

Влияние патологии щитовидной железы на развитие сиаладенозов

Т.Б. Сульимова¹, М.В. Козлова¹, А.М. Мкртумян²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,
²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва

The effect of thyroid pathology on the development of sialadenosis

T.B. Sultimova¹, M.V. Kozlova¹, A.M. Mkrtumyan²

¹Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia,
²Moscow State University of Medicine and Dentistry A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

Абстракт

Слюнные железы реагируют на многие физиологические изменения в организме, а также на различные патологические процессы, в том числе на болезни эндокринной системы. Известно, что манифестные формы гипо- и гипертиреоза приводят к необратимым изменениям со стороны слюнных желез. Лечение таких пациентов заключается в компенсации заболевания и достижении ремиссии. Изучение морфологической картины слюнных желез при субклинических формах заболеваний щитовидной железы позволило бы определить этиотропную терапию сиаладенозов и сиаладенитов. Цель исследования – изучение морфологических изменений со стороны околоушных слюнных желез при субклинических формах гипо- и гипертиреоза. В статье представлена экспериментальная работа на крысах с моделированием доклинических форм гипо- и гипертиреоза. 25 крыс породы Wistar распределили по группам: I группа – 10 крыс с субклиническим гипертиреозом, II группа – 10 животных с субклиническим гипотиреозом, группу сравнения составили 5 интактных крыс. Для определения уровня свободного тироксина и тиреотропного гормона проводился забор крови из хвостовой вены. После установления тиреоидного статуса проводился забор слюнных желез с последующим изучением гистологических препаратов. У животных I группы на 10-й день на гистологических препаратах околоушной слюнной железы визуализировались функционально малоактивные дольки с выраженной лимфоидной инфильтрацией. Во II группе на 14-й день была выявлена ретенционная кистозная трансформация долек слюнной железы с лимфоидной инфильтрацией. Таким образом, отмечается наличие патологических изменений в слюнных железах на фоне субклинического гипо- и гипертиреоза. Это свидетельствует о возможности комплексного лечения: проведения коррекции тиреоидного статуса у врача-эндокринолога уже на этой стадии.

Ключевые слова: слюнная железа, сиаладенозы, сиаладениты, щитовидная железа, субклинический гипотиреоз, субклинический гипертиреоз.

Abstract

Salivary glands react to many physiological changes in the body, as well as to various pathological processes, including diseases of the endocrine systems. It is known that manifest forms of Hypo- and hyperthyroidism lead to irreversible changes in the salivary glands. Treatment of such patients is to compensate for the disease and achieve remission. The study of the morphological picture of the salivary glands in subclinical forms of thyroid disease would determine the etiotropic therapy of sialadenosis and sialadenitis. Purpose of research To study of morphological changes in the parotid salivary glands in subclinical forms of Hypo- and hyperthyroidism.

Materials and methods The article presents experimental work on rats with modeling of preclinical forms of Hypo- and hyperthyroidism. 25 Wistar rats were divided into groups: I group – 10 rats with subclinical hyperthyroidism, II group – 10 animals with subclinical hypothyroidism, the comparison group consisted of 5 intact rats. To determine the level of free thyroxine and thyroid-stimulating hormone, blood was taken from the caudal vein. After setting the thyroid status, the salivary glands were taken, with following study of biological preparations. Results In animals of the I-th group on the 10th day on histological preparations of the parotid salivary gland functionally inactive lobules with severe lymphoid infiltration were visualized. On the 14th day in group II, retention cystic transformation of salivary gland lobules with lymphoid infiltration was revealed. Thus, there are pathological changes in the salivary glands against the background of subclinical Hypo- and hyperthyroidism. This indicates the possibility of complex treatment: correction of thyroid status by an endocrinologist at this stage.

Key words: Salivary gland, sialadenosis, sialadenitis, thyroid, subclinical hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism.

Ссылка для цитирования: Сульимова Т.Б., Козлова М.В., Мкртумян А.М. Влияние патологии щитовидной железы на развитие сиаладенозов. Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2018; 4(2): 47-51.

На стоматологическом приеме пациенты с различной патологией больших слюнных желез (БСЖ) составляют 11,7% от общего числа больных, причем на долю сиаладенозов приходится 29,4% слу-

чаев, а сиаладенитов – 20,1% [1].

