

## ЗАБОЛЕВАНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ЭНДОКРИНОПАТИЯХ

**Т.Б. Сульимова, М.В. Козлова**

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управление делами Президента Российской Федерации

(ректор – к.м.н., доцент Е.В. Есин)

Кафедра стоматологии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор М.В. Козлова)

г. Москва, Россия

*E-mail: profkoz@mail.ru*

**Резюме.** В настоящей статье представлено описание экспериментально-клинического исследования заболеваний слюнных желез. По итогам исследования у крыс были выявлены морфологические изменения околоушных слюнных желез при субклиническом гипотиреозе. У 25 пациентов с сиаладенозом околоушных слюнных желез при доклиническом гипотиреозе было установлено преобладание провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ) над противовоспалительными (IL-10). Таким образом, доказана необходимость комплексного подхода лечения у исследованной категории пациентов: местной терапии сиаладеноза; коррекции тиреоидного статуса врачом-эндокринологом; консультации врача-иммунолога.

**Ключевые слова:** слюнная железа, сиаладенозы, щитовидная железа, субклинический гипотиреоз, цитокины.

## DISEASES OF THE SALIVARY GLANDS WITH ENDOCRINOPATHY

**T.B. Sultimova, M.V. Kozlova**

Central State Medical Academy

Department of President Affairs (president – PhD, associate Prof. E.V. Esin)

Department of dentistry (Head – PhD, full Professor M.V. Kozlova)

Moscow, Russia

**Abstract.** Current paper presents research of the salivary glands' illnesses. Clinical experimental studies showed that rats with subclinical hypothyroidism had structural changes of parotid salivary glands. 25 patients with sialadenosis of parotid salivary glands and preclinical hypothyroidism had prevalence of proinflammatory cytokines over (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ) anti-inflammatory ones. (IL-10). Therefore, it was concluded that current types of patients require comprehensive treatment approach, which should include: local treatment of sialadenosis; thyroid specialist treatment and immunologist specialist treatment.

**Key words:** salivary glands, sialadenosis, thyroid gland, subclinical, subclinical hypothyroidism, cytokines.

### Введение

Первичный гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. На сегодняшний день отмечается повышенный интерес к доклиническим формам гипофункции щитовидной железы (ЩЖ), частота встречаемости которой варьирует от 4,3 до 18% заболеваемости [1, 2, 3].

В литературных источниках отмечено наличие коморбидной патологии ЩЖ и слюнных желез (СЖ). По данным В.В. Афанасьева и соавторов (2009) увеличение околоушных слюнных желез (ОУСЖ) и снижение их секреции выявлено у 22% пациентов с заболеваниями щитовидной железы [4, 5].

М.Н. Доклаева (2013) установила, что одной из самых частых сопутствующих патологий, приводящих к слюнокаменной болезни, в 70% случаев являются доклинические формы гипо- и гипертиреоза. У данных пациентов на ранних стадиях послеоперационного периода (после удаления конкремента) поддерживался воспалительный процесс в СЖ и формировались рубцовые деформации, приводящие к стриктуре протока [6, 7].

Исследование слюны, ее состава, свойств и особенностей клеточных элементов используют для диагностики патологии СЖ [8, 9].

Развитие воспалительных заболеваний определяется состоянием иммунной регуляции организма. Некоторые цитокины (интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-10

(IL-10), фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ )) присутствуют не только в периферической крови, но и в смешанной слюне [10, 11]. Источниками их продукции являются лимфоциты, макрофаги и эпителиальные клетки СЖ. Исследования последних лет доказывают, что содержание цитокинов в крови и в слюне не коррелирует, что косвенно указывает на их местный синтез [12, 13].

У пациентов с сиаденозом и тиреоидной патологией комплексная терапия в виде традиционного местного лечения (бужирование, инстилляция слюнной железы) и коррекция гормонального статуса позволяет добиться только временной ремиссии в течении заболевания СЖ.

В настоящее время в литературе недостаточно освещено состояние ОУСЖ при субклиническом гипотиреозе. При этом эндокринологами ведутся дискуссии о необходимости лечения доклинических форм дисфункции ЩЖ [14, 15, 16].

Ввиду вышесказанного изучение состояния СЖ при субклиническом гипотиреозе остается актуальным.

**Целью нашего исследования** явилось повышение эффективности лечения сиаденозов ОУСЖ у пациентов с дисфункцией щитовидной железы.

### Материалы и методы

Исследование проводилось в два этапа.

