

**СУЛЬТИМОВА ТУЯНА БАТОРОВНА**

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО  
АЛГОРИТМА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИЛАДЕНОЗАМИ  
ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

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**

**Официальные оппоненты:**

**Иорданишвили Андрей Константинович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, профессор кафедры

**Сипкин Александр Михайлович** – доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», отделение челюстно-лицевой хирургии, руководитель отделения, кафедра челюстно-лицевой хирургии и госпитальной хирургической стоматологии, заведующий кафедры

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.06, созданного на базе ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

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

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Атрушкевич Виктория Геннадьевна**

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Лечение реактивно-дистрофических процессов слюнных желез (СЖ) остается актуальным вопросом современной стоматологии. Сиаладенозы характеризуются секреторными нарушениями и органическими изменениями СЖ вследствие нейрогуморальной дисфункции [Ромачева И.Ф. и соавт., 1987; Колесов В.С., 1987; Саидкаримова У.А., 1991; Ронь Г.И., 1992; Щипский А.В., 2002; Амерханов М.В., 2002; Авдиенко О.В., 2008; Винокурова О.Ю., 2017; Mandel L. et al., 2002.; Löfgren C.D. et al., 2012; Amita V. et al., 2019; Davis A.V. et al., 2021]. В настоящее время их доля достигает 10–18 % среди заболеваний СЖ [Ромачева И.Ф., 1973; Саидкаримова У.А., 1991; Афанасьев В.В., 1993, 2012; Винокурова О.Ю., 2017].

Согласно современным представлениям, одним из патогенетических факторов развития сиаладенозов является тесная функциональная связь СЖ с щитовидной железой (ЩЖ) [Асиятилов Г.А., 2009; Доклаева М.Н., 2013; Muralidharan, D. et al., 2013; Naik, M.M. et al., 2018]. По мнению различных авторов, при гипотиреозе наблюдаются гипертрофия СЖ и снижение образования секрета, что приводит к ксеростомии [Delporte C. et al., 2006; Ihrler S.Y. et al., 2010; An Y.S. et al., 2013; Pang, X.A. et al., 2021]. В свою очередь, гипосаливация сопровождается изменением химического состава слюны, ее рН. 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 [Вавилова Т.П., 2008].

По данным литературы, субклинические (доклинические) формы дисфункции ЩЖ 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 [Мозеров С.А. и соавт., 2011; Gencer B. et al., 2012; Zhao T. et al., 2018]. Доклинические формы дисфункции ЩЖ выявляются по динамике лабораторных показателей крови: при нормальной концентрации тиреоидных гормонов изменяется уровень тиреотропного гормона (ТТГ) [Хеннесси Дж.В. и соавт., 2016; Wildisen L. et al., 2021]. В литературе не освещено состояние околоушных слюнных желез (ОУСЖ) при субклиническом гипотиреозе.

В настоящее время известно, что при снижении слюнообразования создаются условия для инфицирования протоков и ацинусов СЖ восходящей микрофлорой

полости рта, что является причиной обострений заболевания и дальнейших органных нарушений [Афанасьев В.В. и соавт., 2016]. При этом основой патологического процесса любой этиологии является запуск цитокинового каскада [Хайдуков С.В. и соавт., 2017; Симбирцев А.С., 2018; Савлевич Е.Л. и соавт., 2021]. В литературе описаны единичные исследования системы цитокинов у пациентов с воспалительными заболеваниями СЖ. Однако большинство из них было посвящено изучению в смешанной слюне [Мальшев М.Е. и соавт., 2015; Иорданишвили А.К. и соавт., 2020; Streckfus C. et al., 2001; Roescher N. et al., 2009; Kang E.H. et al., 2011; Khyani I.A.M. et al., 2017; Chen X. et al., 2019; Singh P. et al., 2020]. Следовательно, оценка показателей локального иммунитета паротидного секрета при сиаладенозах у пациентов с дисфункцией ЩЖ является важным звеном в указанных заболеваниях.

У больных сиаладенозом ОУСЖ в сочетании с тиреоидной патологией терапия в виде местного лечения и коррекции гормонального статуса врачом-эндокринологом приводит только к временной ремиссии заболевания [Козлова М.В. и соавт., 2020]. Однако качество жизни таких пациентов не улучшается, отмечается сохранение гипосаливации, гипертрофии СЖ и возникновение частых рецидивов. Поэтому поиск этиотропного метода лечения реактивно-дистрофических заболеваний СЖ является все еще актуальным.

На сегодняшний день использование терапевтических свойств активных компонентов растительных препаратов набирает популярность. Y.D. Min и соавторы (2007), P. Saini и соавторы (2012), J. Varghese и соавторы (2019) выявили каждый в своих работах, что под воздействием растительных экстрактов возможно снижение экспрессии тучными клетками интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-8, фактора некроза опухоли (TNF) и простагландина 2 [Min Y.D. et al., 2007, Saini P. et al., 2012, Varghese J. et al., 2019]. D. Gleiznys и соавторы (2019) определили достоверное снижение уровня IL-1 $\beta$  и повышение концентрации IL-10 в лейкоцитах венозной крови [Gleiznys D. et al., 2019]. F. Bohm и соавторы (2007), P.E. Marik и соавторы (2017) установили, что лечение витамином С снижает IL-6 и блокирует *in vivo* высвобождение IL-6 в эндотелии, индуцированное эндотелином-1 [Bohm F. et al., 2007, Marik P.E. et al., 2017].

Одновременно фитопрепараты отечественного производства приобретают широкое применение в терапевтических целях. В связи с вышеизложенным представляется актуальным подбор оптимальной дозировки фитопрепарата

местного длительного действия в комплексной терапии и анализ изменений цитокинового профиля в качестве оценки эффективности данного лечения.

**Цель исследования** – повышение эффективности лечения сиаладеноза околоушных слюнных желез у пациентов с дисфункцией щитовидной железы.

### **Задачи исследования**

1. Создать модели субклинического гипо- и гипертиреоза у крыс породы *Wistar* и изучить морфологические состояния околоушных слюнных желез животных при субклинических формах патологии щитовидной железы.
2. Провести сравнительные исследования уровней цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF в паротидном секрете у здоровых людей и у больных сиаладенозом околоушных слюнных желез при гипотиреозе.
3. Доказать эффективность фитопрепарата местного длительного действия в комплексном лечении пациентов с сиаладенозом околоушных слюнных желез при гипотиреозе.
4. Разработать алгоритм ведения пациентов с сиаладенозом околоушных слюнных желез при дисфункции щитовидной железы.