Неопухольевые заболевания БСЖ являются предикторами различных соматических нарушений организма [2]. Ведущая роль в развитии сиаладе-

нозов отводится патологии эндокринной системы [3]. E. Wiedzinski и Y. Chen (2003) доказали, что при гипо- и гиперфункции щитовидной железы (ЩЖ) развивается гипертрофия слюнных желез и происходит снижение образования секрета. Гипосаливация и ксеростомия сопровождаются изменением химического состава слюны, ее pH. Высокая кислотность секрета изменяет заряд мицеллы, которая теряет воду, кальций и фосфаты. Все это способствует деминерализации и некариозным поражениям твердых тканей зубов, а также развитию заболеваний органов полости рта [3–5]

М.Н. Доклаева и соавт. (2013) установили, что в 70% случаев доклинические формы гипо- и гиперфункции щитовидной железы являются причиной камнеобразования в БСЖ [6]. Без коррекции тиреоидного статуса в послеоперационном периоде у данных пациентов с сиалолитиазом отмечались рубцовые изменения и в 94% случаев присоединялся воспалительный процесс [7].

В литературе имеются данные о наличии корреляционной связи гипофункции щитовидной железы с паренхиматозным паротитом, для которого характерны изменения по типу кистообразований в слюнных железах. Основным диагностическим критерием служит сиалограмма, где определяются небольшие полости, заполненные рентгеноконтрастным препаратом [3].

В настоящее время субклинические (доклинические) формы дисфункции щитовидной железы в общей популяции варьируют от 1,3 до 17,5% в зависимости от пола и возраста. При эпидемиологических исследованиях субклинический гипотиреоз встречается чаще, чем манифестный, но в клинической практике реже диагностируется [8].

Как правило, пациенты с данной формой чаще всего обращаются к врачам другой специальности, включая стоматолога-хирурга. В силу того, что скрытые или доклинические формы дисфункции ЩЖ диагностируются по динамике лабораторных показателей крови: при нормальной концентрации гормонов щитовидной железы изменяется уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [9].

В настоящее время существует множество методов симптоматического лечения воспалительных и дистрофических процессов в слюнных железах, которые направлены на снятие острых явлений и достижение длительной ремиссии заболевания. При этом сохраняется практическая потребность в поиске этиотропной терапии сиаладенозов и сиаладенитов [10–12].

На сегодняшний день в литературе продолжают дискуссии о необходимости коррекции тиреоидного статуса при доклинических формах [6].

Целью исследования явилось изучение морфо-

логических изменений в околоушных слюнных железах (ОУСЖ) при субклинических формах гипо- и гипертиреоза.

Материалы и методы

Для решения данного вопроса создана экспериментальная модель субклинической формы гипо- и гипертиреоза у животных, отвечающая поставленной цели исследования. Для этого были отобраны 25 лабораторных крыс породы *Wistar* массой 320–340 г, которые находились в клетках со свободным доступом к лабораторному 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)».

Для моделирования субклинического гипертиреоза крысам вводили рег ос препарат левотироксина натрия в дозе 50 мкг на 100 г массы в течение 10 дней. Состояние субклинического гипотиреоза достигали введением тиреостатика тирозола рег ос в дозе 2,5 мг на 100 г массы тела в течение 2 нед.

Для оценки состояния функциональной активности щитовидной железы проводили забор крови из хвостовой вены в объеме 2 мл в микроветты. Определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ, мкМЕ/мл), свободного тироксина (Т4 свободный, пмоль/л) методом иммуноферментного анализа с использованием набора Abbott 6C5032 на анализаторе Architect в лаборатории.

Субклинический гипертиреоз диагностировался при понижении концентрации тиреотропного гормона в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой, а субклинической гипотиреоз – при повышении значений ТТГ, в то время как уровень свободного тироксина находился в пределах нормы, на уровне значений контрольной группы.

Животные в зависимости от тиреоидного статуса были распределены в три группы: I – 10 крыс с моделью субклинического гипертиреоза; II – 10 крыс с субклиническим гипотиреозом; III группу (контрольную) составили 5 особей.

В начале и в конце эксперимента, а также перед взятием крови на этапах исследования производилось взвешивание животных (рис. 1).

После лабораторной диагностики субклинических форм гипо- и гипертиреоза у крыс под эндоназальным наркозом диэтиловым эфиром осуществлялась паротидэктомия околоушных слюнных желез. Образцы ткани фиксировали в 10% нейтральном формалине (pH 7,0–7,2). Гистологические срезы монтировали и расправляли на предметных стеклах, окрашивали гематоксилином и эозином. В дальнейшем препараты изучались на



Рис. 1. а - взвешивание животных; б — забор крови из хвостовой вены.

