.

Диагностировано доброкачественных опухолей слюнных желез – 52.

Злокачественных опухолей – 19. (рис.6)

Опухолевидные образования мягких тканей и увеличенные лимфоузлы подчелюстной области и шеи, с неясным клиническим диагнозом.

Данные образования пунктируют с целью дифференциальной диагностики реактивных, воспалительных и опухолевых заболеваний.

Реактивные гиперплазии лимфоидной ткани могут быть вирусной этиологии, на фоне приема лекарственных препаратов, вакцинации. Цитологическая картина при этом представлена лимфоидными элементами разной степени зрелости, могут быть иммунобласты, макрофаги, содержащие частицы фагоцитоза. При бактериальных (инфекционных) лимфаденитах в цитологических препаратах большое число нейтрофильных лейкоцитов, детрит, макрофаги с включениями.

Диагностировано 22 реактивных гиперплазий лимфоидной ткани и 4 лимфаденита.

При подозрении на опухолевый процесс ТАБ лимфоузла проводят с целью дифференциальной диагностики опухолевого процесса – определение вида лимфомы (по классификации лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы) или метастаза. Для лимфопролиферативного процесса при подозрении на лимфому характерна монотонная цитологическая картина, с преобладанием клеточного субстрата в зависимости от вида лимфомы – лимфоцитарная, пролимфоцитарная, лимфобластная, иммунобластная, анапластическая. Кроме того, в препаратах определяются митозы, полиморфизм ядер, клазматоз цитоплазмы. В свете современных технологий вид лимфомы, согласно гистологической классификации ВОЗ, ставится на основании ИГХ. Для диагностики лимфомы Ходжкина в цитологических препаратах важным диагностическим критерием является нахождение в пунктате крупных одноклеточных клеток с увеличенными нуклеолами – клеток Ходжкина, а также наличие крупных многоядерных клеток Березовского-Штернберга на фоне «пестрого» клеточного состава лимфоузла.

Диагностировано 3 лимфомы Ходжкина и 8 лимфопролиферативных процессов.

1 - % соответствия клинического и цитологического диагнозов – 51%

2 - % установления цитологического диагноза вразрез с клиническим – 16%

3 - % направления диагностического поиска по результатам цитологии – 13%



4 - % неинформативных препаратов – 20%.

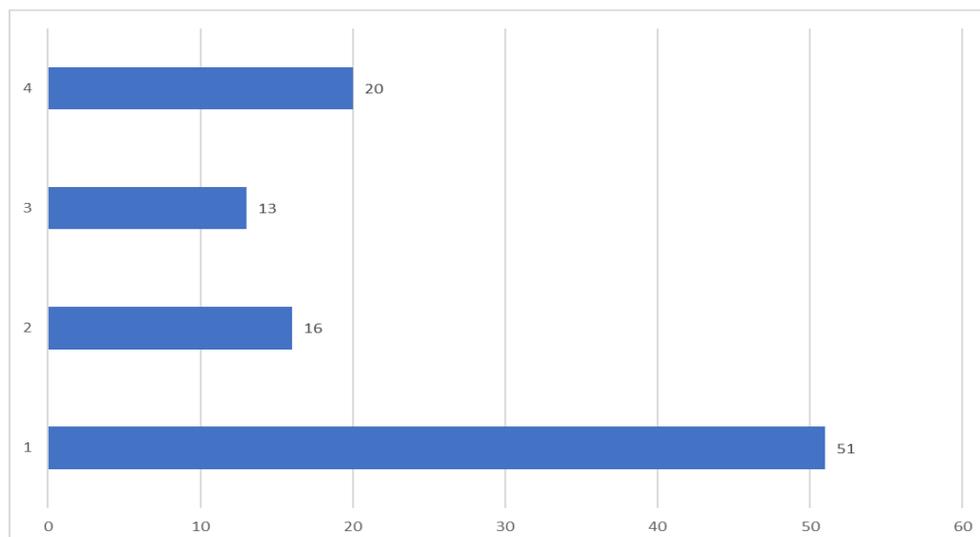


Рис.7 Распределение исследуемого материала (в%) по группам

2. Выводы исследования

- ✓ Проведенные сопоставления результатов показали, что основная проблема диагностики материала челюстно-лицевой области – это определение тканевой принадлежности и морфологического варианта опухоли.
- ✓ Цитологический анализ как эксфолиативного, так и пункционного материала, оказывает существенную помощь в дифференциальной диагностике различных процессов в практической работе челюстно-лицевого хирурга, так как примерно втрое уменьшает вероятность ошибки дооперационного диагноза.
- ✓ Цитологическое исследование патологического очага в практике ЧЛХ может помочь получить дополнительную информацию, скорректировать полученные клиничко-инструментальные данные или даже уточнить диагноз, определив гистологический вариант поражения.
- ✓ Тесное сотрудничество между клиницистом и цитологом дает хорошие результаты. Это взаимопонимание основывается на интерпретации сложных для диагностики случаев, когда для первичной диагностики опухолей используем ключевые цитологические признаки, большинство из которых являются общими для целого ряда опухолей.

Литература:

1. Воробьев С.Л. «К вопросу о развитии современной цитологии», «Новости клинической цитологии России», том 20 (№ 1-2), 2016 год.
2. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, №3. – приложение 1.
3. Злокачественные новообразования в России в 1999 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского.- М., 2000.
4. Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник (Под редакцией: академика РАМН, д.м.н., проф. В.И. Покровского;



д.б.н., проф. М.Г. Твороговой; к.м.н. Г.А. Шипулина), - М., Издательство БИНОМ., 2013.

5. Назарова И.В., Родионова О.М., Волков М.В., Богатырев В.Н. Первый опыт использования аппарата EPREP для жидкостной цитологии в России. Нов. клин. цитол. России., - 2012.

6. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. – С-Петербург: НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ. 2011.

7. Синельников И.А. «Классификация, применяемая в медицинском центре «Сорока»», (гор.Беер-Шэва, Израиль), «Modern cytopatology», Kum R., Silverman A., - 2003.

8. Урманчеева А.Ф., Мерабишвили В.М., и др. Эпидемиология и диагностика рака шейки матки // Акуш. и гин. - 2001. - Т. XLX. - Вып. 1. - С. 80-86.

9. Хмельницкая Н.М., Орлинская Н.Ю. Комплексная клинико-морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы – СПб-Нижний Новгород: ООО «Ремедиум Приволжье», - 2014. – 180 с.

10. Шабалова И.П., Касоян К.Т., Савостикова М.В. Жидкостная цитология в клинической практике (лекция). Клин. лаб. диагностика. - М., - 2011.

11. Шапиро Н.А. Атлас «Принципы цитологической диагностики злокачественных опухолей» - М., - 2008.

12. Шапиро Н.А., Батороев Ю.К., Дворниченко В.В. Атлас «Цитологическая диагностика заболеваний слюнных желез», - Москва-Иркутск, - 2011.

13. Cervical cancer screening on a national level // Cancer prevention and early detection facts and figures. - 2002. -ACS. - P.25.

© к.б.н. Улитин И.Б., Бовыкина Г.А., Улитина Е.П.,
Киселева И.А., Оленева Ю.В.