

УДК 612.313:616-07-005.5

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДИКИ ИНТРАДУКТАРНОГО ЛИТОЛИЗА В ЛЕЧЕНИИ СИАЛОЛИТИАЗА СЛЮННО-КАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

**В.И. Семенников<sup>1,2</sup>, Н.В. Семенникова<sup>2</sup>, Е.С. Туkenov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup>ООО «Авторская стоматология профессора Семенникова В.И.»,

г. Барнаул, Россия

*E-mail: vsem32@mail.ru*

Исследован литолитический эффект на конкременты слюнных желез комбинации лимонной кислоты (ЛК) и натриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), применяемых при мочекаменной болезни для растворения фосфорнокислых уролитов. Морфологическое исследование срезов слюнной железы, удаленной по поводу хронического калькулезного сиаладенита. Исследование проводилось до- и после 12 часов воздействия на них предлагаемых нами растворов в разных концентрациях (3%, 5%). Исследование *in vitro*- по 6 слюнных камней были поочередно помещены в 3%, 5% растворы ЛК и ЭДТА на 10 дней и взвешены на электронных весах (аппарат Госметр ВЛ-210) до и после эксперимента.

Данные морфологического исследования показали отсутствие повреждающего действия 3% и 5% ЛК и ЭДТА и их литолитическую способность во всех случаях. На основании полученных результатов методика интрадуктарного литолиза с использованием 5% растворов ЛК и ЭДТА признана более рациональной и целесообразной в сравнении с ранее предложенной методикой – патент РФ № 2398576.

**Ключевые слова:** сиалолитиаз, интрадуктарный литолиз, морфология слюнных желез, лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота.

## EXPERIMENTAL JUSTIFICATION OF THE METHOD OF INTRADUCT DISSOLUTION OF SALIVARY STONES IN THE TREATMENT OF SALIVARY-STONE DISEASE

**V. I. Semennikov<sup>1,2</sup>, N.V Semennikova<sup>2</sup>, E.S.Tukenov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Altai State Medical University

<sup>2</sup>Private clinic «Author's Dentistry of Professor Semennikov V.I.»

Barnaul, Russia

The litholytic effect on the nodules of the salivary glands of the combination of citric acid (AC) and sodium salt ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), used in urinary stone disease for the dissolution of phosphoric uroliths, has been investigated. Morphological study of slices of the salivary gland removed about chronic calculus sialadenitis. The study was conducted before and after 12 hours of exposure to solutions offered by us in different concentrations (3%, 5%). The study in vitro- on 18 salivary stones were alternately placed in 3%, 5% solutions AC and EDTA for 10 days and weighed on electronic scales (the device Gosmeter VL-210) before and after the experiment. Data from the morphological study showed a lack of damaging action of 3% and 5% of AC and EDTA and their litholytic ability in all cases. Based on the results, the method of intraduct dissolution of salivary stones with using 5% of AC and EDTA solutions is considered more rational and appropriate in comparison of the earlier proposed methodology - Russian Patent No. 2398576

**Keywords:** sialolithiasis, intraduct dissolution of salivary stones, morphology of the salivary glands, citric acid, EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid).

**Введение.** Среди различных заболеваний и повреждений больших и малых слюнных желез слюннокаменная болезнь является наиболее распространенной нозологической единицей. Она встречается по данным разных авторов от 20,5% до 78% [1,2,3,4,5,6,7]. Основными способами лечения слюнно-каменной болезни являются хирургические методы – сиалолитэктомия (удаление камня при его расположении в протоках или экстирпация слюнной железы при расположении конкремента в ее паренхиме). Это вызывает ряд осложнений и противоречит принципу щадящей и органосохраняющей терапии. Появившиеся в настоящее время эндоскопический метод удаления камней не получил широкого внедрения в практику стоматологии и челюстно-лицевой хирургии из-за невозможности его применения из-за размеров конкрементов, превышающих 0,4 см в наибольшем измерении, и необходимости проведения во всех случаях наркоза. Учитывая имеющийся опыт

растворения фосфорнокислых камней при мочекаменной болезни методом восходящего литолиза [8,9] и разработанный нами метод внутри протокового литолиза [10], можно предположить, что консервативное лечение сиалолитиаза более органично укладывается в концепцию органосохраняющих и ресурсосберегающих технологических решений в лечении этой патологии. Сведений о влиянии на ткани слюнных желез и протоков комплекса литолитических препаратов в виде лимонной кислоты (ЛК) и этилендиаминтетрауксусной (ЭДТА) кислоты, применяемых одновременно для введения в протоки слюнных желез, при анализе данных отечественной и иностранной литературы мы не обнаружили.