микроскопе Leica DM LB (Германия) на кафедре патологической анатомии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием стандартного отклонения. Сравнение совокупностей по количественным признакам (параметрический анализ) проведен с использованием *t*-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей. Достоверность результатов оценивалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У крыс контрольной группы не наблюдались отказ от корма и какие-либо другие отклонения в поведении. Внешнее состояние крыс осталось без изменений, шерстка блестящая и чистая, ОУСЖ не визуализировались.

При анализе гистологических срезов дольки околоушной слюнной железы были представлены плотно расположенными ацинарными секретор-

ными клетками. Междольковые протоки с умеренно расширенным просветом были выстланы уплощенным эпителием. Слюнная железа с умеренно выраженной функциональной активностью, без повреждения ацинусов и неизменной стромой (рис. 2).

На 10-й день у животных первой группы, получавших левотироксин натрия в дозе 50 мкг на 100 г, средняя масса тела составила $290 \pm 14,8$ г, что было ниже значений контрольной группы на $35,2 \pm 1,7$ г. Изменений в поведении животных не наблюдалось. При внешнем осмотре у 8 крыс отмечалось увеличение околоушных слюнных желез. В анализах крови при нормальных значениях Т4 св. уровень тиреотропного гормона был статистически значимо понижен по сравнению с показателем контрольной группы на 32,36%, что соответствовало субклиническому гипертиреозу (см. таблицу).

На 8 из 10 гистологических препаратов были выявлены определенные изменения в структуре околоушных слюнных желез. Визуализировались функционально малоактивные дольки с накопле-

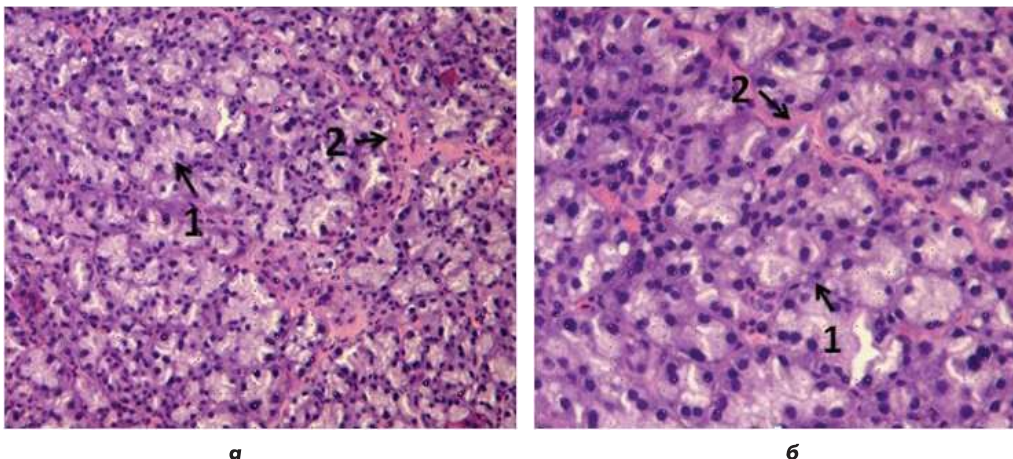


Рис. 2. Гистологические препараты ОУСЖ контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином; а - увеличение $\times 100$; б - увеличение $\times 200$; 1 - ацинарные секреторные клетки, 2 - просвет междольковых протоков.

Уровень ТТГ и Т₄ св. в сыворотке крови лабораторных животных ($M \pm m$)

Показатели	I группа (n=10)	II группа (n=10)	Контрольная (n=5)	p
ТТГ, мкМЕ/мл	0,096±0,04	0,437±0,05	0,294±0,03	*0,002 **0,030
Т ₄ свободный, пг/мл	0,83±0,04	0,79±0,05	0,80±0,03	*0,560 **0,867

Примечание. * Различие с контролем I группы. ** Различие с контролем II группы.
Достоверность при $p < 0,05$.

нием секрета, склероз междольковой и перидуктальной стромы с выраженной лимфоидной инфильтрацией (рис. 3).

Крысы II группы (рег ос тирозол в дозе 2,5 мг на 10 г) удовлетворительно переносили прием препарата. Важно, что животные не отказывались от привычной для них пищи, отмечались их спокойное и уравновешенное поведение, адекватная (без признаков агрессивности) реакция на пероральное введение тиреостатика. Окрас животных не менялся, шерсть не линяла, была чистой и блестящей.

На 14-й день средняя масса тела животных составила $360,8 \pm 21,9$ г, что на $20,1 \pm 1,5$ г больше, чем в контрольной группе. При внешнем осмотре на-

блюдалось увеличение ОУСЖ у всех 10 животных. В сыворотке крови концентрация тиреотропного гормона была на 48,64% выше уровня значений контрольной группы при нормальном уровне свободного тироксина, что соответствовало субклиническому гипотиреозу (см. таблицу).

