

На правах рукописи

Арутюнян Борис Арменович

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ С
ПОМОЩЬЮ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СИАЛОГРАФИИ**

14.01.14 – «Стоматология» (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ ДПО «ЦГМА»)

Научный руководитель:

Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук,
профессор

Козлова Марина Владленовна

Научный консультант:

Заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН,

доктор медицинских наук, профессор **Васильев Александр Юрьевич**

Официальные оппоненты:

Сипкин Александр Михайлович – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области, отделение челюстно-лицевой хирургии, руководитель отделения, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии факультета усовершенствования врачей, заведующий кафедры

Надточий Андрей Геннадиевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лучевой диагностики, заведующий отделом

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2)

Защита состоится «17» ноября 2020 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.03, созданного на базе ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России по адресу: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

Почтовый адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10 а) и на сайте <https://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан «____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 208.041.03,
доктор медицинских наук, профессор

Гиюева Юлия Александровна

Актуальность темы и степень ее разработанности

Заболевания больших слюнных желез (БСЖ) широко представлены среди стоматологической патологии, частота их встречаемости достигает 24%. К основным неопухолевым болезням БСЖ относят слюннокаменную болезнь (36%), хронический сиаладенит (26%), сиаладеноз (18%), синдром Шегрена (0,1 – 3,3%) (Васильев В.И., 2008; Афанасьев В.В. и соавт. 2012).

Патологические процессы, протекающие в БСЖ, сопровождаются изменениями как железистой ткани (интерстициальная или лимфоплазмоцитарная инфильтрация) так и протоковой системы в виде стриктур, сиалозктазий с нарушением оттока слюны (Ugga L., и соавт. 2017; Guilherme T.C. и соавт. 2017).

Золотым стандартом визуализации внутриорганной архитектоники БСЖ является сиалография и ее модификации (Obaid H. и соавт. 2006). Однако ее применение часто является не возможным у пациентов с аллергией на йод, при патологии щитовидной железы, обструкции протоков, а также при сиаладенитах в период обострения (Koch M., Iro H., 2017). Следует учитывать и наличие лучевой нагрузки (Hugill J. и соавт. 2008; Drage и соавт. 2009; Обиня Н.П., 2012).

Приоритет в алгоритме обследования заболеваний БСЖ отводится сонографии, которая позволяет оценить состояние железистой ткани. В то же время выявить анатомические особенности всей протоковой системы железы не представляется возможным (Gritzmann N. и соавт. 2003; Patel R.R, и соавт. 2004; Мирзакулова У.Р. и соавт. 2015; Ugga L. и соавт. 2017).

В качестве не инвазивного метода для определения структурных изменений БСЖ перспективно применение магнитно-резонансной томографии (МРТ). Она не несет лучевой нагрузки и позволяет выполнять исследования в период обострения сиаладенита (Astreinidou E.И соавт. 2007; Yan-De Ren и соавт. 2015). Исследования в настоящее время не многочисленны. Данный способ диагностики в своем исследовании заболеваний БСЖ использовали А.С. Манвелян и соавт. (2006). Они выполняли МРТ, на аппаратах с мощностью 1.0 и 1.5 Тесла, оценивали, структуру слюнных желез, их расположение, форму, но без визуализации протоковой системы и паренхимы единым целым.

В настоящее время в зарубежной литературе описаны единичные примеры использования магнитно-резонансной сиалографии (МР-сиалографии). Метод основан на принципе магнитно-резонансной гидрографии, с контрастированием протоковой системы собственным слюнным секретом (Yan-De Ren и соавт. 2015, Jeong-Seok Choi и соавт. 2015, A. Shahin и соавт. 2017, Simin Liu и соавт. 2019).

В Российской Федерации, на сегодняшний день нет данных об использовании МР-сиалографии. В доступных иностранных публикациях отсутствует четкое описание методики ее выполнения, не существует данных о возможностях указанного метода в диагностике всех форм хронических сиаладенитов.

Таким образом, совершенствование данной методики и ее внедрение в алгоритм диагностики заболеваний БСЖ является актуальным.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения неопухолевых заболеваний больших слюнных желез путем совершенствования их диагностики с помощью магнитно-резонансной сиалографии.

Задачи исследования

1. Разработать и внедрить в практику методику магнитно-резонансной сиалографии у пациентов с неопухолевыми заболеваниями больших слюнных желез;
2. Уточнить и дополнить магнитно-резонансную семиотику у пациентов при хроническом паренхиматозном и интерстициальном паротите, сиалодохите, а также при синдроме Шегрена;
3. Оценить чувствительность, точность и специфичность магнитно-резонансной сиалографии при исследовании неопухолевых заболеваний слюнных желез;
4. Выявить взаимосвязь визуализации протоковой системы и паренхимы околоушных слюнных желез с помощью магнитно-резонансной сиалографии и степень функциональной активности больших слюнных желез у пациентов с различными формами хронического паротита;
5. Сопоставить данные сиалографии, МР-сиалографии и биопсии малых слюнных желез у пациентов с синдромом Шегрена;

6. Проанализировать эффективность лечения заболеваний слюнных желез при помощи сиалометрии, МР-сиалогграфии.

Научная новизна исследования

- Впервые в Российской Федерации разработана технология проведения магнитно-резонансной сиалогграфии основанная на контрастировании протоковой системы естественным секретом слюнной железы, которая достигается с помощью obturации устья протока пластмассовым зондом и стимуляции слюноотделения 2% раствором аскорбиновой кислоты.
- Впервые описано состояние паренхимы и протоков больших слюнных желез с учетом естественного контрастирования на МР-сиалограмме у пациентов при хроническом паренхиматозном и интерстициальном сиаладените, сиалодохите и синдроме Шегрена.
- Впервые проведена сравнительная характеристика рентгенологической сиалогграфии с МР-сиалогграфией и биопсии малых слюнных желез при синдроме Шегрена.
- Впервые разработан новый метод оценки секреторной функции слюнных желез, установлена корреляция между степенью ксеростомии и качеством визуализации протоковой системы на МР-сиалограмме. Проведена оценка эффективности лечения хронических сиаладенитов с помощью МР-сиалогграфии.

Практическая и теоретическая значимость работы

- В результате проведенного исследования разработан алгоритм проведения магнитно-резонансной сиалогграфии на аппарате мощностью 3.0 Тесла с контрастированием протоковой системы естественным секретом;
- Описаны основные признаки на МР-сиалограмме характерные для различных неопухолевых заболеваний больших слюнных желез;
- Доказана корреляция между степенью ксеростомии и визуализацией протоковой системы, что позволяет использовать МР-сиалогграфию в оценке секреторной функции слюнных желез;
- Предложен объективный метод оценки эффективности лечения неопухолевых заболеваний слюнных желез с помощью МР-сиалогграфии.

Методология и методы исследования

На первом этапе произведен анализ доступной отечественной и иностранной литературы посвященной проблеме неопухолевых заболеваний больших слюнных желез их диагностике и лечению. **На втором этапе** разработан протокол проведения МР-сиалографии, выполнен у 75 пациентов с неопухолевыми заболеваниями ОУСЖ. Была описана семиотика МР-сиалографии у пациентов с хроническим паренхиматозным и интерстициальным сиаладенитом, с сиалодохитом и при синдроме Шегрена; проведено сопоставление данных МР-сиалографий ОУСЖ с морфологическими изменениями МСЖ у пациентов с синдромом Шегрена. **На третьем этапе** оценена эффективность лечения пациентов с неопухолевыми заболеваниями ОУСЖ при помощи МР-сиалографии. Полученные данные проанализированы и описаны.