### **Научная новизна исследования**

- Впервые создана экспериментальная модель субклинического гипо- и гипертиреоза на крысах и выявлены морфологические изменения ОУСЖ при данной патологии.
- Впервые установлено, что при субклинических формах дисфункции ЩЖ происходят морфологические изменения, характерные для сиаладеноза ОУСЖ (кистозная трансформация долек СЖ, полнокровие сосудов, склероз ацинарной ткани, лимфоидная инфильтрация паренхимы и стромы).
- Впервые в качестве диагностического метода и критерия эффективности проводимого лечения у пациентов с сиаладенозами ОУСЖ использован иммуноферментный анализ про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IL-10) в паротидном секрете.
- Впервые доказано, что фитопрепарат местного длительного действия в составе комплексного лечения способствовал снижению провоспалительных интерлейкинов и повышению противовоспалительного цитокина в паротидном секрете пациентов с сиаладенозом ОУСЖ при гипотиреозе.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

На клиническом этапе доказано, что при сиаладенозе ОУСЖ в паротидном секрете резко увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов. Определено, что базовое лечение сиаладеноза ОУСЖ улучшает клиническую картину заболевания, но при этом сохраняются повышенные уровни цитокинов в слюне.

Полученные данные подтвердили, что комплексный подход к лечению сиаладеноза ОУСЖ при гипотиреозе, включающий коррекцию тиреоидного статуса врачом-эндокринологом, базовую терапию заболевания ОУСЖ и применение фитопрепарата местного длительного действия, способен уменьшать концентрации провоспалительных цитокинов в паротидном секрете и улучшать клинические и функциональные показатели СЖ.

По результатам работы разработан клинико-диагностический алгоритм ведения пациентов с сиаладенозом ОУСЖ при гипотиреозе.

## **Методология и методы исследования**

Научная работа является экспериментально-клиническим исследованием.

В эксперименте создавались модели субклинического гипо- и гипертиреоза на крысах породы *Wistar*. В начале и в конце исследования оценивали внешний вид, активность, вес животных и концентрации свободного тироксина и ТТГ в сыворотке крови. Далее проводилось гистологическое исследование ОУСЖ у крыс при данной патологии на базе кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

На клиническом этапе обследованы 52 пациента с сиаладенозом ОУСЖ при гипотиреозе в отделении хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии центра клинической и эстетической стоматологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ. Применялись общие, частные и лабораторные методы исследования СЖ. Также в паротидном секрете изучали уровни про- и противовоспалительных цитокинов, что позволило оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий. Комплексная терапия состояла из коррекции тиреоидного статуса врачом-эндокринологом, местного лечения сиаладеноза ОУСЖ и дополнительного назначения фитопрепарата локального длительного действия.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

- На экспериментальном этапе при субклинических формах патологии ЩЖ имеются морфологические изменения в ОУСЖ, характерные для сиаладеноза, с выраженной лимфоидной инфильтрацией паренхимы и стромы.
- У пациентов с сиаладенозом ОУСЖ при гипотиреозе в паротидном секрете выявляются высокие концентрации провоспалительных цитокинов. После проведенной базовой терапии концентрации цитокинов не возвращаются к уровню контрольных цифр.
- Применение фитопрепарата местного длительного действия дополнительно к базовому лечению сиаладеноза ОУСЖ при гипотиреозе способствует улучшению клинических показателей и секреторной функции железы, а также приводит к достоверному снижению провоспалительных цитокинов в паротидном секрете.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным количеством введенных животных в первой экспериментальной части. У 30 крыс проводилась оценка морфологических изменений ОУСЖ при субклинических формах гипо- и гипертиреоза. Во второй клинической части обследованы 52 пациента с сиаладенозом ОУСЖ при гипотиреозе с использованием современных клинических и лабораторных (иммунологических) методов диагностики. Произведен анализ данных с применением методов статистической обработки. Полученные в ходе работы результаты согласуются с данными других отечественных и зарубежных авторов и отвечают современным представлениям о данной проблеме.

### **Личный вклад автора**

Автор изучил и проанализировал отечественную и зарубежную литературу, посвященную проблеме, сформулировал цель, задачи и дизайн исследования. Научно обосновал актуальность выбранной темы. Диссертант лично полностью провел все части исследования: экспериментальный (разделение крыс по группам, введение препаратов, взвешивание животных, забор крови и паротидэктомии) и клинический (набор пациентов, клинико-инструментальная диагностика, лечение). Автор совместно с профильными специалистами принимал непосредственное участие в интерпретации данных всех лабораторных исследований. Диссертант самостоятельно выполнил анализ и статистическую обработку данных, описал полученные экспериментальные и клинические результаты, на основе которых

сформулировал выводы и практические рекомендации. Также лично автором составлены презентации для выступлений на научно-практических конференциях, написаны статьи, текст диссертационной работы и автореферат.

### **Список публикаций по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из которых 2 статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях: XXXVII итоговая научная конференция Общества молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, 2015); Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинская весна-2015» (Москва, 2015); XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2016); II Всероссийский научно-практический стоматологический конгресс среди молодых ученых и студентов-стоматологов «Дни науки в АМС-2016» (Санкт-Петербург, 2016); Национальный конгресс с международным участием «Паринские чтения 2018. Перспективные решения в прогнозировании, диагностике, лечении и реабилитации заболеваний черепно-челюстно-лицевой области и шеи» (Минск, 2018); IV ежегодная научно-практическая конференция выпускников Академии ФГБУ ДПО «ЦГМА» (Москва, 2018); I Всероссийская научно-практическая конференция 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 им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, 2018); V научно-практическая конференция выпускников Академии ФГБУ ДПО «ЦГМА» (Москва, 2019); Всероссийская межвузовская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы стоматологии» (Москва, 2021).

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании кафедры стоматологии и оториноларингологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ ДПО «ЦГМА»), кафедры хирургической стоматологии Федерального государственного



бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России), кафедры терапевтической стоматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России) (Сеченовский Университет), Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора) (протокол № 5 от 25 апреля 2022 года).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты диссертации внедрены в работу отделения хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии центра клинической и эстетической стоматологии ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ, в лечебную деятельность кабинета хирургической стоматологии ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 66» Департамента здравоохранения г. Москвы и ГАУЗ «Стоматологическая поликлиника № 53» ДЗМ. Материалы исследования включены в лекции и практические занятия на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» в рамках программ высшего профессионального образования, профессиональной переподготовки и общего усовершенствования, реализуемых по специальности «Стоматология хирургическая».