**I – эксперимент:** была создана модель субклинического гипотиреоза.

25 лабораторных крыс породы Wistar весом 320-340 г находились в клетках со свободным доступом к лабораторно-

му корму при стандартном режиме освещения и температуры. Животные содержались в соответствии с требованиями ГОСТ Р от 02.12.2009 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)».

Моделирование субклинического гипотиреоза достигали введением per os тиреостатика Тиамазол в дозе 2,5 мг на 100 г массы тела в течение двух недель.

Оценку состояния функциональной активности щитовидной железы проводили путем забора крови из хвостовой вены в количестве 2 мл в микроветты. В сыворотке определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ, мкМЕ/мл), свободного тироксина (Т<sub>4</sub>св, пмоль/л) на 7-е, 10-е, 14-е сутки методом иммуноферментного анализа с использованием набора Abbott 6C5032 на анализаторе «Architect» в лаборатории.

Субклинической гипотиреоз диагностировался при повышении значений ТТГ, в то время как уровень свободного тироксина находился в пределах нормы.

Контрольную группу составили 10 крыс, находящихся на стандартной диете.

У животных на 7-е, 10-е, 14-е сутки эксперимента осуществлялась паротидэктомия под эндоназальным наркозом диэтиловым эфиром. Образцы ткани фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН – 7,0-7,2). Гистологические срезы монтировали и расправляли на предметных стеклах, окрашивали гематоксилином и эозином. В дальнейшем препараты изучались на микроскопе Leica DM LB (Германия) на кафедре патологической анатомии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова.

II – клинический этап.

Обследовано 35 пациентов в возрасте от 35 до 50 лет в стоматологическом отделении ФГБУ «Поликлиники №1». Критерием включения были женщины репродуктивного периода с хроническим сиаладенозом ОУСЖ, находившихся на диспансерном наблюдении у эндокринолога.

Критерием исключения служили пациенты с хроническим паротитом в стадии обострения, наличием хронических инфекций (вирусов гепатита В и С, ВИЧ, туберкулеза), злокачественных новообразований, лимфопролиферативных заболеваний, женщины в менопаузе.

В контрольную группу вошли 20 практически здоровых добровольцев в возрасте от 23 до 30 лет.

Всем пациентам было выполнено комплексное клиничко-лабораторное обследование с использованием общих и специальных методов исследования больших слюнных желез. Диагноз хронический сиаладеноз ОУСЖ ставился на основании: жалоб, клинической картины, сиалометрии, ультразвукового исследования (УЗИ). Также проводился анализ скрининговых анкет, отражающих длительность, терапию и динамику течения заболевания ЩЖ.

Забор паротидной слюны осуществляли утром натощак с помощью капсулы Лешли-Красногорского, в модификации Л. Сазама, которую фиксировали к слизистой оболочке щеки в области устья выводного протока ОУСЖ. Секрет собирали в течение 5 минут в сухую градуированную пробирку на фоне стимуляции 3% раствором аскорбиновой кислоты. По данному методу снижение слюноотделение 1-й степе-

ни определялось, если количество выделившегося секрета было на уровне 2,4-2,0 мл, 2-й степени – 1,9-0,9 мл, 3-й степени – 0,8-0 мл. [17]

В полученной слюне исследовали концентрацию провоспалительных интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ) и противовоспалительного цитокина (IL-10) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Вектор Бест» (Россия) на базе лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева.

Статистический анализ полученных данных проводили методом вариационной статистики с вычислением средних

арифметических значений (M), ошибки средней (m) и t-критерия Стьюдента, степени достоверности (p) в программном обеспечении STATISTICA 7.0 (StatSoft, Ink., США). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

#### I этап – эксперимент.

У животных контрольной группы при анализе гистологических препаратов ОУСЖ дольки железы были представлены плотно расположенными неповрежденными ацинарными секреторными клетками с неизменной строной. Просветы междольковых протоков были умеренно расширены и выстланы уплощенным эпителием (Рис. 1).