Обсуждение основных положений диссертации

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на

1. III Ежегодной научно-практической конференции выпускников ФГБУ ДПО «ЦГМА» (Москва, 20 июня 2017 г.);
2. Национальном конгрессе с международным участием «Паринские чтения 2018. Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи» (Минск, 3-4 мая 2018 г.);
3. IV Ежегодной научно-практической конференции выпускников ФГБУ ДПО «ЦГМА» (Москва, 20 июня 2018 г.);
4. I Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (с международным участием) «Современные достижения хирургической стоматологии», посвященная 15-летию кафедры хирургической стоматологии, приуроченная к 260-летию со дня основания Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) (Москва, 15 октября 2018 г.);
5. III Межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» в рамках научно-образовательного проекта

«Кремлевские чтения», посвященная 10-летию кафедры стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» (Москва, 24 октября 2018 г.).

6. V Ежегодной научно-практической конференции выпускников ФГБУ ДПО «ЦГМА» (Москва, 20 июня 2019 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

- Магнитно-резонансная сиалогграфия – эффективный морфо-функциональный метод диагностики заболеваний больших слюнных желез с использованием в качестве контраста собственный слюнный секрет;
- Семиотика магнитно-резонансной сиалогграфии околоушных слюнных желез у пациентов с хроническим паренхиматозным, интерстициальным паротитами, сиалодохитом и при синдроме Шегрена сопоставима с данными сиалометрии, сиалогграфии и биопсии малых слюнных желез при данных заболеваниях;
- МР-сиалогграфия позволяет оценить эффективность проводимого лечения у пациентов с неопухолевыми заболеваниями больших слюнных желез.

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека», с поправками 2013 г., и положениями, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266 «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации».

Диссертационное исследование на тему «Анализ эффективности диагностики и лечения неопухолевых заболеваний больших слюнных желез с помощью магнитно-резонансной сиалогграфии» одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «ЦГМА» (протокол № 2-Л/19 от 05 марта 2019 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Цель, задачи и результаты диссертационного исследования полностью соответствуют паспорту специальности 14.01.14 – Стоматология.

Личный вклад автора

Автором лично проведен анализ отечественной и иностранной литературы посвященной проблеме неопухолевых заболеваний больших слюнных желез. Автор лично сформировал цель, задачи, методологию и дизайн научной работы.

Диссертантом лично проведен набор пациентов, самостоятельно выполнены все этапы диагностики и лечения, описаны полученные результаты исследования и выводы. Проведена статистическая обработка данных. Написаны статьи, тезисы, диссертация, автореферат.

Апробация

Диссертационная работа была апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании кафедры стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (протокол № 5 от 28.05.2020г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику структурных подразделений Управления делами Президента Российской Федерации: ФГБУ "Центральная клиническая больница с поликлиникой", ФГБУ «Поликлиника №1», ФГБУ «Поликлиника № 5», в учебный процесс кафедры стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия».

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 7 публикаций, из них 4 статьи в журналах рецензируемых ВАК Минобрнауки России, в том числе 1 статья опубликована в SCOPUS, 1 статья – в Web of Science, 1 статья в международном научном журнале.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов научного исследования подтверждена клинико-лабораторными методами, частными и специальными методами исследования околоушных слюнных желез, результатами манипуляций, гистологическими исследованиями, длительным динамическим наблюдением за пациентами и обработкой данных современными методами медицинской статистики.

Структура и объем диссертации

Материалы диссертации изложены на 138 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из 4 глав (обзор литературы, общая характеристика обследованных пациентов и методы исследования, результаты исследования, заключение), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы (124 источника). Работа содержит 66 рисунков и 28 таблиц.

Диссертация оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика исследования

Исследование проводилось на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации с 2016 по 2019 год. Общее количество пациентов – 75 человек, в возрасте от 25 до 75 лет, 29,3% мужчин (n=22) и 70,7% женщин (n=53). Критерии включения в исследование составили пациенты с хроническим сиалодохитом; хроническим паренхиматозным паротитом; хроническим интерстициальным сиаладенитом; синдромом Шегрена. Критериями исключения служило: наличие у обследуемого кардиостимулятора; металлических имплантатов (эндопротезы, пластины, спицы); клаустрофобия. Критерии не включения: наличие опухолей и кист слюнных желез. В зависимости от установленного диагноза, обследуемые были рандомизированы на следующие группы: **контрольная** (n = 12) практически здоровые добровольцы без патологии слюнных желез; **I группа** (n = 45) с хроническими формами сиаладенита (K11.2); **Ia** (n = 18) 5 мужчин и 13 женщин с хроническим паренхиматозным паротитом не обусловленным аутоиммунным состоянием (K11.2); **Iб** (n = 12) 5 мужчин и 7 женщин с хроническим интерстициальным сиаладенитом (K11.2); **Iв** (n = 15) 7 мужчин и 8 женщин с сиалодохитом (K11.2); **II** (n = 30) с синдромом Шегрена (M35.0). В зависимости от стадии заболевания разделены на подгруппы: **II А** – (n = 17) 3 мужчин и 14 женщин с клинически выраженной стадией (M35.0); **II Б** – (n = 13) 2 мужчин и 11 женщин с поздней стадией (M35.0).

Дизайн исследования представлен в рисунке 1.

10

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

75 пациентов (22 мужчины, 53 женщины) в возрасте от 25 до 75 лет с неопухолевыми заболеваниями ОУСЖ