### **Структура и объем диссертации**

Материалы диссертации изложены на 127 страницах машинописного текста. Научная работа содержит введение, 4 главы, клинические примеры, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, 1 приложение. Научная работа иллюстрирована 39 рисунками и содержит 16 таблиц. Библиографический указатель состоит из 169 источников, из них 105 отечественных, 64 зарубежных автора. Диссертация оформлена согласно ГОСТ Р 7.0.11-2011.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Научная работа представлена в виде экспериментально-клинического исследования, которое проводилось на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА».

**В экспериментальной части** были отобраны 30 крыс породы *Wistar*. Животные поровну были разделены на три группы. В **I группе** вводили *per os* препарат левотироксина натрия в дозе 50 мкг/100 г массы в течение десяти дней, таким образом достигали состояния субклинического гипертиреоза. Во **II группе** десяти животным давали *per os* тиамазол в дозе 2,5 мг на 100 г массы тела в течение двух недель для моделирования субклинического гипотиреоза. Десять особей без патологии со стороны ЩЖ составили **III группу сравнения**.

На протяжении всего эксперимента наблюдали за животными, а именно за их внешним видом, поведением, активностью и весом. Забор крови из хвостовой вены осуществляли на 7, 10, 14-е сутки для определения тиреоидного состояния крыс. По анализам крови, когда концентрация ТТГ увеличивалась в 1,5 раза ( $p = 0,03$ ) по сравнению с группой сравнения при неизменном свободном тироксине, диагностировали субклинический гипотиреоз. При снижении ТТГ в 3 раза ( $p = 0,001$ ) в отличие от группы сравнения при нормальном  $T_{4\text{св}}$  выявляли субклинический гипертиреоз. В дальнейшем под наркозом диэтиловым эфиром проводилась паротидэктомия для дальнейшего гистологического исследования ОУСЖ (рисунок 1).

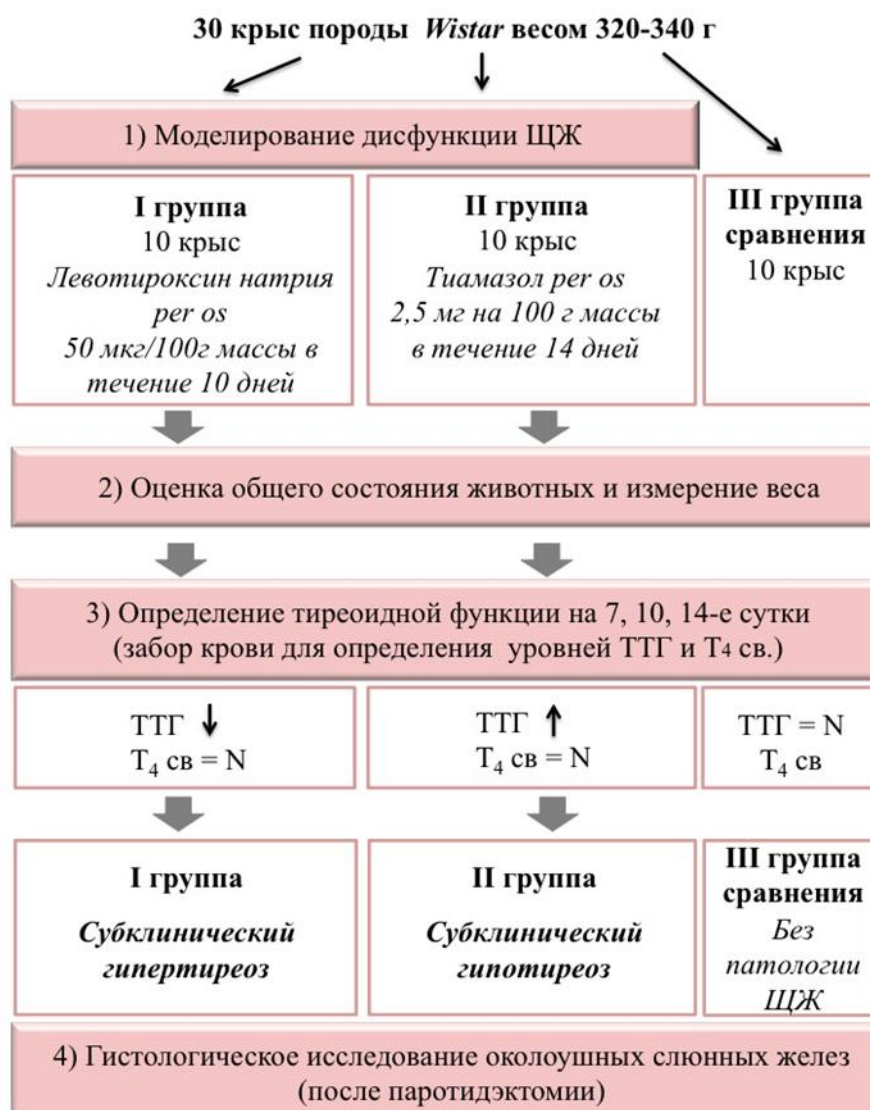


Рисунок 1 – Дизайн экспериментальной части исследования

**В клинической части**, состоящей из трех этапов, приняли участие 52 человека с сиаладенозом ОУСЖ при гипотиреозе. Критерии включения составили пациенты с хроническими реактивно-дистрофическими процессами ОУСЖ, находившиеся на диспансерном наблюдении у врача-эндокринолога по поводу гипотиреоза.

На первом этапе диагностики были сформированы группы: **I контрольная** – 20 человек (11 женщин и 9 мужчин, средний возраст –  $41,6 \pm 5,7$  лет) без патологии со стороны СЖ и ЩЖ, с санированной полостью рта, **II основная** – 52 человека (42 женщины и 10 мужчин, средний возраст  $49,9 \pm 14,4$  лет) с сиаладенозом ОУСЖ.

Комплексное клиничко-лабораторное обследование пациентов состояло из общих методов (опрос, оценка местного статуса при помощи анкеты, осмотр), частных (зондирование протоков ОУСЖ, сиалометрия, сиалография) и

лабораторных (общеклинические и биохимические исследования крови, также исследование цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF и IL-10 в паротидном секрете методом иммуноферментного анализа).

