

О патогенезе отека стромы щитовидной железы

Ушаков А.^{1*}, Вельмякина С.¹, Небрат В.²

¹ Клиника доктора А.В. Ушакова, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия

* docthyroid@gmail.com

Ключевые слова: щитовидная железа; ультразвуковое исследование; отек стромы; интерстиций; автономная нервная система; ионная система интерстиция

Мотивация и цель: Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет по эхогенности оценивать величину насыщенности жидкостью паренхимы ЩЖ. В том числе, выявлять три варианта накопления жидкости в интерстиции: распространенный, сегментарный и линейный [1]. Это явление выглядит при УЗИ темно-серым (гипоэхогенным), может иметь разную выраженность, увеличиваться или уменьшаться до нормы (изоэхогенным). Предыдущие исследования показали отсутствие абсолютной прямой связи тироидной гипоэхогенности с гормональным обменом, аутоиммунным процессом и интенсивностью кровотока в железе [1, 2]. Вместе с тем, одинаковая гипоэхогенность ЩЖ встречается при первичном гипотиреозе и диффузном гипертиреозе (болезни Грейвса) [1]. Такое противоречие, с одной стороны, уменьшает диагностическую ценность УЗИ, а с другой стороны, акцентирует внимание на патогенез тироидной гипоэхогенности. Целью этой работы стало выявление патогенетических принципов и особенностей отека стромы ЩЖ при УЗИ.

Методы и алгоритмы: Изучение патогенеза отека стромы ЩЖ выполнялось на основе клинического материала – 3040 пациентов за 16 лет в специализированной тиреоидологической клинике, где для оценки гипоэхогенности ткани ЩЖ использовались данные УЗИ-исследования совместно с анализами крови, анамнезом болезни, и текущим статусом пациентов. В том числе, у 1668 пациентов контролировали ультразвуком состояние ЩЖ после нескольких курсов лазеротерапии и фототерапии. Для исследования особенностей патогенеза отека стромы ЩЖ проводился поиск и анализ научной литературы в PubMed, Google Scholar, и фондах научно-медицинских библиотек по тегам «отек стромы ЩЖ», «гипоэхогенность ЩЖ», «УЗИ диффузных изменений ЩЖ», «электроосмос», «отек эпителиальных тканей» и другие.

Результаты и обсуждение: Накопление жидкости в интерстиции ЩЖ принято традиционно называть отеком стромы. Более известным вариантом такого отека является острый отек около магистральных сосудов (обычно 3 или 4 порядка), который возникает в ближайший час после пункции железы, внутривенного тромболизиса или пункции подключичной артерии [3, 4]. Этот вариант отека стромы (линейный) определяется при УЗИ черными полосами, может сопровождаться увеличением доли в 1.5–3 раза и местной болью. Такой отек быстро уменьшается и исчезает в течение 1–2 суток. Другим вариантом отека стромы ЩЖ является накопление жидкости в интерстиции всей доли или отдельно в ее сегментах (крупных, средних или малых (дольках)), и эти явления

сохраняются продолжительно (месяцами) [1]. В исследованиях показано, что при физиотерапии с помощью инфракрасного лазера или фототерапии (в том числе гелиотерапии) выраженность распространенной и сегментарной гипозохогенности может уменьшаться до изозохогенности в течение нескольких недель [1, 5, 6].