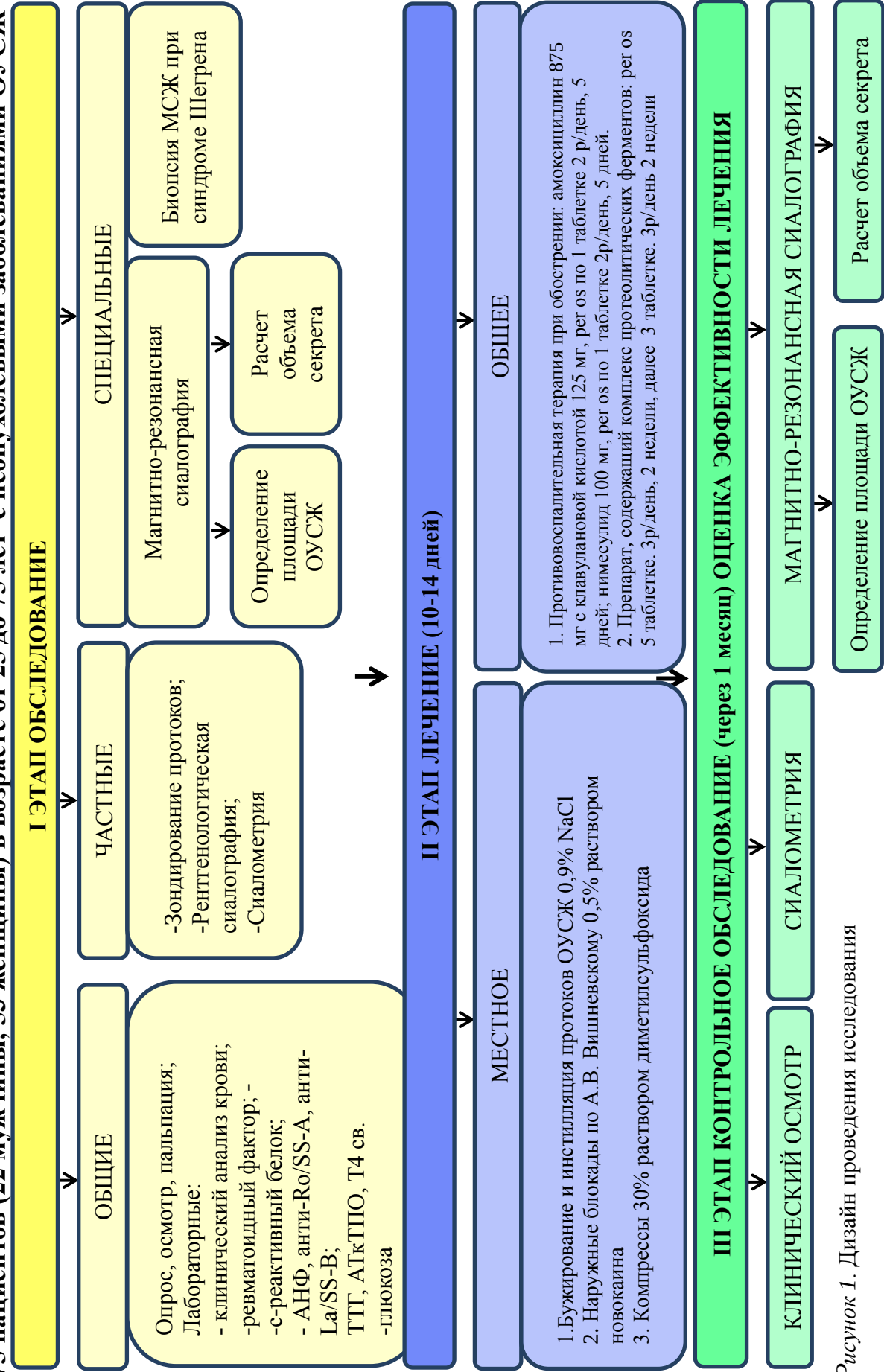


Рисунок 1. Дизайн проведения исследования

Методы исследования

Обследование слюнных желез состояло из клинического осмотра, зондирования протоков, сиалометрии, рентгенологической сиалогграфии и магнитно-резонансной сиалогграфии. Для установления диагноза синдром Шегрена, выполняли биопсию МСЖ со слизистой оболочки нижней губы. Всем пациентам с хроническими формами сиаладенита ОУСЖ проводилось лечение, которое включало в себя бужирование и инстилляцию протоков физиологическим раствором, наружные новокаиновые блокады по А.В. Вишневскому, компрессы диметилсульфоксидом в разведении с водой 1:1, антибактериальную терапию амоксициллин 875 мг с клавулановой кислотой 125 мг, per os по 1 таблетке 2 раза в день, 5 дней (в гнойной стадии), нимесулид 100 мг, per os по 1 таблетке 2 раза в день, 5 дней и назначение препарата содержащего комплекс протеолитических ферментов (панкреатин, папаин, рутозида тригидрат, бромелаин, трипсин, липазу, амилазу, химотрипсин). После проводили оценку эффективности лечения и методов диагностики.

В результате выполненной работы был разработан и адаптирован алгоритм проведения МР-сиалогграфии, который включает в себя подготовительный этап:

- обтурацию устья выводного протока ОУСЖ пластмассовым зондом;
- стимуляцию слюноотделения 2% раствором аскорбиновой кислоты в течение 15 минут;

- проведение МР-сиалогграфии в режиме 3D FIESTA, а также на серии T1-, T2-взвешенных томограмм и T2- с подавлением сигнала от жировой ткани Сканирования в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях. Толщина среза составляла 1-5 мм. Просмотр и обработку МР-сиалогграмм проводили, используя программу просмотра медицинских изображений RadiAnt-4.6.5.

Клинические примеры демонстрировали возможность МР-сиалогграфии одновременно оценивать паренхиму и протоковую систему.

Для оценки эффективности магнитно-резонансной сиалогграфии, полученные данные сравнивали с результатами рентгенологической сиалогграфии, которая служила референтным методом.

В итоге проведенного нами исследования была уточнена и дополнена магнитно-резонансная семиотика при неопухолевых заболеваниях БСЖ и проанализирована эффективность их лечения.

Определение секреторной функции околоушных слюнных желез с помощью МР-сиалографии

Расчет объема жидкости в протоковой системе проводили, используя формулу вычисления объема сосуда (V_{m3}) цилиндрической формы. Так как на МР-сиалограммах протоки визуализировались за счет наличия в них естественного секрета, то объем сосуда (протока) и объем жидкости в них были одинаковыми.

Для определения объема сосуда необходимо измерить его длину и радиус, при этом радиус должен быть константой. В связи с тем, что протоковая система околоушных слюнных желез на различных участках имела разный диаметр, вначале определяли объем участка протока с одинаковым радиусом. С этой целью, в сагиттальной проекции измеряли длину фрагмента протока (ΔX_i) и его радиус (r_2) на данном протяжении в коронарной проекции (рисунок 2).

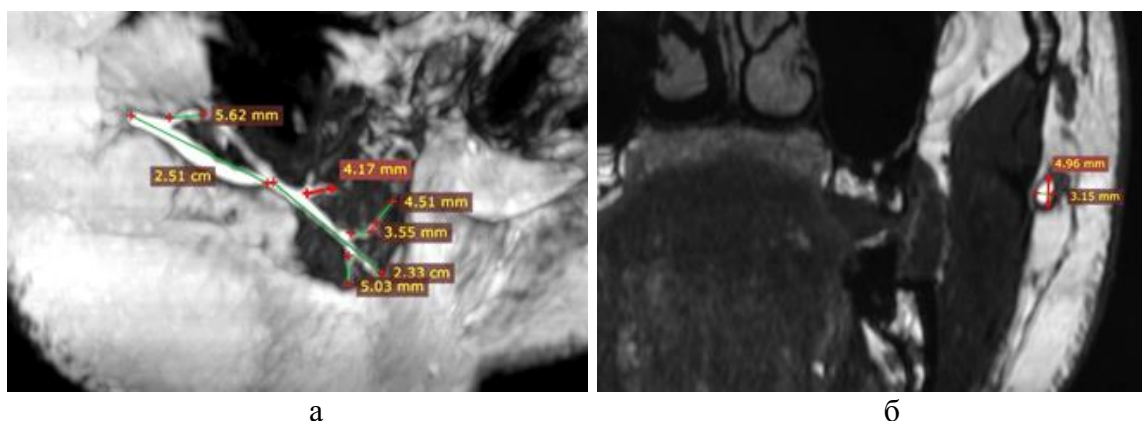


Рисунок 2. Определение объема секрета протоковой системы: а – измерение длины протоков Сагиттальная проекция; б – измерение диаметра протока Аксиальная проекция

Объема участка протока (ΔV_i) вычисляли по формуле: $\Delta V_i = \pi \cdot r^2 \cdot \Delta X_i$, где ΔV_i – объем участка протока с одинаковым радиусом; r^2 – радиус протока; ΔX_i – длина участка протока. Далее объем участков протока (ΔV_i) складывали и получали общий объем сосуда $V_i(m)^3$. $V_i = \Delta V_{i1} + \Delta V_{i2} + \Delta V_{i3} \dots$

После данные переводили в миллилитры ($V_{мл}$), что соответствовало объему жидкости в протоке.