На втором этапе все пациенты **II группы** с сиаладенозом ОУСЖ при гипотиреозе были распределены на подгруппы в зависимости от схемы лечения:

**IIА** – 26 человек (21 женщина, 5 мужчин) получали базовую терапию;

**IIБ** – 26 пациент (21 женщина, 5 мужчин) лечили базовой терапией и дополнительно назначали фитопрепарат местного пролонгированного действия (состав: календула, тысячелистник, зверобой, корень солодки, плоды шиповника, яблочный пектин, флавоноиды, витамин С). Таблетка фиксировалась на слизистой оболочке неба и рассасывалась более трех часов. Дозировка: по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 21 дня.

Комплексное базовое лечение состояло из:

1. Общей терапии, направленной на коррекцию эндокринной дисфункции врачом-эндокринологом. Также назначался препарат, содержащий комплекс протеолитических ферментов (панкреатин, папаин, рутозида тригидрат, бромелаин, трипсин, липаза, амилаза, химотрипсин), *per os* по 3 таблетки 2 раза в день в течение 2 недель.

2. Местного лечения сиаладеноза ОУСЖ, включающего в себя: бужирование и инстилляцию протоков физиологическим 0,9 %-ным раствором хлорида натрия, наружные блокады на область ОУСЖ 0,5 %-ным раствором новокаина N 5, компрессы с 30 %-ным раствором диметилсульфоксида в разведении с водой 1:3 по 30 минут 1 раз в день.

Третий этап – контрольное обследование проводилось через один и шесть месяцев после лечения. Эффективность терапии оценивали анкетой, осмотром, пальпацией ОУСЖ, сиалометрией и анализом цитокинового статуса паротидного секрета (рисунок 2).

Обработка полученных данных проведена на персональном компьютере при помощи пакета программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, Ink., США) по стандартным методам вариационной статистики.

### І ЭТАП – ОБСЛЕДОВАНИЕ

І контрольная группа – 20 людей без патологии СЖ и ЩЖ		II основная группа – 52 пациента с диагнозом сиаладеноз ОУСЖ	
1. Общие методы исследования	2. Частные методы исследования	3. Лабораторные методы исследования	
1) Опрос 2) Осмотр 3) Пальпация ОУСЖ	1) Зондирование протоков ОУСЖ 2) Сиалометрия 3) Сиалография	1) Анализы крови (ОАК, С-реактивный белок, ТТГ, Т <sub>4</sub> св, АТ к ТПО, АНФ, анти-La/SS-B, анти-Ro/SS-A и РФ) 2) ИФА IL-1β, IL-6, IL-10 и TNF в секрете ОУСЖ	

### II ЭТАП – ЛЕЧЕНИЕ

IIА группа – 26 пациентов: <u>общее и местное лечение</u>		IIБ группа – 26 пациентов: <u>общее и местное лечение + фитопрепарат</u>	
1. Общее лечение	2. Местное лечение	3. Дополнительное лечение	
1) Коррекция тиреоидного статуса у врача-эндокринолога. 2) Назначение препарата из комплекса протеолитических ферментов, <i>per os</i> по 3 табл. 2 р/день в теч. 2 нед.	1) Бужирование протоков ОУСЖ. 2) Инстилляционная терапия протоков ОУСЖ р-р NaCl 0,9 %. 3) Наружные блокады ОУСЖ по А.В. Вишневному р-р новокаина 0,5 %. 4) Компрессы на область ОУСЖ р-р ДМСО 30 %	Назначение фитопрепарата в виде таблеток местного пролонгированного действия по 1 табл./ 2 раза в сутки в течение 21 дня	

### III ЭТАП – КОНТРОЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ (через 1 и 6 месяцев)

1. Общие методы исследования	2. Частные методы исследования	3. Лабораторные методы исследования
1) Опрос (анкета) 2) Осмотр 3) Пальпация ОУСЖ	Сиалометрия	Имуноферментный анализ уровней IL-1β, IL-6, IL-10 и TNF в секрете ОУСЖ

Рисунок 2 – Дизайн клинической части исследования

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Результаты экспериментальной части

При субклиническом гипертиреозе определялся склероз междольковой и перидуктальной стромы (100 %), также с лимфоидной инфильтрацией паренхимы (50 %), стромы (70 %) и полнокровием сосудов ОУСЖ (рисунок 3).

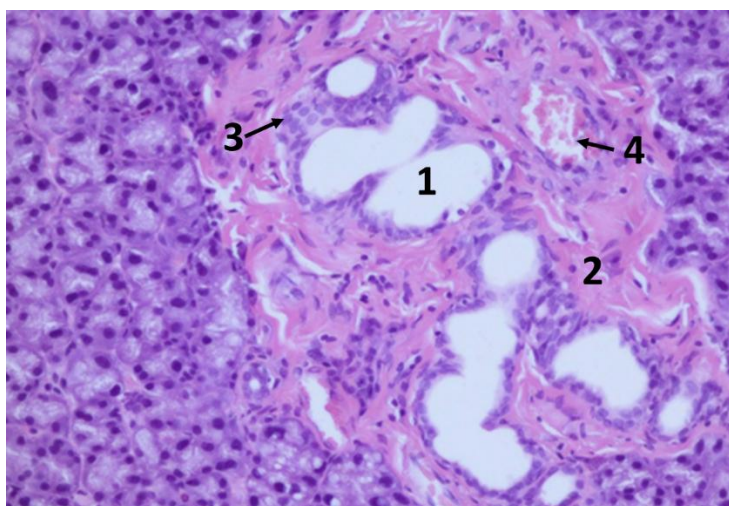


Рисунок 3 – Гистологические препараты ОУСЖ животных I группы. Окраска – гематоксилин и эозин; увеличение – х 200. Дольки слюнной железы с умеренно выраженной функциональной активностью, (1) расширением междольковых протоков с уплощением их эпителия, (2) перидуктальным склерозом, (3) очаговой лимфоидной инфильтрацией и (4) полнокровие сосудов

При субклиническом гипотиреозе визуализировались морфологические изменения в ОУСЖ в виде кистозной трансформации долек СЖ у 60 % животных, с лимфоидной инфильтрацией перидуктальной стромы полнокровием сосудов у 70 % (рисунок 4).