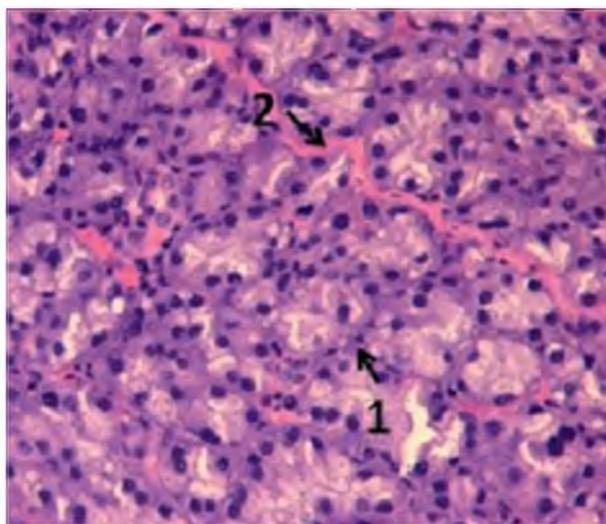


Рис. 1. Гистологические препараты ОУСЖ крыс контрольной группы. Окраска гематоксилин и эозин; увеличение  $\times 200$ ; 1 – ацинарные секреторные клетки, 2 – просвет междольковых протоков.

На 7-е сутки приема Тиамазола крысы были активные, не отказывались от пищи. В сыворотке крови у 5 животных значения ТТГ и Т4св соответствовали показателям контрольной группы.

На гистологических препаратах ОУСЖ определялись морфологические

изменения: дольки слюнной железы с умеренно выраженной функциональной активностью, расширенные протоки с перидуктальным склерозом и очаговой лимфоидной инфильтрацией (Рис. 2).

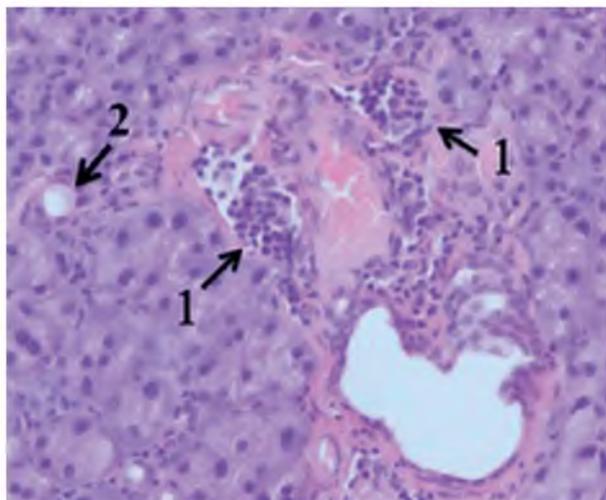


Рис. 2. Гистологические препараты ОУСЖ животных основной группы на 7-ой день. Окраска гематоксилин и эозин; увеличение x200;  
1 – лимфоидная инфильтрация, 2 – вакуольная дистрофия.

На 10-й день эксперимента у крыс общее состояние не изменялось. В сыворотке крови у 5 животных отмечалось повышение концентрации ТТГ на 10%, Т4св был в пределах нормы. Таким образом, была создана модель субклинического гипотиреоза. На гистологических препаратах ОУСЖ визуализировались функционально мало-

активные дольки с вакуольной дистрофией ацинусов и большим количеством расширенных внутри- и междольковых протоков, выстланных уплощенным эпителием. Кроме этого, отмечался склероз перидуктальной стромы с выраженной лимфоидной инфильтрацией и полнокровием сосудов (Рис. 3).

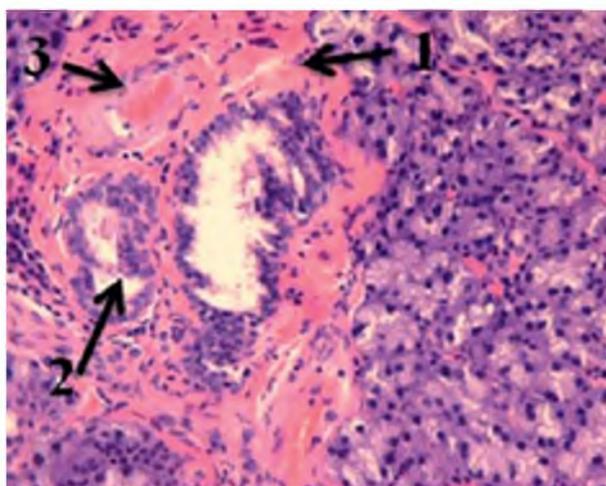


Рис. 3. Гистологические препараты ОУСЖ животных основной группы на 10-й день. Окраска гематоксилин и эозин; увеличение x200;  
1 – склероз перидуктальной стромы, 2 – лимфоидная инфильтрация, 3 – полнокровие сосудов.