При паренхиматозном паротите, для получения достоверных данных о количестве секрета, необходимо было учитывать объем жидкости не только протоков, но и внутрижелезистых полостей, которые также заполнены естественным секретом. Для этого применяли формулу вычисления объема сферы (полости): $V_s = \frac{4}{3} \pi r^3$, где V_s – объем полости; r^3 – радиус полости.

Полученные результаты объема протоков и объема полостей суммировали, и получали общий объем секрета железы.

Определение размеров околоушных слюнных желез на МР-сиалограмме с помощью специальной программы

С целью измерения размеров ОУСЖ использовали специальную программу вычисления площади фигур ($S \text{ см}^2$) произвольной формы IpSquare 5 for Windows. МР-картину околоушной слюнной железы в аксиальной проекции загружали в программу, с помощью курсора мыши обводили контуры паренхимы, с последующим закрашиванием внутри железы. Полученные данные поступали в компьютер, обрабатывались, и в нижней части окна программы появлялось значение площади органа.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с помощью t-критерий Стьюдента и статистического программного обеспечения «Statistica» (v10.0, StatSoft, США). Полученные данные считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Эффективность МР-сиалографии оценивали с помощью значений диагностической чувствительности (Se), точности (Ac) и специфичности (Sp).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При обследовании пациентов **контрольной группы** ($n=12$) кожные покровы лица и красная кайма губ без патологических элементов, ОУСЖ не пальпировались. Слизистая оболочка полости рта при осмотре была бледно-розового цвета, умеренно увлажнена. Из протоков ОУСЖ при массировании выделялся чистый, прозрачный секрет. Сиалометрия в пределах нормальных

значений $3,88 \pm 0,93$ мл, объем секрета в протоковой системе на МР-сиалограмме составил $2,18 \pm 0,3$ мл.

На сиалограммах у 100% обследуемых патологических изменений протоковой системы не обнаружено. Паренхима выявлялась четко, равномерно. Основной проток, протоки I, II, III и IV порядков с четкими, ровными контурами, прослеживались на всем протяжении и были гомогенно заполнены рентгеноконтрастным веществом (рисунок 3а).

На МР-сиалограммах железистая часть околоушных слюнных желез имела однородную структуру без патологических изменений, протоки у 100% обследуемых без патологических изменений. Основной проток, протоки I и II порядка с четкими ровными контурами на всем протяжении, заполнены естественным секретом. Площадь (S) околоушных слюнных желез на МР-сиалограммах контрольной группы составила $5,5 \pm 0,37 \text{ см}^2$. Специфичность метода составила 91,6 %. (рисунок 3б).

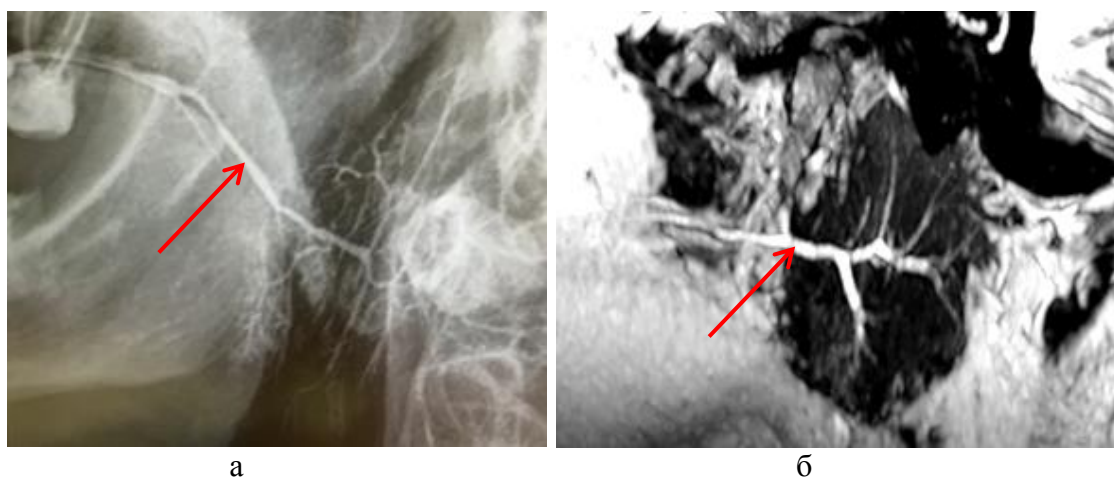


Рисунок 3. Пациент С. 26 лет. Норма: а – рентгенологическая сиалограмма околоушной слюнной железы; б – МР-сиалограмма околоушной слюнной железы после стимуляции слюноотделения аскорбиновой кислотой с obturацией устья протока. Режим FIESTA. Сагиттальная проекция (стрелка указывает на протоки)

Среди пациентов **Ia** группы с хроническим паренхиматозным паротитом (n=18) при осмотре чаще наблюдалось двустороннее увеличение ОУСЖ у 88,9 %, одностороннее – у 11,1% пациентов. Пальпаторно ОУСЖ были мягко-эластической консистенции, в стадии обострения – болезненны. Слизистая оболочка полости рта увлажнена. Гнойное отделяемое из протоков ОУСЖ, отмечалось у 66,7% пациентов, мутный слюнный секрет с фибринозными

включениями у 33,3% больных. Секреторная функция по данным сиалометрий была не нарушена. Данные лабораторных анализов показали наличие неспецифической воспалительной реакции в крови в виде увеличения лейкоцитов в 2,09 раза ($p < 0,01$) и СОЭ в 7,7 раза ($p < 0,01$).

При рентгенологической сиалографии основной проток был равномерно заполнен рентгеноконтрастным препаратом, протоки I, II, III и IV порядков не прослеживались, в паренхиме определялось большое количество полостей (рисунок 4а).

На МР-сиалограммах протоковая система визуализировалась до I-II порядка, паренхима ОУСЖ была представлена внутрижелезистыми полостями округлой формы, различного диаметра, которые были заполнены естественным слюнным секретом. Во всех случаях изменения были двусторонними. Чувствительность МР-сиалографии при диагностике паренхиматозного сиаладенита достигла 94,4%, точность 93,3%. (рисунок 4б).