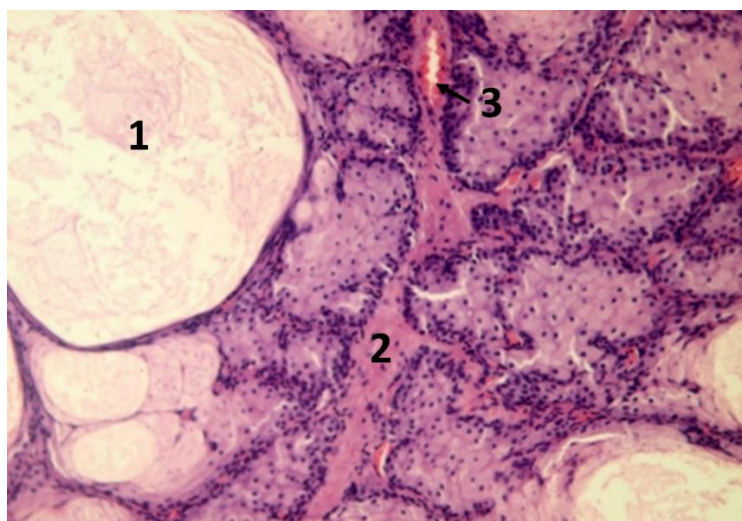


Рисунок 4 – Гистологические препараты ОУСЖ животных II группы. Окраска – гематоксилин и эозин; увеличение – х 200. (1) Реактивная ретенционная кистозная трансформация долек слюнной железы с уплотненным эозинофильным и слабо базофильным секретом. (2) Слабо выраженный склероз междольковой и перидуктальной стромы. (3) В строме неравномерное полнокровие сосудов и лимфоидная инфильтрация

Таким образом, экспериментальный этап продемонстрировал, что уже доклинические формы дисфункции щитовидной железы способны оказывать влияние на развитие патологических процессов в тканях СЖ, которые в дальнейшем приводят к необратимым органным и функциональным изменениям.

Первичный гипотиреоз является одним из распространенных эндокринных заболеваний. По данным литературы, распространенность первичного гипотиреоза составила 4,6 %, а гипертиреоза - 1,6 % [Трошина Е.А. и соавт., 2014; Дедов И.И. и соавт., 2021], поэтому во второй клинической части исследования были включены пациенты с гипотиреозом.

Учитывая наличие выраженной лимфоидной инфильтрации в паренхиме, междольковой и перидуктальной строме ОУСЖ в эксперименте, в дальнейшем у пациентов с сиаладенозом ОУСЖ начали изучение в паротидном секрете регуляторов локального иммунитета – цитокинов.

### **Результаты клинической части**

На этапе диагностики было выявлено, что 46 % пациентов II основной группы с сиаладенозом ОУСЖ наблюдались у врача-эндокринолога по поводу узловых образований в ЩЖ и 54 % находились на ГЗТ и принимали L-тироксин.

Обследуемые жаловались на сухость в полости рта, безболезненное увеличение и неприятные ощущения в области ОУСЖ. По результатам анкеты оценка местного статуса в баллах была выше в 32 раза ( $p = 0,0001$ ) по сравнению с I контрольной группой, что соответствовало критерию «неудовлетворительное состояние».

При осмотре чаще наблюдалось одностороннее увеличение ОУСЖ у 23 % исследуемых. Слизистая оболочка рта визуализировалась слабо увлажненной и с выраженной сухостью у 79 %. У 33 % пациентов отмечали наличие фибринозных включений в отделяемом из протоков ОУСЖ, и у 58 % вовсе не получен секрет.

Данные сиалометрии продемонстрировали II степень ксеростомии. Секреторная функция желез была снижена в 2,3 раза ( $p = 0,04$ ) по сравнению с I контрольной группой. На сиалограммах у 19 % пациентов имелись сужения протоков III–IV порядка. В остальных 81 % случаях наблюдались неравномерные расширения основного протока, выявлялись сужения протоков III–IV порядка,

оканчивающиеся в виде мелких полостей, заполненных рентгеноконтрастным веществом.

По лабораторным анализам крови средние значения ТТГ составили  $3,72 \pm 0,24$  мкМЕ/мл,  $T_4$ св. –  $14,21 \pm 0,34$  пмоль/л, т.е. показатели находились в пределах референсных значений и свидетельствовали об эутиреоидном состоянии обследуемых II основной группы.

При исследовании медиаторов локального клеточного иммунитета методом иммуноферментного анализа по сравнению с I контрольной группой выявлен цитокиновый дисбаланс в паротидном секрете, что проявилось резким увеличением количества провоспалительных компонентов: IL-1 $\beta$  в 2,7 раза ( $p = 0,03$ ), IL-6 в 2,5 раза ( $p = 0,0002$ ), TNF в 18,6 раза ( $p = 0,002$ ) – одновременно со снижением противовоспалительного интерлейкина IL-10 в 1,4 раза ( $p = 0,02$ ).

Таким образом, проведенные клинические и лабораторные исследования демонстрируют наличие постоянного хронического патологического процесса в ОУСЖ и перманентного напряжения всех компонентов иммунного ответа. Избыточная секреция провоспалительных цитокинов может указывать на активное течение патологических процессов, приводящих в последующем к гипертрофии ОУСЖ и гипосаливации.

### **Результаты лечения**

Во всех группах через месяц после лечения пациенты ощущали улучшение. По результатам анкеты балльная оценка местного статуса пациентов во IIА группе снизилась в 2 раза ( $p = 0,05$ ) и интерпретировалась как «удовлетворительное состояние», а во IIБ – в 3,9 раза ( $p = 0,006$ ) и соответствовала «хорошему состоянию» (рисунок 5).

В результате клинического осмотра было выявлено, что во IIБ группе у 100 % пациентов ОУСЖ уменьшились в размерах и пальпировались безболезненными и мягко-эластичными, в то время как в IIА группе, где применялась только базовая терапия, у 19 % ОУСЖ остались увеличенными.



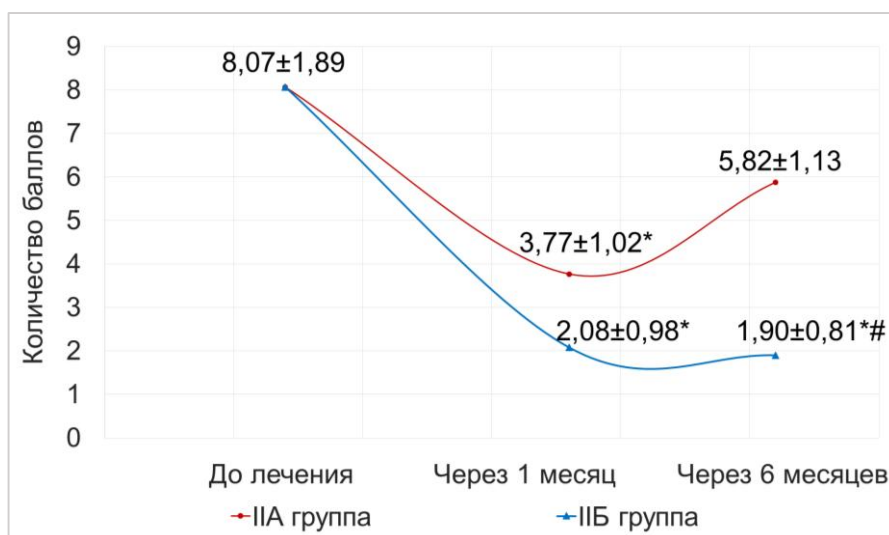


Рисунок 5 – График динамики балльной оценки местного статуса пациентов по группам наблюдения до лечения, через один и шесть месяцев после лечения; \* - достоверная разница между до и после лечения ( $p < 0,05$ ); # - достоверная разница между IIА и IIБ группами ( $p < 0,05$ )