Если химический состав внутрисосудистой и интерстициальной жидкости во всех сегментах ЩЖ одинаков, то основа патогенеза отека стромы может быть связана с физическими процессами в железе. Исследования последних лет подтверждают, что механизм острого и хронического отека интерстиция (стромы) ЩЖ связан с физическим процессом – электросмосом [7]. Острый линейный и хронический распространенный отек ЩЖ, связывается с околососудистым проникновением жидкости [8]. Линейный – вдоль относительно крупных сосудов (2–4 порядка), создавая при УЗИ картину линейной гипозохогенности. Хронический распространенный отек охватывает мелкие сосуды, демонстрируя общую гипозохогенность долей ЩЖ. Соответственно, возникают следующие ключевые вопросы. Почему острый паравазальный отек возникает и исчезает после пункции доли железы (в редких случаях)? Как фототерапия способствует устранению хронического отека стромы ЩЖ? Какова основа механизма отека сегментов ЩЖ? Для ответа необходимо обратить внимание на два важных условия функционирования любых органов, включая ЩЖ. Первое: сегменты органов имеют относительно обособленную иннервацию и васкуляризацию, нервные волокна всегда сопровождают сосуды и нервный импульс имеет электрическую природу. Второе – интерстициальные каналы во всем организме и его органах представляют систему циркуляции ионов воды (H^+ и OH^-), функционально взаимосвязанную с нервно-сосудистой сетью [9]. Эти два условия относятся ко всему организму. С этой точки зрения можно предположить, что регуляция процессов в интерстиции организована в соответствии с сегментарной структурой организма. Двумя сопряженными регуляторными системами такой регуляции, как видно, является автономная нервная система (АНС) и ионная система интерстиция (ИСИ). Можно думать, что изменение потоков ионов и их отношений в системе межорганых, паравазальных и интерстициальных каналов шеи оказывает влияние на величину возбуждения регионарной АНС, сегментарно регулируемую ткань и сосудистую (особенно артериальную) сеть ЩЖ, что и приводит к общему или локальному отеку стромы железы. Предположительно, ИСИ имеет ведущее значение в таком процессе. Вместе с тем, АНС может иметь ключевое значение в развитии сегментарных и паравазальных отеков за счет непосредственного электрического влияния на локальный ионный баланс в тиреоидной паренхиме. Возможно, острый отек стромы появляется и вскоре исчезает в связи с кратковременным раздражением готовых к ответной реакции местных АНС и ИСИ.

Хронический отек стромы ЩЖ, как видно, представляет более устойчивые изменения АНС и ИСИ. Особенности вовлечения разных сегментов в отек стромы, как видно, зависят от сегментарного распределения в железе АНС и ИСИ. Влияние фототерапии или лазеротерапии на отек стромы, предположительно, в основном связан с ИСИ [10]. Отсутствие отека стромы ЩЖ у пятой части людей с относительно малым избытком ТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ [2], вероятно, связано с нормальной циркуляцией ионов в интерстиции. Прямая зависимость большего избытка ТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ почти в 60 % случаев [2] может быть связана с большим усилением напряжения ткани ЩЖ под влиянием АНС и с участием

ИСИ. Нормальный уровень ТТГ, АТ-ТПО и АТ-ТГ еще у 20 % пациентов с гипозохогенной ЩЖ [2], предположительно, представляет временный период после продолжительного гиперфункционирования (перенапряжения) ЩЖ, в течение которого уменьшена нервная стимуляция и клетки органа функционально истощены, но сохраняются изменения ИСИ. При этом возможности УЗИ-контроля дают преимущество в обнаружении признаков отека стромы ЩЖ; в мониторинге процесса лечения, в определении эффективности способов и методик лечения, влияющих на АНС и ИСИ. 16-летний период ультразвуковой и лечебной (лазеро- и фототерапевтической) специализированной практики и данные литературы позволяют быть уверенными в предложенном механизме тиреоидного отека стромы. Незначительная сложность сводится к дифференциальной диагностике специалистами ультразвуковой гипозохогенности отека стромы от лимфоцитарной инфильтрации [1].

Выводы: Патогенез отека стромы ЩЖ, вероятно, происходит электроосмотически под влиянием АНС и ИСИ (ионной системы интерстиция). УЗИ позволяет контролировать выраженность отека интерстиция стромы ЩЖ.

Благодарность: Авторы благодарны сотрудникам клиники, участвовавшим в приеме пациентов: Татьяне Денисовой и Екатерине Анисковой.