На четырнадцатый день эксперимента у оставшихся 15 крыс при неизменном поведении наблюдалось увеличение ОУСЖ. Через две недели приема Тиамазола (2,5 мг на 100 г массы тела) в сыворотке крови концентрация ТТГ была на 17,2% ( $p < 0,05$ ) выше значений контрольной группы при нормальном уровне Т4св, что соответствовало субклиническому гипотиреозу.

На гистологических препаратах ОУСЖ определялись расширенные ацинусы, кистозная трансформация долек, заполненных уплотненным эозинофильным и слабо базофильным слоистого вида секретом. В строме отмечалось неравномерное полнокровие сосудов и лимфоидная инфильтрация (Рис. 4).

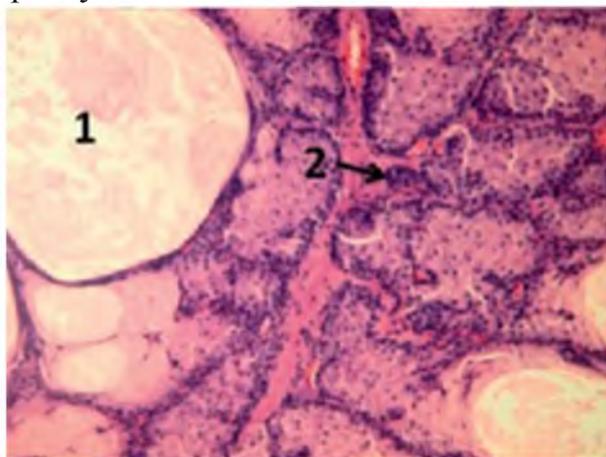


Рис. 4. Гистологическая картина ОУСЖ животных основной группы на 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$ , 1 – кистозная трансформация долек СЖ, 2 – лимфоидная инфильтрация.

Таким образом, в ходе эксперимента с моделированным субклиническим гипотиреозом были выявлены морфологические изменения в структуре тканей слюнных желез и лимфоидная инфильтрация стромы.

Учитывая полученные данные, на клиническом этапе изучалась локальная регуляция межклеточных взаимодействий иммунной системы.

#### **II этап – клинический.**

35 пациентов обратилось в стоматологическую поликлинику с жалобами на сухость в полости рта, увеличение слюнных желез.

При анкетировании было выявлено, что 40% обследуемых имели узлообра-

зования в щитовидной железе, 24% – аутоиммунный тиреоидит, а 36% находились на динамическом наблюдении у врача-эндокринолога с диагнозом субклинический гипотиреоз.

У здоровых добровольцев данные сиалометрии составили  $4,56 \pm 0,25$  мл.

В основной группе пациентов ОУСЖ были увеличенные, мягко-эластичной консистенции, безболезненные при пальпации; при осмотре слизистая оболочка полости рта слабо увлажнена, свободной слюны мало, из выводных протоков получали скудный вязкий секрет; диагностирован множественный пришеечный кариес на фронтальной группе зубов. Скорость слюноотделе-

ния снижена до второй степени гипосаливации  $1,12 \pm 0,14$  мл ( $p < 0,05$ ).

По данным УЗИ ОУСЖ у пациентов определялись неоднородные диффузные изменения паренхимы с единичными гипоехогенными участками в железе.

В секрете околоушных слюнных желез контрольной группы ( $n=20$ ) у 30% обнаружили наличие провоспалительного цитокина IL-6, а у 73% - противовоспалительного медиатора IL-10.

У пациентов с диагнозом хронический сиаладеноз ОУСЖ в паротидной слюне были выявлены все провоспалительные цитокины. Причем содержание IL-6 было повышено на 35,7% ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых людей. Также отмечались высокие концентрации IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  в секрете ОУСЖ. В то же время, противовоспалительный интерлейкин IL-10 был снижен на 10% у больных сиаладенозом, в отличие от значений контроля.

Известно, что провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6) играют защитную роль, поскольку обеспечивают привлечение в очаг воспаления эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа. Важно отметить, что защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления, однако избыточная и генерализованная их продукция приводит к развитию дисфункции органа [18].

Для уклонения от избыточных проявлений воспалительного процесса в организме включаются механизмы не-

гативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов (IL-10) и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов, которые подавляют синтез IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  [18].

При исследовании содержания цитокинов в секрете ОУСЖ с сиаладенозом было отмечено преобладание провоспалительных цитокинов над противовоспалительными.

### **Заключение**

У экспериментальных животных (крысы линии Wistar) при субклиническом гипотиреозе наблюдаются морфологические изменения в ОУСЖ в виде кистозной трансформации тканей железы и склероза перидуктальной стромы с лимфоидной инфильтрацией.