Показатели сиалометрии повысились через месяц после проведенной терапии в IIА группе в 1,6 раза ( $p = 0,27$ ), во IIБ группе увеличились в 2,4 раза ( $p = 0,02$ ) по сравнению с состоянием до лечения. В IIА группе (базовая терапия) данные сиалометрии были в 1,5 раза ( $p = 0,20$ ) ниже, чем в I контрольной группе, а в IIБ – не отличались от I группы ( $p = 0,98$ ) (рисунок 6).

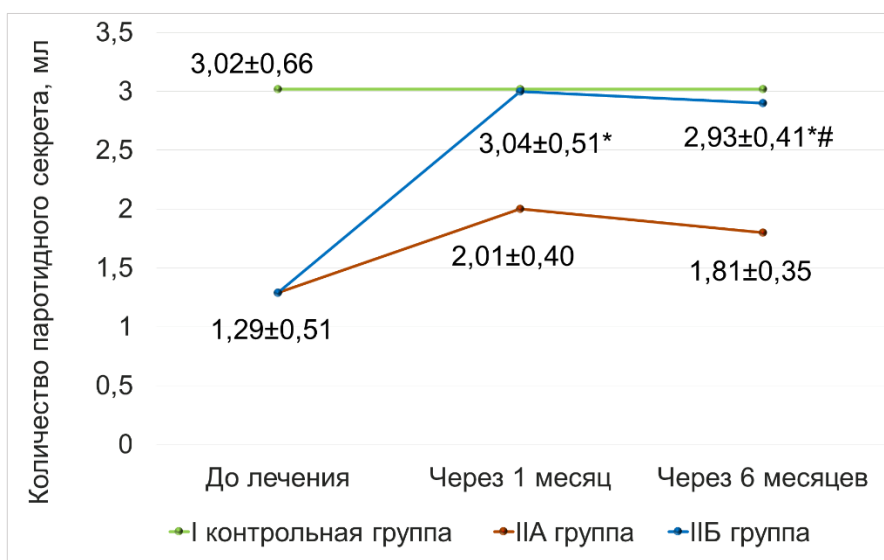


Рисунок 6 – График динамики данных сиалометрии у пациентов по группам наблюдения до лечения, через один и шесть месяцев после лечения; \* - достоверная разница между до и после лечения ( $p < 0,05$ ); # - достоверная разница между IIА и IIБ группами ( $p < 0,05$ )

Изучение локального цитокинового статуса в секрете ОУСЖ выявило, что на фоне базового лечения в ПА группе через месяц после окончания курса отмечался регресс всех провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$  – в 1,6 раз ( $p = 0,19$ ), IL-6 – в 1,3 раза ( $p = 0,16$ ), TNF – в 2,6 раза ( $p = 0,05$ ), но в то же время они оставались выше уровня I контрольной группы. Одновременно наблюдалось незначительное увеличение IL-10 ( $p = 0,67$ , см рисунок 7).

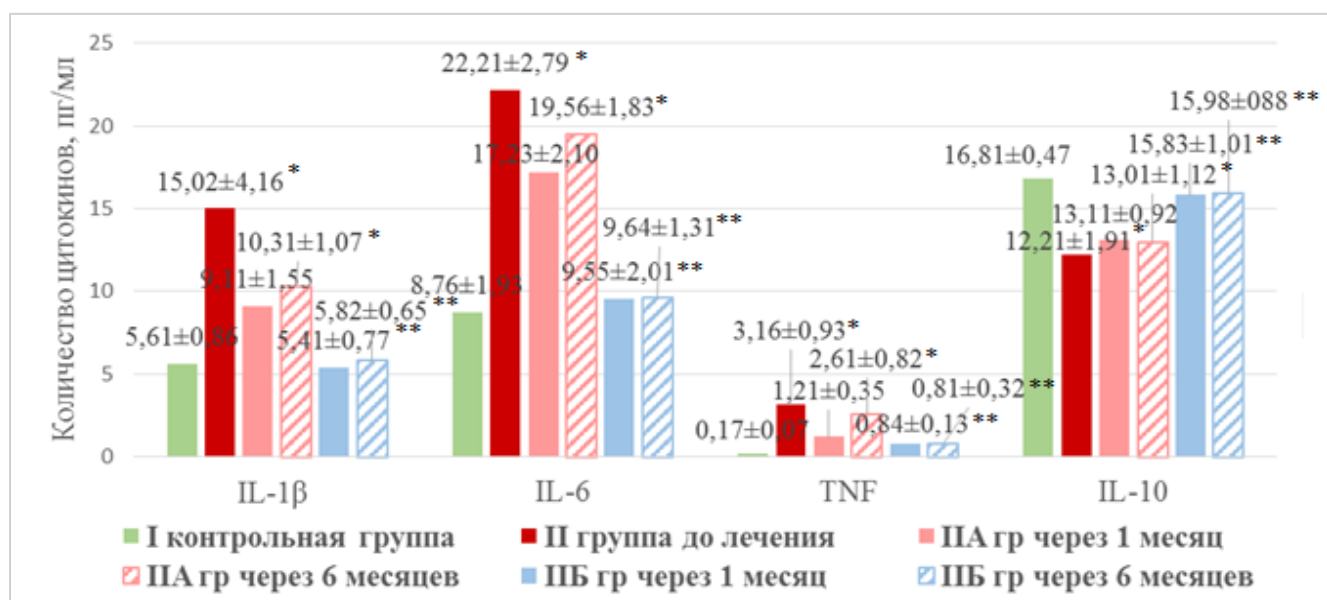


Рисунок 7 – График уровней цитокинов в паротидном секрете у пациентов по группам наблюдения до лечения, через один и шесть месяцев после лечения; \*- достоверная разница групп пациентов с I контрольной группой ( $p < 0,05$ ); \*\* - достоверная разница между ПА и ПБ группой ( $p < 0,05$ )