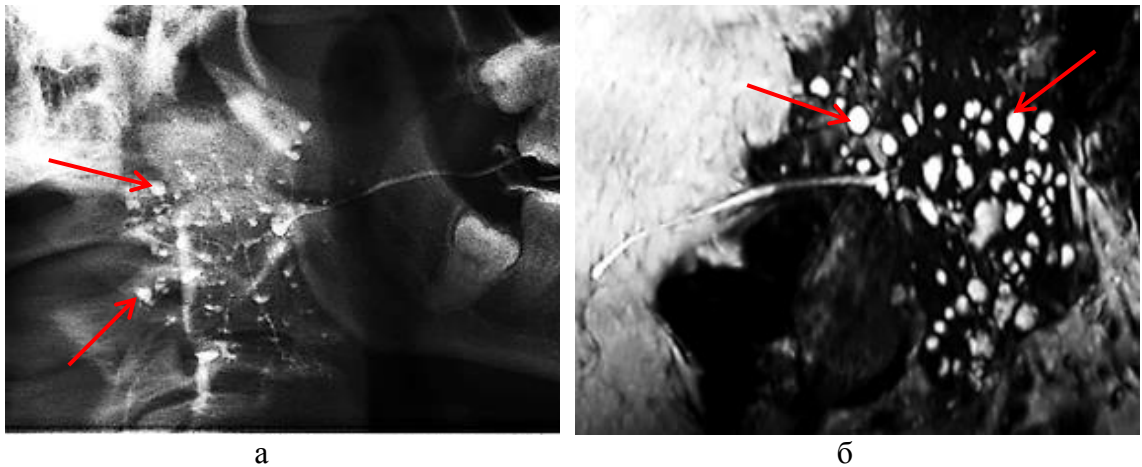


Рисунок 4. Пациентка П. 39 лет. Хронический двусторонний паренхиматозный паротит: а – рентгенологическая сиалограмма околоушной слюнной железы справа; б – МР-сиалограмма околоушной слюнной железы справа после стимуляции слюноотделения аскорбиновой кислотой с обтурацией устья протока. Режим FIESTA. Сагиттальная проекция (стрелка указывает на внутрижелезистые полости, заполненные естественным секретом)

В **1б** исследуемой группе с хроническим интерстициальным сиаладенитом ($n=12$) у всех пациентов при клиническом осмотре наблюдалось двустороннее увеличение околоушных слюнных желез и выделение слюнного секрета с фибринозными включениями. При пальпации железы были плотной консистенции, безболезненны. Слизистая полости рта недостаточно увлажнена.

Результаты сиалометрий соответствовали II степени ксеростомии и были равны $1,34 \pm 0,33$ мл ($p < 0,01$).

При анализе сиалограмм у пациентов с интерстициальным паротитом протоковая система ОУСЖ сужена, в особенности сужение наблюдалось протоков III и IV порядков с нечеткими, неровными контурами, местами прерывисты, паренхима не прослеживалась.

На МР-сиалограммах также отмечалось сужение протоков ОУСЖ, которые были прерывисто заполнены естественным секретом, железистая ткань была в норме. Чувствительность МР-сиалогграфии при диагностике интерстициального сиаладенита составила 91,6%, точность 91,6%.

В **IV** группе ($n=15$) у обследуемых преимущественно наблюдалось одностороннее увеличение ОУСЖ у 80% пациентов, двустороннее – у 20% больных. Гнойное отделяемое из выводных протоков отмечалось у 46,7 % пациентов, с фибринозными включениями – у 53,3% пациентов. Секреторная функция ОУСЖ была снижена до I степени ксеростомии, показатели сиалометрий составили $2,18 \pm 0,16$ мл ($p < 0,01$).

Рентгенологические сиалограммы характеризовались неравномерной дилатацией протоковой системы с чередующимися участками сужений.

На МР-сиалограммах выявлены характерные изменения архитектоники протоковой системы, а именно наличие сиалозктазий и стриктур на разных участках протоковой системы. Чувствительность МР-сиалогграфии при диагностике сиалодохита достигала 93,3%, точность 92,5%.

Больные **II** группы с синдромом Шегрена (СШ) находились на обследовании и лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» и были направлены на кафедру стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации для подтверждения диагноза и уточнения стадии поражения слюнных желез.

Пациенты с СШ предъявляли жалобы на сухость в полости рта, невозможность пережевывания пищи без предварительного смачивания полости

рта водой, на периодическое обострение паротита и двустороннее увеличение околоушных слюнных желез, сухость в глазах, боль в суставах. Двустороннее увеличение ОУСЖ наблюдалось у 63,3%, одностороннее – у 36,7% пациентов. В большинстве случаев слюнной секрет из протоков ОУСЖ получали чистый – у 73,3% пациентов, выделения с фибринозными включениями – у 26,7% пациентов.

Объективно ОУСЖ при пальпации были плотные, в размере увеличены. Красная кайма губ с сухими корками, в углах рта имелись заеды, отмечалась выраженная сухость в полости рта, слизистая оболочка слабо увлажнена, гиперемирована, свободная слюна пенящаяся, из протоков околоушных слюнных желез секрет выделялся в скудном количестве, в области шеек зубов имелись множественные клиновидные дефекты.

У больных с клинически выраженной стадией СШ по данным сиалометрий секреторная функция была снижена в 2,9 раза ($p < 0,01$) и соответствовала ксеростомия II степени. В крови определялось уменьшение лейкоцитов, увеличение СОЭ, превышение С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антител к тиреопероксидазе, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, антинуклеарного фактора ($p < 0,01$).

Рентгенологические сиалограммы характеризовались наличием полостей в паренхиме железы, заполненные рентгеноконтрастным веществом.

На МР-сиалограммах основной проток был четко, равномерно заполнен собственным секретом на всем протяжении, однако только до бифуркации. Структура паренхимы была выражено гетерогенная за счет интерстициально-фиброзных изменений, явлений жировой инволюции и отека.

Аналогичные изменения в виде фиброза паренхимы и стромы были отмечены на гистологических препаратах МСЖ (увеличение $\times 100$). Также выявляли диффузную лимфоидную инфильтрацию (увеличение $\times 250$).

В позднюю стадию секреторная функция ОУСЖ по данным сиалометрий была резко снижена в 7,8 раза ($p < 0,01$) ниже нормальных значений (ксеростомия III степени). В анализах крови отмечали снижение уровня лейкоцитов, увеличение

СОЭ, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антител к тиреопероксидазе, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, титров антинуклеарного фактора ($p < 0,01$).

На рентгенологических сиалограммах визуализировались полости с нечеткими и размытыми контурами, протоки III и IV порядка не прослеживались.

При анализе МР-сиалограмм по причине резкого снижения секреции, протоки прослеживались лишь фрагментарно. Паренхима была гетерогенной с диффузной ячеистой структурной перестройкой, определялось кистозно-фиброзно-жировое перерождение органа. Аналогичные изменения определялись на гистологических препаратах МСЖ. Отмечался выраженный фиброз и жировое замещение железы с нарушением долькового строения (увеличение $\times 100$), а также лимфоидная инфильтрация стромы и паренхимы (увеличение $\times 250$) (рисунок 5).

Изучение данных МР-сиалографии и биопсии малых слюнных желез у пациентов с синдромом Шегрена выявило схожие изменения в виде фиброзного и жирового замещения железистой ткани как на МР-сиалограммах БСЖ так и на гистологических препаратах МСЖ. Чувствительность МР-сиалографии в диагностике СШ составила 96,6%, точность 95,2%.