**Целью исследования** явилось изучение морфологической картины при воздействии комплекса препаратов для интрадуктарного литолиза при сиалолитиазе.

**Материалы и методы.** Повреждающее действие комплекса растворов

лимонной 3% и этилендиаминтетрауксусной 5% кислот изучалось на тканях подчелюстных слюнных желез, которые были удалены в связи с развитием хронического калькулезного субмаксиллита. Через проток удаленной железы поочередно продолжительностью 5 мин. вводились растворы лимонной кислоты 3% и 5% ЭДТА до 0,5-1,0 мл. Затем ткани желез фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина и направляли на морфологическое исследование. Контролем служили ткани слюнных желез без воздействия сиалолитов. После проводки ацетоном и скипидаром гистологический материал заливался в парафин по стандартной методике. Срезы толщиной 3-5 микрон изготавливали на микротоме, фиксировали на стекле и окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты анализировали и фотографировали с помощью видеосистемы на базе блока «Pentium Celeron 4», световом микроскопе «Лома XS 402» при увеличении в 200 раз. Для фоторегистрации через световой микроскоп применяли фотоаппарат «Canon Power Shot A540».

Одновременно *in vitro* проведено экспериментальное исследование для изучения литолитического воздействия комплекса 3% и 3% – группа №1, 3% и 5% – группа №2, 5% и 5% – группа №3 растворов лимонной кислоты и натриевой соли ЭДТА на сиалолиты. Для этого 18 слюнных камней (по 6 в каждой группе) поочередно с интервалом 12 часов помещались в указанные растворы в течение 10 суток. Предварительно все конкременты были взвешены на электронных весах (аппарат «Тосметр ВЛ-210»). Через 10 суток камни были

извлечены из растворов, высушены и вновь взвешены на том же аппарате.

Статистический анализ цифрового материала проводили с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и Excel 2003. Для оценки нормальности распределения признаков использовали критерий Шапиро-Уилка. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равный 0,05. Использовали непараметрические U-критерий Манна-Уитни и T-критерий Вилкоксона.

**Результаты и их обсуждение.** Данные гистологического исследования срезов слюнной железы без и после воздействия на них предлагаемых нами растворов в разных концентрациях показало следующие результаты. На рисунке 1. представлена ткань слюнной железы, удаленной по поводу калькулезного сиаладенита (контрольное исследование). После воздействия 3% раствора лимонной кислоты и 3% ЭДТА дольки и их структура не отличаются от контроля. В отдельных участках отмечается утолщение ряда волокон до 10-15 мкм с сохранением их волнистости и гомогенности. Определяются единичные вставочные протоки с суженными просветами, полнокровие капилляров, стаз. Вокруг отдельных вставочных протоков единичные, очень мелкие очаги лимфоидной инфильтрации. Эпителиальная выстилка протоков сохранена. В целом изменения можно характеризовать как несущественные и обратимые (рис. 2). Воздействие на железу 5% раствора лимонной кислоты 5% раствора ЭДТА приводит к утолщению стенок выводных протоков на всех уровнях. Вокруг протоков форми-

руется воспалительный мононуклеарный инфильтрат. В дольках наблюдается дистрофия железистого эпителия, его атрофия, диффузно-очаговый лимфо-плазмоцитарный воспалительный инфильтрат, внутри- и междольковые

протоки деформированы, формируется перидуктальный склероз. Изменения волокон междольковой стромы в виде набухания, гомогенизации, грубоволокнистых тяжей на площади до 1-2 мм<sup>2</sup> (рис. 3).