На 9 из 10 гистологических препаратов околушных слюнных желез были выявлены реактивная ретенционная кистозная трансформация долек ОУСЖ и функционально малоактивные дольки с накоплением секрета. Внутри- и междольковые ретенционно расширенные протоки выстланы уплощенным эпителием. Склероз междольковой и перидуктальной стромы с выраженной лимфоид-

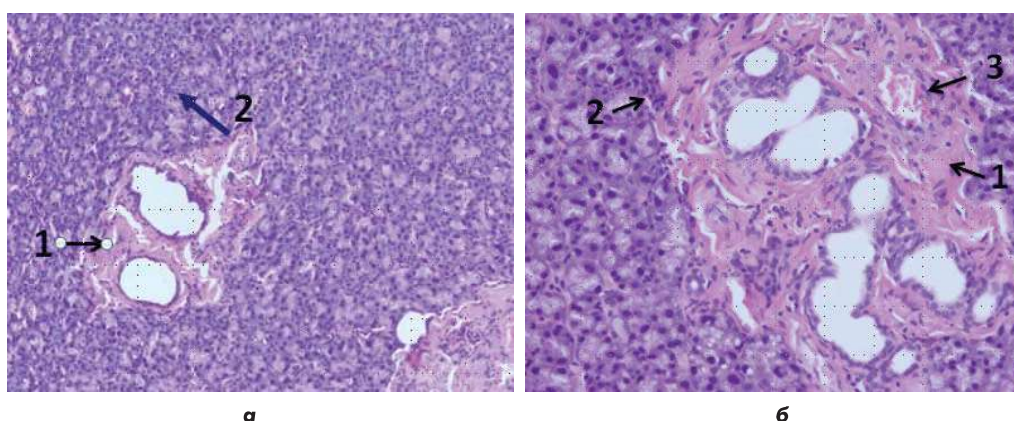


Рис. 3. Гистологические препараты ОУСЖ животных I группы (субклинический гипертиреоз). Окраска гематоксилином и эозином; а - увеличение $\times 120$, б - увеличение $\times 200$; 1 - склероз междольковой и перидуктальной стромы, 2 - лимфоидная инфильтрация, 3 - полнокровие сосудов.

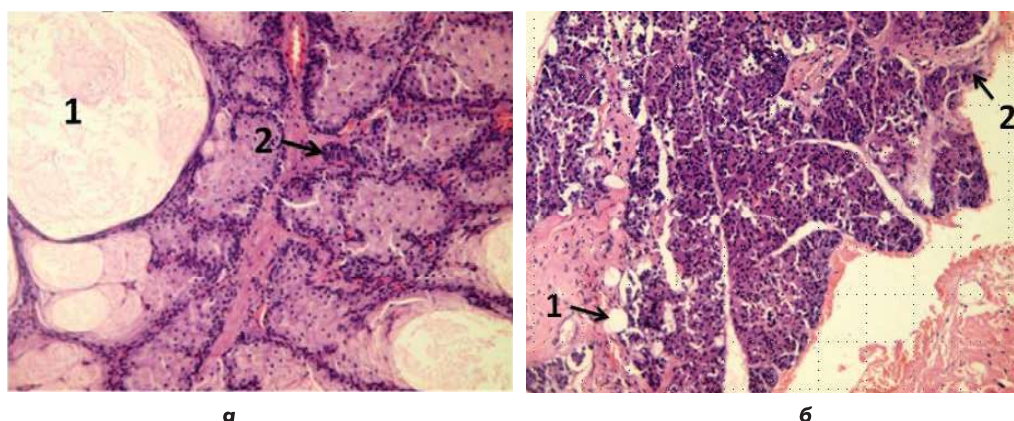


Рис. 4. Гистологическая картина ОУСЖ животных II группы (субклинический гипотиреоз). Окраска гематоксилином и эозином; а - увеличение $\times 200$, б - увеличение 75; 1 - кистозная трансформация долек СЖ, 2 - лимфоидная инфильтрация.

ной инфильтрацией. В строме неравномерное полнокровие сосудов (рис. 4).

Заключение

У экспериментальных животных (крысы линии Wistar) при субклиническом гипотиреозе наблюдаются морфологические изменения в ОУСЖ в виде кистозной трансформации в тканях железы с лимфоидной инфильтрацией. При субклиническом гипертиреозе определяется усиленная лимфоидная инфильтрация околушной слюнной железы.