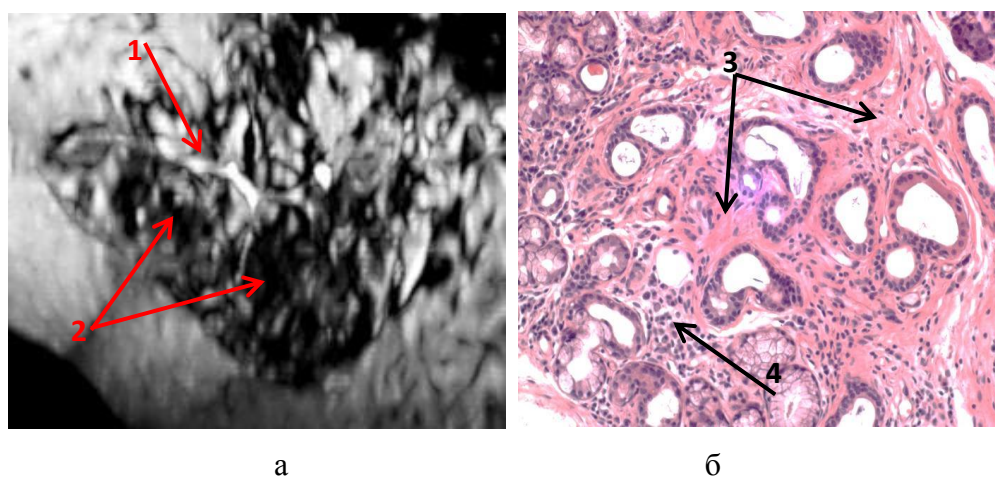


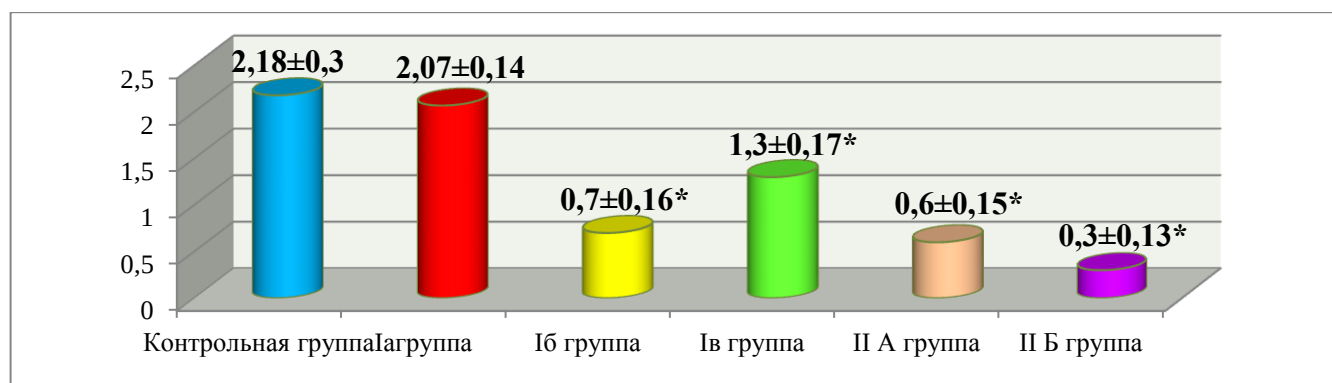
Рисунок 5 – Пациентка Щ.65 лет. Синдром Шегрена поздняя стадия: а – МР-сиалограмма околоушной слюнной железы справа после стимуляции слюноотделения аскорбиновой кислотой с обтурацией устья протока. Режим FIESTA. Сагиттальная проекция; б – гистологический препарат малой слюнной железы, окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 150$

Стрелки: 1 – основной проток; 2 – паренхима железы, кистозно-фиброзные-жировые изменения; 3 – фиброзная ткань; 4 – лимфоидная инфильтрация

При сопоставлении данных объема секрета на МР-сиалограммах с показателями сиалометрий, была установлена связь между уровнем секреции

околоушных слюнных желез и степенью визуализации структуры протоковой системы желез при МР-сиалографии после стимуляции слюноотделения аскорбиновой кислотой. По мере уменьшения саливации, снижался и объем секрета в протоках, что приводило к меньшему прослеживанию архитектоники протоков слюнных желез. В результате выполненного анализа определена функциональная активность ОУСЖ. При сравнении средних величин, расчет t-критерия Стьюдента показал, что различия статистически значимы во всех исследуемых группах $p<0,01$.

Секреторная функция при расчете объема секрета (V мл) околоушных слюнных желез на МР-сиалограммах у пациентов с хроническим паренхиматозным паротитом сохранялась и соответствовала показателям контрольной группы. Аналогичная тенденция отмечалась у больных с хроническим интерстициальным сиаладенитом и у пациентов с СШ в клинически выраженной стадии. У данных групп было значительное снижение секреторной функции ОУСЖ в сравнении с контрольной группой в 3,1 и 3,6 раза ($p<0,01$). Результаты Iв группы с сиалодохитом показали снижение количества секрета (V мл) околоушных слюнных желез в 1,7 раз ($p<0,01$). Наиболее резкое снижение секреторной функции ОУСЖ среди всех групп наблюдалось при СШ в позднюю стадию, в 7,3 раз ($p<0,01$) в сравнении с контрольной группой (рисунок 6).



Примечание. * – $p<0,01$

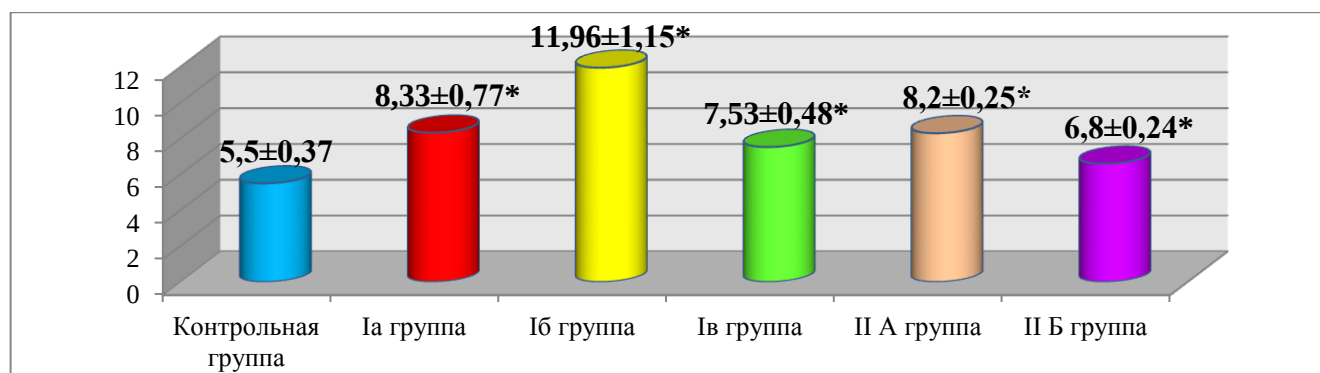
Рисунок 6. График секреторной функции околоушных слюнных желез на МР-сиалограммах

Размеры ОУСЖ измеряли с помощью программы вычисления площади фигур произвольной формы IpSquare 5 for Windows. Это позволило впервые определить истинные размеры околоушных слюнных желез на МР-сиалограммах

в норме и при различных формах их поражения, а также в динамике для оценки эффективности лечения.

Площадь(S) ОУСЖ у больных с хроническим паренхиматозным паротитом превышала значения контрольной группы в 1,5 раза ($p<0,01$), с сиалодохитом в 1,4 раза ($p<0,01$). Наибольшее увеличение размеров было зафиксировано у пациентов с хроническим интерстициальным сиаладенитом. Размеры ОУСЖ в среднем превышали данные контрольной группы в 2,2 раза ($p<0,01$).