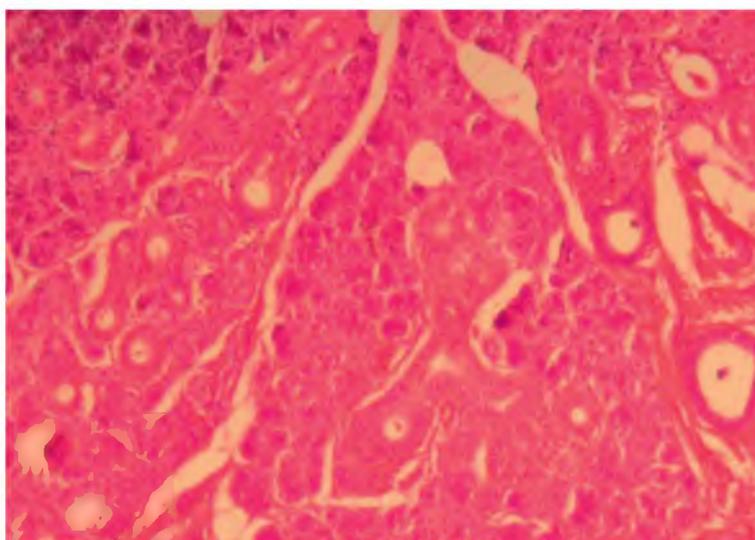


Рис. 1. СЖ до воздействия литолитических препаратов. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 200$  раз

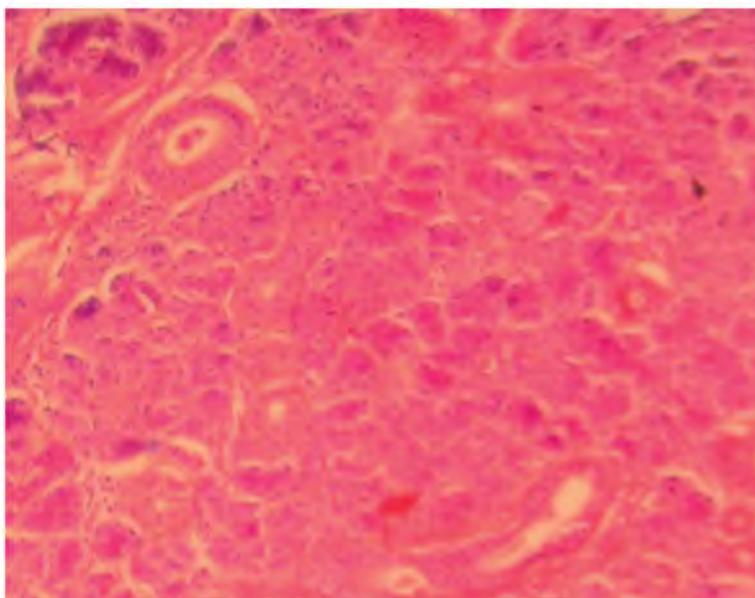


Рис. 2. СЖ после воздействия 3% раствора лимонной кислоты и 3% раствора ЭДТА. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 200$  раз

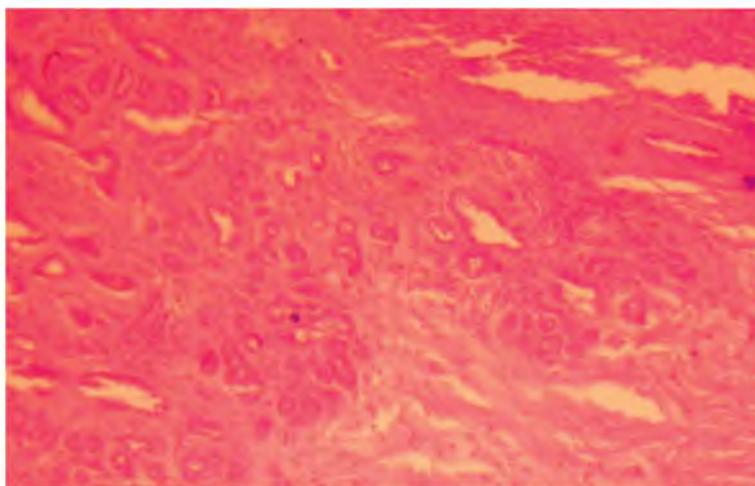


Рис. 3. СЖ после воздействия 5% р-ра лимонной кислоты и 5% раствора ЭДТА. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 200$  р.