Таким образом, уже доклинические формы дисфункциональных нарушений ЩЖ являются триггерным фактором развития патологических процессов в паренхиме СЖ, которые в дальнейшем приводят к необратимым изменениям.

При наличии дисбаланса цитокиновой среды в паротидном секрете пациентов с сиаладенозом необходима коррекция тиреоидного статуса эндокринологом, а также консультация врача-иммунолога.

### **Литература**

1. *Клинические рекомендации. Гипотиреоз / Российская ассоциация эндокринологов. – 2019. – 7 с.*
2. *Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 604-615.*

3. *Serum TSH, N4, and thyroid antibodies in the United State population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J.G. Hollowell, N.W. Staehking, W.D. Flanders et al // J. Skin Endocrinol Metab. - 2002. - Vol.12. - P. 839–847.*
4. *Афанасьев, В.В. Слюнные железы. Болезни и травмы / В.В. Афанасьев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - С. 170-211.*
5. *Асиятилов, Г. А. Заболевания слюнных желез при поражении щитовидной железы: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: 14.00.21 / Асиятилов Г.А.; ГОУ ВПО «МГМСУ» и ГОУ ВПО «ДГМА». – Москва, 2009. – 26 с.*
6. *Доклаева, М.Н. Особенности ведения пациентов со слюнно-каменной болезнью при патологии щитовидной железы: дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: 14.01.14 / Доклаева М.Н.; ГБОУ ВПО МГМСУ имени А.И. Евдокимова. – Москва, 2013. – 101 с.*
7. *Козлова, М.В. Сиалолитиаз у пациентов с патологией щитовидной железы: лечение, реабилитация и профилактика / М.В. Козлова., А.М. Мкртумян., М.Н. Доклаева // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2013. - №4(24). - 51с.*
8. *Lee, Y. H. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases / Y.H. Lee, D.T. Wong // Am. j. dent. – 2009. – №22. – P. 241–248.*
9. *Лобейко, В. В. Возрастная характеристика иммунологических показателей слюны у взрослых людей / В.В. Лобейко, А.К. Иорданшвили, М. Е. Мальшев // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. - №1(150). – С. 74-79.*
10. *Провоспалительные цитокины в слюнном секрете больных хроническим сиалодохитом / А.С. Алейников, И.В. Гайдук, А.М. Панин, И.В. Бабкина // Вестник ТГУ. – 2014. – Т.19, вып. 6. – С. 1909-1914.*
11. *Алейников, А.С. Исследование уровня цитокинов и матриксных металлопротеиназ в диагностике и комплексном лечении хронических сиаладенитов: дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: 14.01.14 / Алейников А.С.; ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. – Москва, 2016. – 117 с.*
12. *Cytokine profiles in parotid saliva from HIV-1-infected individuals: changes associated with opportunistic infections in the oral cavity / K.P. Black, K.W. Merrill, S. Jackson, J. Kats // Oral Microbiol. Immunol. - 2000. -Vol. 15. - №2. - P. 74-81.*
13. *Исамулаева, А.З. Значимость цитокиновой регуляции в патогенезе заболеваний полости рта / А.З. Исамулаева, А.В. Спицына, Ш.Ш. Магомедов, С.З. Шатуева, А.И. Исамулаева // Современные проблемы науки и образования. Медицинские науки (электронный журнал НЭБ). – 2014. – № 6. Режим доступа: <http://science-education.ru>, свободный.*
14. *Шестакова, Т.П. Субклинический гипотиреоз – современный взгляд на проблему / Т.П. Шестакова // Русский медицинский журнал. - 2016. - №1. - С. 6–8.*
15. *Garq, A. Subclinical thyroid disease / A. Garq, M.P. Vanderpump // Br Med Bull. - 2013. - Vol. 107. - P. 101-16.*
16. *Wiersinga, W.M. Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress? / W.M. Wiersinga // Eur Thyroid J. - 2015. - Vol. 4. - P.143–148.*
17. *Селифанова, Е.И. Сниженное слюноотделение при синдроме Сьёгрена. Причины и последствия / Е.И. Селифанова, М.В. Симонова // sciences of europe. Medical sciences. – 2016. - №3 (3). – С. 29-31.*
18. *Меньшиков, И.В. Введение в иммунологию / И.В. Меньшиков, Л.В. Бедулаева. – М. – Ижевск: НИЦ, 2010. – 140 с.*