Установлено, что околоушные слюнные железы при СШ в клинически выраженную стадию увеличены в 1,5 раза ($p<0,01$), в то время как в позднюю стадию лишь в 1,2 раза в сравнении с контрольной группой ($p<0,01$). Это может быть связано с тем, что в позднюю стадию СШ деструктивные процессы в виде фиброзной инволюции железистой ткани более выражены (рисунок 7).



Примечание. * – $p<0,01$

Рисунок 7. График площади (S см²) околоушных слюнных желез

Результаты лечения

После лечения, во всех группах наступало клиническое выздоровление, которое проявлялось уменьшением ОУСЖ и чистым выделением секрета из протоков. Эффективность лечения подтверждали при контрольной МР-сиалографии и сиалометрии через 1 месяц.

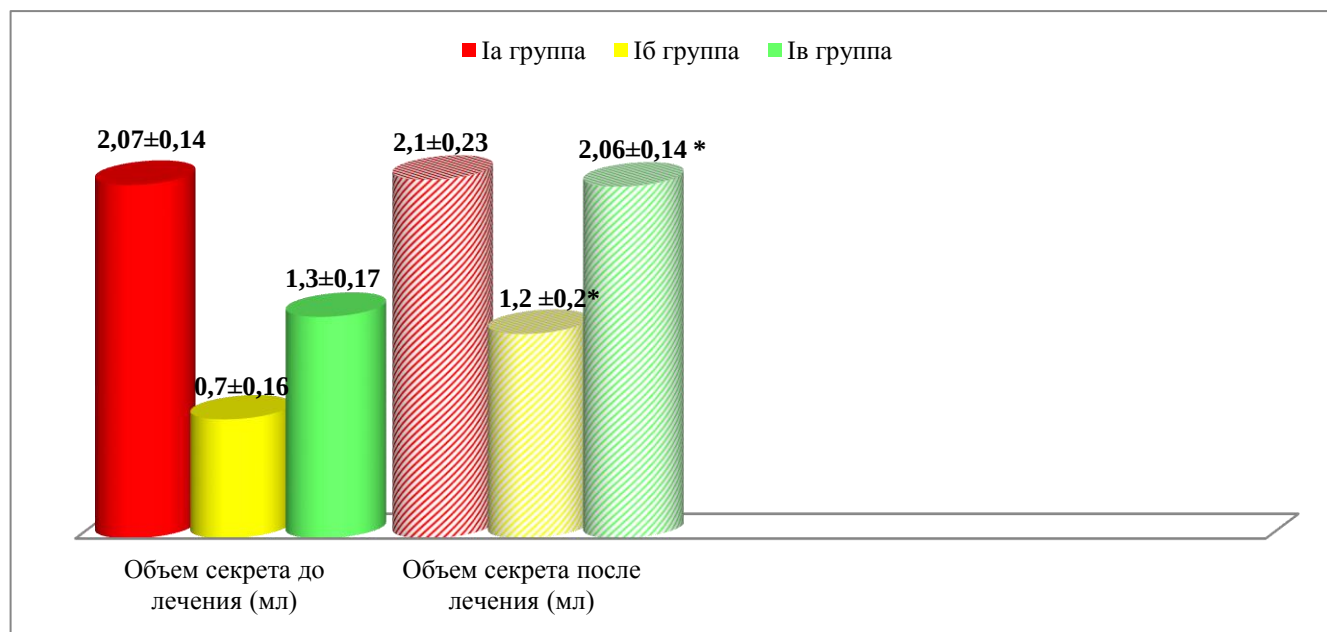
В **Ia** группе на МР-сиалограммах отмечалось статистически значимое уменьшение площади (S) ОУСЖ на 21,85% ($p<0,01$). Объем секрета (V мл) ОУСЖ и данные сиалометрий оставались в прежних границах.

Значительное уменьшение площади (S) ОУСЖ при повторных МР-сиалограммах на 36,13% ($p<0,01$) определялось у пациентов **Iб** группы. Объем

секрета (V мл) повышался в 1,7 раза ($p<0,01$) до значений ксеростомии I степени. Результаты сиалометрий, показали, статистически значимое усиление секреторной функции на 56,7% ($p<0,01$).

У больных Ib группы данные контрольных МР-сиалографий продемонстрировали статистически значимое уменьшение размеров ОУСЖ на 26,3% ($p<0,01$) до значений контрольной группы. Расчет объема секрета (V мл) на МР-сиалограммах выявил увеличение количества слюнного секрета в 1,6 раза ($p<0,01$) до значений контрольной группы. Результаты повторных сиалометрий, показали улучшение функциональной активности ОУСЖ на 58,3% ($p<0,01$).

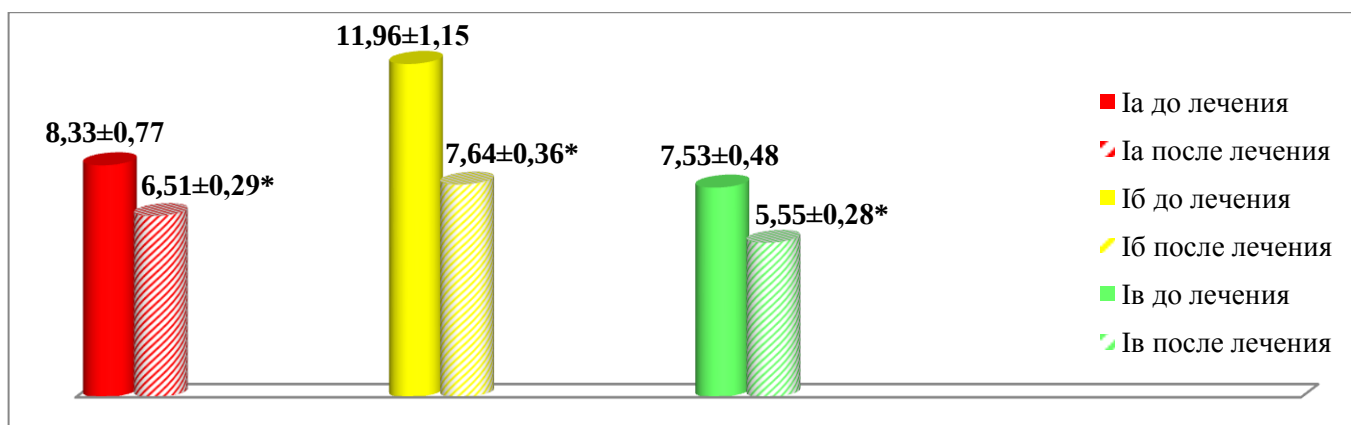
Таким образом, после проведенного лечения, на МР-сиалограммах выявлено статистически значимое увеличение объема секрета околоушных слюнных желез у исследуемых с хроническим интерстициальным сиаладенитом и сиалодохитом, секреторная активность обследуемых с хроническим паренхиматозным паротитом не изменялась (рисунок 8).



Примечание. * – $p<0,01$

Рисунок 8. График секреторной функции околоушных слюнных желез на МР-сиалограммах в динамике до и после лечения

Эффективность проведенного лечения также была подтверждена данными МР-сиалографий при измерении площади околоушных слюнных желез. Результаты показали статистически значимое уменьшение их размеров в динамике у обследуемых во всех трех группах (рисунок 9).