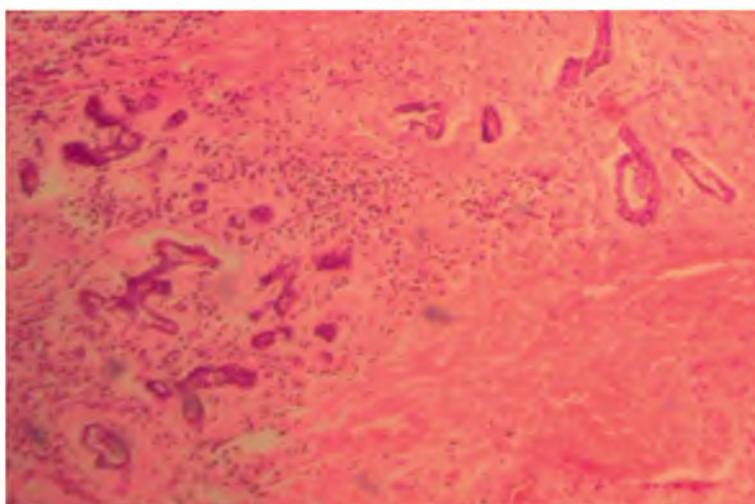


Рис. 4. СЖ после кислоты и 10% раствора ЭДТА. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 200$  р.

При анализе гистологических препаратов слюнной железы после воздействия 10% растворов лимонной кислоты и ЭДТА определяются ярко выраженные очаги развития токсического некроза междольковой стромы, по площади поражения до 4 мм<sup>2</sup> (рис. 4). Междольковые прослойки резко утолщены, представлены грубоволокнистой, мелоклеточной фиброзной тканью, дольки уменьшены в размерах, внутридольковый склероз. Концевые отделы

железы атрофичны, в незначительном количестве. Внутри- и междольковые протоки сужены и деформированы, с перидуктальным склерозом, эпителий их дистрофически изменен.

Анализ гистологических препаратов свидетельствует о том, что воздействие на слюнную железу 3% раствора лимонной кислоты и 5% раствора ЭДТА вызывает достоверно ( $P < 0,05$ ) слабые изменения в капсуле и строме, но имеет место набухание волокон стромы и их

утолщение, поперечные разрывы волокон на отдельных участках, гомогенизация. Внутридольковый отек и фиброз интерстиция, концевые отделы железы мелкие, атрофичные. Сохраняется волнистость строения волокон стромы, т.е. оригинальное строение не нарушено. Учитывая полученные результаты и проецируя их на клинические исследования, можно утверждать о безопасности методики комбинированного при-

менения исследуемых литолитических растворов у пациентов со слюнно-каменной болезнью. Статистически значимые отличия по избранным критериям ( $P < 0,05$ ) результатов исследования растворимости слюнных камней в исследуемых группах комбинацией препаратов для внутрипротокового введения представлены в виде таблицы.

Таблица - Литолитическая активность комбинации 3-5% растворов ЛК и ЭДТА

	№	m исходная, (г)	m через 10 дней (г)	Убыль m (г)	Убыль m (%)
Группа №1 3% растворы ЛК и ЭДТА	1	0,2989	0,1905	0,0974	36,2
	2	0,1589	рассыпался		
	3	0,5067	0,3607	0,1137	28,8
	4	0,3894	0,2403	0,1491	38,29
	5	0,1851	рассыпался		
	6	0,1900	рассыпался		
Группа №2 3% и 5% р-ры ЛК и ЭДТА	1	0,1803	рассыпался		
	2	0,2107	0,527	0,1580	75,0
	3	0,2202	0,0327	0,1876	85,2
	4	1,3254	0,5275	0,5050	38,1
	5	0,1720	рассыпался		
	6	0,1237	рассыпался		
Группа №3 5% растворы ЭДТА и ЛК	1	0,2703	рассыпался		
	2	0,3477	рассыпался		
	3	0,3507	рассыпался		
	4	0,8959	0,5241	0,3718	41,5
	5	0,3298	рассыпался		
	6	0,5201	0,2554	0,2166	51,0

Ранее проведенные нами исследования [10,11,12] показали, что каждый из исследуемых растворов в различ-

ной степени оказывает литолитическое действие. Наибольшая растворимость слюнных камней наблюдалась при

воздействии 10% раствора натриевой соли ЭДТА (убыль массы до 77,9%, ( $P < 0,05$ )), особенно при размере конкремента до 0,19-0,52 см (чем меньше сиалолит, тем больше он растворился,  $P < 0,001$ ). Половина исследуемых минералов разрушились (раскрошились) под воздействием данного раствора. Воздействие на биоминералы 3% раствора лимонной кислоты также привело к разрушению половины исследуемых образцов, тогда как остальные конкременты уменьшились в среднем на 25,5%. 5% раствор натриевой соли ЭДТА привел к разрушению 4-х из 6-ти образцов, однако оставшиеся 2 камня уменьшились. В данном эксперименте мы установили, что сочетание двух исследуемых растворов в 5% концентрации практически максимально приблизил к воздействию растворов 10% ЭДТА – убыль массы до 51,10, ( $P < 0,05$ ) при весе более 0,5 г и рассыпание конкрементов весом до 0,4 г.