Pathogenesis of thyroid stromal swelling

Ushakov A.^{1*}, Velmyakina S.¹, Nebrat V.²

¹ Ushakov Thyroid Clinic, Moscow, Russia

² Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

* docthyroid@gmail.com

Key words: thyroid gland; ultrasound; stromal swelling; interstitium; autonomic nervous system; interstitial ion system

Motivation and Aim: Ultrasound examination (ultrasound) allows assessing the amount of fluid saturation of the thyroid parenchyma by echogenicity. In particular, to identify three variants of fluid accumulation in the interstitium: widespread, segmental and linear [1]. This phenomenon appears dark gray (hypoechoic) on ultrasound, may have different severity, increase or decrease to normal (isoechoic). Previous studies have shown the absence of an absolute direct connection between thyroid hypoechoogenicity and hormonal metabolism, the autoimmune process and the intensity of blood flow in the gland [1, 2]. At the same time, the same hypoechoogenicity of the thyroid gland occurs in primary hypothyroidism and diffuse hyperthyroidism (Graves disease) [1]. This contradiction, on the one hand, reduces the diagnostic value of ultrasound, and on the other hand, focuses attention on the pathogenesis of thyroid hypoechoogenicity. The purpose of this work was to identify the pathogenetic principles and features of swelling of the thyroid stroma during ultrasound.

Methods and Algorithms: The study of the pathogenesis of thyroid stromal swelling was carried out on the basis of clinical material – 3040 patients over 16 years in a specialized thyroid clinic, where ultrasound data were used in conjunction with blood tests, medical history, and the current status of the patients to assess the hypoechoogenicity of the thyroid tissue. In particular, in 1668 patients the thyroid condition was monitored by

ultrasound after several courses of laser therapy and phototherapy. To study the features of the pathogenesis of thyroid stromal swelling, a search and analysis of scientific literature was carried out in PubMed, Google Scholar, and the collections of scientific and medical libraries using the tags “thyroid stromal swelling”, “hypoechoogenicity of the thyroid gland”, “ultrasound of diffuse changes in the thyroid gland”, “electroosmosis”, “swelling of epithelial tissues” and others.

Results and Discussion: The accumulation of fluid in the thyroid interstitium is traditionally called stromal swelling. A more well-known variant of such edema is acute swelling near the great vessels (usually 3 or 4 orders), which occurs within the next hour after gland puncture, intravenous thrombolysis or puncture of the subclavian artery [3, 4]. This variant of stromal swelling (linear) is determined by ultrasound as black stripes and can be accompanied by an increase in the lobe by 1.5–3 times and local pain. This swelling quickly decreases and disappears within 1–2 days. Another option for thyroid stroma swelling is the accumulation of fluid in the interstitium of the entire lobe or separately in its segments (large, medium or small (lobules)), and these phenomena persist for a long time (months) [1]. Studies have shown that with physical therapy using infrared laser or phototherapy (including heliotherapy), the severity of widespread and segmental hypoechoogenicity can decrease to isoechoogenicity within a few weeks [1, 5, 6].

If the chemical composition of intravascular and interstitial fluid in all segments of the thyroid gland is the same, then the basis of the pathogenesis of stromal swelling may be associated with physical processes in the gland. Recent studies confirm that the mechanism of acute and chronic swelling of the thyroid interstitium (stroma) is associated with a physical process – electroosmosis [7]. Acute linear and chronic widespread thyroid swelling is associated with perivascular fluid penetration [8]. Linear – along relatively large vessels (2–4 orders), creating a picture of linear hypoechoogenicity on ultrasound. Chronic widespread swelling covers small vessels, demonstrating the general hypoechoogenicity of the thyroid lobes. Accordingly, the following key questions arise. Why does acute paravasal swelling appear and disappear after puncture of the gland lobe (in rare cases)? How does phototherapy help eliminate chronic swelling of the thyroid stroma? What is the basis of the mechanism of swelling of thyroid segments?

To answer, you need to pay attention to two important conditions for the functioning of any organs, including the thyroid gland. First: organ segments have relatively separate innervation and vascularization, nerve fibers always accompany the vessels and the nerve impulse is electrical in nature. Secondly, interstitial channels throughout the body and its organs represent a system of circulation of water ions (H^+ and OH^-), functionally interconnected with the neurovascular network [9]. These two conditions apply to the entire body. From this point of view, it can be assumed that the regulation of processes in the interstitium is organized in accordance with the segmental structure of the body. Two associated regulatory systems for such regulation, as can be seen, are the autonomic nervous system (ANS) and the interstitial ion system (ISI). One might think that changes in ion flows and their relationships in the system of interorgan, paravasal and interstitial channels of the neck influence the magnitude of excitation of the regional ANS, segmentally regulating tissue and the vascular (especially arterial) network of the thyroid gland, which leads to general or local swelling of the gland stroma. Presumably, ISI plays a leading role in such a process. At the same time, the ANS may be of key importance in the development of segmental and paravasal swelling due to the direct

electrical effect on the local ionic balance in the thyroid parenchyma. Perhaps acute stromal swelling appears and soon disappears due to short-term irritation of the local ANS and ISI, ready to respond.