Примечание. * – $p < 0,01$

Рисунок 9. График площади (S см²) околоушных слюнных желез на МР-сиалограммах в динамике до и после лечения

Результаты контрольно проведенной МР-сиалографии показали ее способность получить достоверную информацию об изменениях размеров органа и объеме секрета ОУСЖ. МР-сиалография может служить объективным методом оценки качества проведенного лечения.

ВЫВОДЫ:

1. При проведении МР-сиалографии для визуализации протоковой системы и паренхимы единым целым необходимо проводить obturation устья выводного протока, стимуляцию слюноотделения и сканирование в режиме 3D FIESTA.
2. МР-сиалограммы при паренхиматозном паротите характеризуются множественными внутрижелезистыми полостями округлой формы, которые заполнены естественным секретом; интерстициальный сиаладенит – сужением протоковой системы; сиалодохит – неравномерным расширением протоков с наличием стриктур и эктазий, синдром Шегрена – фиброзно-жировым замещением паренхимы.
3. При паренхиматозном паротите метод обладает чувствительностью 94,4%, точностью 93,3 %, при интерстициальном сиаладените – чувствительностью 91,6%, точностью 91,6, при сиалодохите – чувствительностью 93,3%, точностью 92,5 %, при синдроме Шегрена – чувствительностью 96,6% , точностью 95,2%. Специфичность составила 91,6%.
4. Установлена статистически значимая корреляционная зависимость между объемом секрета околоушных слюнных желез на МР-сиалограммах и степенью ксеростомии. У контрольной группы объем секрета (V мл) на МР-сиалограммах

составил $2,18 \pm 0,3$ мл, при ксеростомии I степени – $1,3 \pm 0,17$ мл ($p < 0,01$), II степени – $0,7 \pm 0,16$ мл ($p < 0,01$), III степени – $0,3 \pm 0,13$ мл ($p < 0,01$).

5. Изменения, происходящие при синдроме Шегрена в околоушных слюнных железах на МР-сиалограммах и в малых слюнных железах на гистологических препаратах – аналогичны. На МР-сиалограммах определялось кистозно-фиброзно-жировое поражение органа, на гистологических препаратах – фиброз и жировое замещение железы с нарушением долькового строения (увеличение $\times 100$), лимфоидная инфильтрация стромы и паренхимы (увеличение $\times 250$).

6. МР-сиалография является эффективным методом диагностики и оценки качества проведенного лечения хронических форм сиаладенитов. Площадь (S) околоушных слюнных желез на контрольных МР-сиалограммах у пациентов Ia группы уменьшилась на 21,85% ($p < 0,01$); Ib группы на 36,13% ($p < 0,01$); Iv группы на 26,3% ($p < 0,01$). Объем секрета (V мл) околоушных слюнных желез при повторной МР-сиалографии в Ia группе не изменялся; во Ib группе повышался в 1,7 раза ($p < 0,01$), в Iv – в 1,6 раза ($p < 0,01$). Секреторная функция по данным сиалометрий в Ia группе была без изменений; во Ib – усиливалась на 56,7% ($p < 0,01$); Iv – на 58,3% ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Алгоритм проведения МР-сиалографии рекомендовано выполнять в два этапа:

I. Клинический этап. В стоматологическом кабинете провести:

-бужирование устья выводного протока ОУСЖ с последующей его obturацией одноразовым пластмассовым зондом;

-стимуляцию слюноотделения 2% раствором аскорбиновой кислоты в течение 15 минут.

II. Диагностический этап. В отделении (кабинете) лучевой диагностики:

-на магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля свыше 1,5 Тесла провести сканирование области больших слюнных желез в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях в режиме 3D FIESTA, на серии T1-, T2-взвешенных томограмм и T2- с подавлением сигнала от жировой ткани с толщиной среза 1-5 мм.

2. Для анализа качества проведенного лечения хронических форм сиаладенитов околоушных слюнных желез рекомендовано проведение динамической МР-сиалографии с определением количества объема секрета и измерением размера

органа в аксиальной проекции при помощи программы вычисления площади фигуры произвольной формы «IpSquare 5 for Windows».

Объема секрета в протоке рекомендовано вычислять по формуле:

$\Delta V_i = \pi \cdot r^2 \cdot \Delta X_i$, где ΔV_i – объем участка протока с одинаковым радиусом; r^2 – радиус протока; ΔX_i – длина участка протока.

Для определения общего объема $V_i(m)^3$ необходимо сложить значения участков протока (ΔV_i) $V_i = \Delta V_{i1} + \Delta V_{i2} + \Delta V_{i3} \dots$ После полученные данные перевести в миллилитры ($V_{мл}$).

Количество секрета полости рекомендовано вычислять по формуле объема сферы: $V_s = \frac{4}{3} \pi \cdot r^3$, где V_s – объем полости; r^3 – радиус полости.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Козлова, М.В. Совершенствование лучевых методов диагностики заболеваний больших слюнных желез / М.В. Козлова, А.Ю. Васильев, Б.А. Арутюнян, И.С. Репин // **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** – 2017. – № 3. – С. 19-23.
2. Арутюнян, Б.А. Совершенствование диагностики неопухолевых заболеваний больших слюнных желез при помощи магнитно-резонансной томографии / Б.А. Арутюнян, М.В. Козлова, А.Ю. Васильев, О.В. Крючкова // **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** – 2018. – № 2. – С. 24-29.
3. Арутюнян, Б.А. Новый подход в диагностике заболеваний больших слюнных желез с использованием магнитно-резонансной сialogрафии / Б.А. Арутюнян, Т.Б. Сульtimiова // Сборник тезисов I Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (с международным участием) «Современные достижения хирургической стоматологии» «Сеченовский Университет» Москва. – 2018. – с.9.
4. Арутюнян, Б.А. Магнитно-резонансная сialogрафия – альтернативный метод исследования заболеваний околоушных слюнных желез / Б.А. Арутюнян, М.В. Козлова, А.Ю. Васильев // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2019. – Т. 14. № 1.1. – С. 100-103 DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14061>
5. Kozlova, M.V. A Non-Invasive Method for the Diagnosis of Sjogren's Syndrome with the Evaluation of the Capacity of Salivary Glands / Kozlova M.V., Vasiliev A.Yu., Arutiunian B.A. // **International Journal of Biomedicine.** – 2019. – № 9(1). – P. 26-30. DOI: 10.21103 / Article9 (1)_OA4
6. Arutiunian, B.A. Modern method for the assessment of the structural changes in the major salivary glands / Arutiunian B.A., Kozlova M.V., Vasilev A.Yu. // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal).* – 2020. – № 56 (4). – P. 8-12.
7. Арутюнян, Б.А. Сравнительный анализ магнитно-резонансной сialogрафии околоушных слюнных желез и биопсии малых слюнных желез при синдроме Шегрена / Б.А. Арутюнян, М.В. Козлова, А.Ю. Васильев, Л.А. Семёнова // **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** – 2020. – № 2. – С. 78-84. DOI: 10.26269/9qme-na93

Подписано в печать 08.09.2020 г.
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз. Заказ № 159010-1-09
Типография ООО “МДМпринт” (Печатный салон МДМ)
119146, г. Москва, Комсомольский пр-кт, д.28