**Заключение.** Полученные данные экспериментальных исследований, позволяют сделать заключение, что применение для интрадуктарного сиалолитолиза комбинации 5% растворов лимонной кислоты и ЭДТА более рационально и целесообразно в сравнении с ранее разработанной нами методикой внутрипротоковой терапии (патент РФ № 2398576). Проецируя результаты экспериментального исследования на клинические условия, следует отметить, что реальный эффект литолиза конкрементов может быть менее выражен и потребуются коррекция сроков, частоты и длительности проведения лечения. Методика включает в себя поочередное введение через катетер в про-

ток слюнной железы 0,5-1 мл 5% растворов лимонной кислоты и ЭДТА (до чувства умеренного распирания в железе). Катетер закрывается на 30-40 секунд, затем удаляется и интенсивным потоком выделяющейся слюны конкременты до 0,3-0,5 см могут продвигаться к устью выводного протока или выходить из него в полость рта. Процедура проводится ежедневно, всего 10-12 на курс лечения. Обезболивания, как правило, не требуется, либо проводится аппликационная анестезия слизистой полости рта в области устья Вартонова протока анестетиком в виде геля. Противопоказанием для применения методики является непереносимость лимонной кислоты или ЭДТА.

### Литература

1. Абдусаламов, М.Р. *Органосохраняющие методы лечения больных слюннокаменной болезнью: автореф. дис. На соискание учен. степ. д-ра мед. наук: 14.01.14 / М.Р. Абдусаламов; МГМСУ им. А.И. Евдокимова.- Москва: Б.и., 2006.- 35 с.*
2. Афанасьев, В.В. *Слюннокаменная болезнь: диагностика и лечение с использованием метода сиалолитотрипсии. Учебное пособие по дисциплине / В.В. Афанасьев М.Р. Абдусаламов – М.: ВУНМИЦ, 2003. – 95 с.*
3. Афанасьев, В.В. *Слюнные железы. Болезни и травмы: руководство для врачей / В.В. Афанасьев – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 295 с.*
4. Серова, А.Я. *Совершенствование методов диагностики и лечения слюннокаменной болезни: автореф. дис. На соискание. учен. степ. канд. мед. наук: 14.01.14 / А.Я. Серова;*

- Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. -Санкт-Петербург: Б.И., 2017.- 24 с.
5. Щипский, А.В. Дифференциальная диагностика заболеваний слюнных желез в доступной для понимания и использования форме / А.В. Щипский //Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. – 2017. – №6. – С. 72-89
  6. Яременко, А.И. Изучение звеньев патогенеза и выявление прогностических критериев при слюннокаменной болезни / А.И. Яременко, А.Я. Разумова, С.И. Кутукова //Стоматология для всех.- 2019.- №2.- С. 4-7
  7. Seguin P., Van der Stegen D. Salivary lithiasis. Diagnosis, principles of treatment // Rev Prat, 1995 May 1, Vol. 45(9). P. 1149-53
  8. Дзеранов, Н.К. Роль биохимических методов в лечении больных мочекаменной болезнью / Н.К. Дзеранов // Урология. – 2001. - №1. –18 с.
  9. Тиктинский, О.Л. Мочекаменная болезнь: руководство для врачей /О.Л. Тиктинский, В.П. Александров. – СПб.: «Питер», 2017.-131 с.
  10. Семенников, В.И. Пути решения проблемы патогенного минералообразования в слюнных железах и почках / В.И. Семенников, А.И. Неймарк, И.Н Чечина // Российский стоматологический журнал. -2009. - № 6. - С. 39-42
  11. Семенников, В.И. Состояние микроциркуляции слюнных желез в сравнительной оценке эффективности различных методов лечения слюннокаменной болезни / В.И. Семенников, Н.В.Семенникова //Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева.-2017.- №6.-С. 65-69
  12. Способ лечения слюннокаменной болезни. Патент РФ на изобретение № 2398576 от 10.09 2010. Опубл. 10.09.10. Бюл. № 25. //Семенников В.И., Чечина И.Н., Неймарк А.И.