Chronic swelling of the thyroid stroma appears to represent more persistent changes in the ANS and ISI. The features of the involvement of different segments in stromal swelling, as can be seen, depend on the segmental distribution of the ANS and ISI in the gland. The effect of phototherapy or laser therapy on stromal swelling is believed to be mainly related to ISI [10]. The absence of thyroid stromal swelling in a fifth of people with a relatively small excess of thyroid-stimulating hormone (TSH), antibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin (TPOAb, TGAb) [2] is probably due to the normal circulation of ions in the interstitium. The direct dependence of a greater excess of TSH, TPOAb and TGAb in almost 60 % of cases [2] can be associated with a greater increase in thyroid tissue tension under the influence of the ANS and with the participation of ISI. Normal levels of TSH, TPOAb and TGAb in another 20 % of patients with a hypoechoic thyroid gland [2] presumably represent a temporary period after prolonged hyperfunctioning (overstrain) of the thyroid gland, during which nerve stimulation is reduced and the cells of the organ are functionally depleted, but remain intact. ISI changes. At the same time, the capabilities of ultrasound control provide an advantage in detecting signs of swelling of the thyroid stroma; in monitoring the treatment process, in determining the effectiveness of treatment methods and techniques that affect the ANS and ISI. A 16-year period of ultrasound and therapeutic (laser and phototherapeutic) specialized practice and literature data allow us to be confident in the proposed mechanism of thyroid stromal swelling. A minor difficulty comes down to the differential diagnosis by ultrasound specialists of hypoechogenicity of stromal swelling from lymphocytic infiltration [1].

Conclusion: The pathogenesis of thyroid stromal swelling probably occurs electroosmotically under the influence of the ANS and ISI. Ultrasound allows you to monitor the severity of swelling of the interstitium of the thyroid stroma.

Acknowledgement: The authors are grateful to the clinic staff who participated in the reception of patients: Tatyana Denisova and Ekaterina Aniskova.

Список литературы/References

1. Ushakov A.V. Principles and features of ultrasound hypoechogenicity in diffuse thyroid pathology. *Quant Imaging Med Surg.* 2024;14(3):2655-2670
2. Trimboli P. et al. One in five subjects with normal thyroid ultrasonography has altered thyroid tests. *Endocr J.* 2012;59(2):137-143
3. Shi L., Yan C., Xu W., Huang P. Acute diffuse and transient thyroid swelling after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(36):e12149
4. Zhu T., Yang Y., Ju H., Huang Y. Acute thyroid swelling after fine needle aspiration-a case report of a rare complication and a systematic review. *BMC Surg.* 2021;21(1):175
5. Ushakov A. Case of Graves' disease recovery. *J Clin Transl Endocrinol Case Rep.* 2023;27:100139
6. Höfling D.B. et al. Low-level laser therapy in chronic autoimmune thyroiditis: a pilot study. *Lasers Surg Med.* 2010;42(6):589-596
7. Rame J.E., Müller J. Myocardial Edema Revisited in a New Paradigm of Cardiac Electrical Microcurrent Application in Heart Failure. *Bioelectricity.* 2021;3(3):171-175
8. Li H. et al. Layers of interstitial fluid flow along a "slit-shaped" vascular adventitia. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2021;22(8):647-663
9. Nebrat V. Human water model: interstitium and meridians of traditional Chinese medicine. In: *Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology (BGRS/SB-2022).* Novosibirsk, 2022;816. doi 10.18699/SBB-2022-474
10. Cha Y., Choe H., Oh S. Treatment of patient with cirrhosis-ascites by the mineral pulse light stimuli on LV acupoints-a case report. *Res Square.* 2020. doi 10.21203/rs.3.rs-52673/v1