В ПБ группе через один месяц после окончания базового лечения с фитопрепаратом в секрете ОУСЖ отмечалось более выраженное снижение количества всех провоспалительных цитокинов по сравнению с ПА группой: IL-1 $\beta$  – в 1,7 раз ( $p = 0,04$ ), IL-6 – в 1,8 раза ( $p = 0,01$ ), TNF – в 1,4 раза ( $p = 0,33$ , см. рисунок 7). При этом IL-1 $\beta$  и IL-6 сравнивались с уровнем I контрольной группы ( $p = 0,86$  и  $p = 0,78$  соответственно), а TNF в 4,9 раза ( $p = 0,00005$ ) был достоверно выше нормативных значений. Количество противовоспалительного цитокина IL-10 также достигло показателей I контрольной группы ( $p = 0,38$ ) и в 1,2 раза был выше, чем в ПА группе ( $p = 0,05$ ). Полученные результаты коррелировали с данными литературы. Y.D. Min и соавторы (2007), P. Saini и соавторы (2012) в своих работах показали, что флавоноид кверцетин, входящий в состав календулы, снижал продукцию тучными клетками IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF. В свою очередь, одной из основных составляющих используемого нами фитопрепарата являлась календула.

В течение полугода в группе пациентов, где применялась только базовая терапия, у 8 % наблюдались рецидивы заболевания, а именно – появились жалобы на увеличение и неприятные ощущения в околоушно-жевательной области. Следовательно, по данным анкеты балльная оценка местного статуса пациентов увеличилась в 1,5 раза ( $p = 0,18$ ) и интерпретировалось как «удовлетворительное состояние» (рисунок 5). Данные сиалометрии в ПА группе через шесть месяцев снизились на 10 % ( $p = 0,71$ ) в сравнении с результатами через один месяц после лечения и вернулись к уровню ксеростомии II степени (рисунок 6).

Статистической разницы в концентрациях IL-1 $\beta$  ( $p = 0,53$ ), IL-6 ( $p = 0,41$ ), TNF ( $p = 0,12$ ), IL-10 ( $p = 0,95$ ) по сравнению с показателями через один месяц после окончания терапии не было выявлено (рисунок 7). Все значения отличались от I группы контроля, что свидетельствовало о поддержании хронизации патологического процесса в ОУСЖ, несмотря на отсутствие клинических проявлений. Таким образом, стандартной базовой терапии недостаточно для достижения длительной ремиссии заболевания. Это утверждение дополняли рецидивы сиаладеноза у 8 % пациентов и изменения количества секрета ОУСЖ при сиалометрии.

Во ПБ группе через шесть месяцев после комплексного лечения с фитопрепаратом при клиническом осмотре ОУСЖ не пальпировались. По результатам анкеты балльная оценка местного статуса пациентов улучшилась на 9 % ( $p = 0,89$ ) за пять месяцев и на 76 % ( $p = 0,004$ ) с момента начала терапии (рисунок 5). Секреторная функция ОУСЖ усилилась: слизистая оболочка рта оставалась увлажненной, средние данные сиалометрии были выше в 2,3 раза ( $p = 0,01$ ) по сравнению с состоянием до лечения и достоверно отличались от I контрольной группы в 1,6 раза ( $p = 0,04$ , см. рисунок 6). В цитокиновом статусе паротидной слюны сохранялась картина, аналогичная той, что наблюдалась через месяц после терапии (рисунок 7). Все исследуемые провоспалительные цитокины были достоверно ниже показателей ПА группы: IL-1 $\beta$  в 1,8 раза ( $p = 0,0008$ ), IL-6 – в 2 раза ( $p = 0,00006$ ), TNF – в 3,2 раза ( $p = 0,05$ ), а IL-10 достоверно выше в 1,2 раза ( $p = 0,04$ ). Значения IL-1 $\beta$  и IL-10 достигли уровней I группы контроля. Это свидетельствует о положительной динамике, более быстрой тенденции к регрессу

патологического процесса в СЖ и большей эффективности этого протокола лечения.

Учитывая вышесказанное, можно заключить, что дополнительное к базовой терапии применение фитопрепарата локального действия за счет длительного нахождения в полости рта в процессе рассасывания оказывало положительный субъективный увлажняющий эффект слизистой оболочки рта и дополнительное противовоспалительное действие за счет пролонгированного высвобождения активных веществ, входящих в состав препарата. Поэтому применение дополнительных местных средств растительного происхождения для лечения сиаладеноза позволяет достичь длительной ремиссии патологического процесса в ОУСЖ.

По нашим данным, исследование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в секрете слюнных желез может наряду с клинической картиной служить дополнительным диагностическим средством для определения тяжести патологического процесса у пациентов и прогноза рецидивов, что позволяет рассмотреть применение данного метода в практической стоматологии для динамического наблюдения и дальнейшего повышения эффективности лечения. В результате выполненной работы был разработан и адаптирован алгоритм ведения пациентов с сиаладенозом ОУСЖ при гипотиреозе (рисунок 8).



Рисунок 8 – Лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с сиаденозом околоушных слюнных желез при гипотиреозе

## ВЫВОДЫ

1. Созданы модели субклинического гипо- и гипертиреоза на крысах. У экспериментальных животных при субклиническом гипотиреозе наблюдались морфологические изменения в околоушных слюнных железах: у 60 % особей визуализировалась кистозная трансформация долек слюнной железы, у 70 % – лимфоидная инфильтрация перидуктальной стромы. При субклиническом гипертиреозе у 100 % животных определялся склероз междольковой и перидуктальной стромы с лимфоидной инфильтрацией паренхимы (у 50 % крыс) и стромы околоушной слюнной железы (у 70 % особей).