Уже на данном этапе дисфункции щитовидной железы являются триггером развития патологических процессов в паренхиме слюнной железы, которые в дальнейшем приводят к необратимым изменениям.

Исследование подтверждает необходимость проведения этиотропной терапии сиаладенозов и сиаладеноитов совместно с врачом-эндокринологом уже на стадии субклинических форм дисфункции щитовидной железы.

Литература

1. Афанасьев В.В., Винокурова О.Ю., Ордашев Х.А., Абдусаламов А.О., Гитихмаев Ю.М. Анализ заболеваний слюнных желез по данным клиники хирургической стоматологии челюстно-лицевого госпиталя ветеранов войн г. Москвы. *Российский стоматологический журнал*. 2015; 19(3): 27-29 [Afanasyev V.V., Vinokurova O.Yu., Ordashev Kh.A., Abdusalamov A.O., Gitikhmaev Yu.M. Analysis of diseases of the salivary glands according to the clinic of surgical dentistry of maxillofacial hospital of war veterans in Moscow. *Russian dental journal*. 2015; 19(3): 27-29. In Russian].
2. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна. М.: РАМН, 2003. 204 с. [Afanasyev V.V., Vinokurova O.Yu., Ordashev Kh.A., Abdusalamov A.O., Gitikhmaev Yu.M. Analysis of diseases of the salivary glands according to the clinic of surgical dentistry of maxillofacial hospital of war veterans in Moscow. *Russian dental journal*. 2015; 19(3): 27-29. In Russian].
3. Асиятилов Г.А. Заболевания слюнных желез при поражении щитовидной железы: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21. М., 2009. 3 с. [Asiyatillov G.A. Diseases of the salivary glands in the defeat of the thyroid gland: cand. of med. sc. M.; 2009. 3 p. In Russian].
4. Микаелян Н.П., Комаров О.С., Давыдов В.В., Мейснер И.С. Биохимия ротовой жидкости в норме и при патологии.

Учебно-методическое пособие. Под ред. А.В. Шестопалова. М., 2017: 15-19 [Mikaelyan N.P., Komarov O.S., Davydov V.V., Meisner I.S. *Biochemistry of oral fluid in health and disease. Teaching manual. Shestopalov A.V., editor. M., 2017: 15-19.*]

5. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 131-171 [Vavilova T.P. *Biochemistry of tissues and fluids. M.: GEOTARMedia; 2008: 131-171. In Russian.*]

6. Доклаева М.Н. Особенности ведения пациентов со слюнно-каменной болезнью при патологии щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14. М., 2013: 74 с. [Doklaeva M.N. *Features of management of patients with salivary stone disease in thyroid pathology:: cand. of med. sc. M., 2013: 74. In Russian.*]

7. Козлова М.В., Мкртумян А.М., Доклаева М.Н. Сиалолитиаз у пациентов с патологией щитовидной железы: лечение, реабилитация и профилактика. *Современные исследования социальных проблем*. 2013; 4(24): 51 с. doi: 10.12731/2218-7405-2013-4-1. [Kozlova M.V., Mkrtyunyan A.M., Doklaeva M.N. *Sialolithiasis in patients with thyroid disease: treatment, rehabilitation and prevention. Modern studies of social problems (electronic scientific journal)*. 2013; 4(24): p. 51. doi: 10.12731/2218-7405-2013-4-1. In Russian].

8. Свириденко Н.Ю., Косьянова Н.А. Субклинический гипотиреоз. *Лечащий врач*. 2006; 10: 58-61 [Sviridenko N. Yu., Kosyanova N. A. *Subclinical hypothyroidism. Attending doctor*. 2006; 10: 58-61. In Russian].

9. Hollowell J.G., Staehling N.W. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(2): 489-499. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182.

10. Орехов С.Н., Матвеев С.В., Карамян А.Э., Ибрагимова Э.З. Причины нарушения секреции слюнных желез и способы лечения. *Medical sciences*. 2017; 4: 58-64 [Orekhov S.N., Matveev S.V., Karakyan A.E., Ibragimova E.Z. *Causes of violation of the secretion of the salivary glands and methods of treatment. Medical sciences*. 2017; 4: 58-64. In Russian].

11. Рунова М.Б. Современные принципы диагностики и лечения заболеваний слюнных желез. *Стоматология*. 2011; (3): 152-156 [Runova M. B. *Modern principles of diagnostics and treatment of diseases of the salivary glands. Dentistry*. 2011; (3): 152-156. In Russian].

Для корреспонденции/Corresponding author

Козлова Марина Владленовна/ Kozlova Marina profkoz@mail.ru

Конфликт интересов отсутствует