2. Проведены сравнительные исследования уровней цитокинов в паротидном секрете здоровых людей и больных сиаладенозом околоушных слюнных желез при гипотиреозе. В паротидном секрете провоспалительные интерлейкины у пациентов с сиаладенозом околоушных слюнных желез при гипотиреозе были выше, чем в I контрольной группе: IL-1 $\beta$  – в 2,7 раза ( $p = 0,03$ ), IL-6 – в 2,5 раза ( $p = 0,0002$ ), TNF – в 18,6 раза ( $p = 0,002$ ). В то время как уровень противовоспалительного цитокина IL-10 в паротидной слюне в 1,4 раза ( $p = 0,02$ ) ниже уровня I контрольной группы.
3. Доказана эффективность фитопрепарата местного длительного действия в составе комплексного лечения пациентов с сиаладенозом околоушных слюнных желез при гипотиреозе. Данная терапия способствовала снижению провоспалительных интерлейкинов: IL-1 $\beta$  – в 1,8 раза ( $p = 0,0008$ ), IL-6 – в 2 раза ( $p = 0,00006$ ), TNF – в 3,2 раза ( $p = 0,05$ ) – и повышению противовоспалительного цитокина IL-10 в 1,2 раза ( $p = 0,04$ ) в динамике шести месяцев по сравнению с результатами группы, где применялась базовая схема лечения.
4. Разработан алгоритм ведения больных сиаладенозом околоушных слюнных желез при гипофункции щитовидной железы. Рекомендовано пациентам с жалобами на сухость полости рта и увеличенные околоушные слюнные железы включать в комплекс обследования: анализы крови на тиреотропный гормон и свободный тироксин, иммуноферментный анализ паротидного секрета на цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IL-10. На этапе лечения необходимо проводить коррекцию тиреоидного статуса у врача-эндокринолога, местную базовую терапию и дополнительное назначение фитопрепарата местного пролонгированного действия в виде таблеток для регуляции локального цитокинового статуса.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всех пациентов с заболеваниями слюнных желез на этапе диагностики направлять на исследование тиреотропного гормона и свободного тирокина в крови, также при проведении сиалометрии полученный секрет исследовать на цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IL-10 методом иммуноферментного анализа.
2. При уровне тиреотропного гормона  $> 4,0$  мкМЕ/мл в сыворотке крови необходимо направить пациента на консультацию к врачу-эндокринологу.
3. При повышенном содержании провоспалительных интерлейкинов IL-1 $\beta$   $>5,61 \pm 0,86$ , IL-6  $>8,76 \pm 1,93$ , TNF  $>0,17 \pm 0,07$  пг/мл при одновременном снижении

противовоспалительного интерлейкина IL-10  $<16,8 \pm 0,47$  пг/мл в паротидном секрете необходимо включить в комплексное лечение фитопрепарат локального пролонгированного действия отечественного производства на основе лиофилизированного водорастворимого экстракта лекарственных растений.

4. Пациентам с сиаладенозом околоушных слюнных желез при гипотиреозе рекомендуется проводить комплексное лечение: коррекция тиреоидного статуса у врача-эндокринолога, местное лечение (наружные блокады и компрессы с раствором диметилсульфоксида на область железы, бужирование и инстилляция протоков околоушных слюнных желез) и применение фитопрепарата местного пролонгированного действия.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Сульимова, Т.Б. Гистологическая картина слюнных желез у крыс при субклинической форме гипо- и гипертиреоза / Т.Б. Сульимова // Сборник научных трудов XXXVII Итоговой научной конференции молодых ученых. – М., 2015. – С. 42 - 43.
2. Сульимова, Т.Б. Экспериментально-морфологическое исследование слюнных желез при патологии щитовидной железы у крыс / Т.Б. Сульимова // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинская весна – 2015» Посвященная 70-летию Победы в Великой Отечественной войне. – М.: Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, 2015. – С. 273 - 274.
3. Сульимова, Т.Б. Экспериментальная модель сиаладенозов околоушных слюнных желез при субклинических формах патологии щитовидной железы / Т.Б. Сульимова, М.В. Козлова // Российская стоматология. – 2016. – Т. 9 – № 2. – С. 47 - 48.
4. Сульимова, Т.Б. Гистологическая картина слюнных желез при субклинических формах патологии щитовидной железы у крыс (экспериментальная модель) / Т.Б. Сульимова // Материалы Всероссийского научного форума студентов и молодых ученых с международным участием «Студенческая наука – 2017». – Санкт-Петербург, 2017. – С. 408 - 409.
5. Сульимова, Т.Б. Взаимосвязь заболеваний слюнных желез с патологией щитовидной железы / Т.Б. Сульимова, Б.А. Арутюнян // Сборник тезисов 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 им. И.М. Сеченова. – М., 2018. – С. 47 – 48.

6. **Показатели местного иммунитета околоушной слюнной железы у пациентов с болезнью и синдромом Шегрена / Е.И. Селифанова, Т.Б. Сульtimoва, С.И. Глухова [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 2. – С. 55 – 60.**

7. **Сульtimoва, Т.Б. Влияние патологии щитовидной железы на развитие сиаладенозов/ Т.Б. Сульtimoва, М.В. Козлова, А.М. Мкртумян // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 4 (2). – С. 47 – 51.**

8. Роль дисбаланса процессов костного ремоделирования в патологии слюнных желез / М.В. Козлова, А.М. Мкртумян, М.О. Сухоруких, Т.Б. Сульtimoва, // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. – 2019. – № 2 (42). – Ч. 6. – С. 31 – 34.

9. Сульtimoва, Т.Б. Морфологические изменения слюнных желез при субклинических формах дисфункций щитовидной железы (экспериментальная модель) / Т.Б. Сульtimoва, М.В. Козлова // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2019. – С. 137 – 138.

10. Сульtimoва, Т.Б. Заболевания слюнных желез при эндокринопатиях / Т.Б. Сульtimoва, М.В. Козлова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2020. – № 2. – С. 79 – 86.

11. **Локальный цитокиновый статус у пациентов с сиаладенозом околоушной слюнной железы на фоне гипотиреоза / Т.Б. Сульtimoва, М.В. Козлова, А.М. Гапонов [и др.] // Иммунология. – 2021. – № 43 (4). – С. 356 – 363.**

12. Сульtimoва, Т.Б. Цитокиновый профиль паротидного секрета у пациентов с воспалительно-дистрофическими заболеваниями слюнных желез / Т.Б. Сульtimoва, Т.А. Коновалова // Сборник трудов Национального конгресса с международным участием «Паринские чтения 2022», посвященного памяти профессора, Заслуженного деятеля науки Республики Беларусь О.П. Чудакова. – Минск: Издательский центр БГУ, 2022. – С. 289 – 293.

13. **Динамика локального цитокинового статуса у пациентов с сиаладенозом околоушных слюнных желез в зависимости от алгоритма лечения / Т.Б. Сульtimoва, М.В. Козлова, А.М. Гапонов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24. - № 3. – С. 527 - 538.**

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

СЖ – слюнные железы, ОУСЖ – околоушные слюнные железы,

ТТГ – тиреотропный гормон, ЩЖ – щитовидная железа,

IL – интерлейкин, TNF – фактор некроза опухоли