



# Комплексне лікування променевих уражень слинних залоз після радіоїодотерапії на основі диференційованого підходу

А. В. Копчак <sup>1,A,D,E,F</sup>, В. А. Макаренко <sup>\*2,A-E</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, <sup>2</sup>Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

## Ключові слова:

радіоїодотерапія, променеве ураження слинних залоз, диференційований рак щитоподібної залози, слинні залози, хронічний сіалоаденіт, патогенетичні методи лікування.

## Key words:

iodine radioisotopes, radiotherapy, radiation-induced damage to the salivary glands, thyroid cancer, salivary glands, chronic sialoadenitis, pathogenetic methods of treatment.

Надійшла до редакції / Received: 18.09.2023

Після доопрацювання / Revised: 10.10.2023

Схвалено до друку / Accepted: 19.10.2023

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

**\*E-mail:** stom.kovalenko@gmail.com

Кількість пацієнтів із хронічними променевими ураженнями слинних залоз внаслідок лікування високодиференційованих карцином щитоподібної залози радіоактивним йодом має сталу тенденцію до збільшення. Це зумовлює необхідність пошуку нових патогенетично орієнтованих підходів і методів їх лікування залежно від стадії процесу та факторів ризику.

**Мета роботи** – визначити клінічну ефективність нового методу патогенетичного лікування на основі диференційованого та персоналізованого підходу до променевих уражень слинних залоз, спричинених радіоактивним йодом, порівняно з традиційними підходами.

**Матеріали та методи.** У проспективне дослідження залучили 60 пацієнтів (5 чоловіків і 55 жінок, середній вік становив  $45,0 \pm 0,5$  року) із хронічним променевим ураженням слинних залоз після лікування радіоактивним йодом. Обстежених поділили на дві групи залежно від застосовуваних методів лікування. Клінічну ефективність розроблених методів визначали на основі об'єктивних клінічних критеріїв у термін до 1 року після радіоїодотерапії.

**Результати.** Встановили, що запропонований підхід давав змогу вірогідно покращити результати лікування порівняно з традиційними методами. Зокрема, застосування розробленого комплексу лікувальних заходів із призначенням глюкокортикоїдів пролонгованої дії, інгібіторів протеолізу та сіалоендоскопічних методик дало змогу через рік після початку лікування досягнути зникнення чи принаймні мінімізації клінічних проявів захворювання у 73,3 % хворих (у контрольній групі – 33,3 % випадків). Лікувальний ефект не виявили лише у 6,7 % хворих порівняно з 20,0 % у контрольній групі.

Під час застосування розробленого підходу порушення відтоку слини та прояви запального процесу усувались ефективніше, а результати, досягнуті в основній групі, достовірно кращі, ніж у контрольній ( $\chi^2 = 6,20$ ,  $p < 0,05$  та  $\chi^2 = 6,67$ ,  $p < 0,05$  відповідно). Порушення секреторної функції корегувались гірше, особливо на пізніх стадіях захворювання, асоційованих із розвитком тяжких форм ксеростомії.

**Висновки.** Диференційоване застосування розробленого патогенетично орієнтованого лікувального комплексу дало змогу вірогідно покращити стан хворих із хронічними променевими сіалоаденітами у термін спостереження до 1 року, а також виявилось достовірно ефективнішим за традиційні способи симптоматичної корекції щодо усунення явищ ретенції слини ( $\chi^2 = 6,67$ ,  $p < 0,05$ ) та проявів запалення ( $\chi^2 = 6,20$ ,  $p < 0,05$ ). Застосування розробленого комплексу лікувальних заходів дало змогу в термін до 12 місяців після травми досягти повного зникнення або мінімізації клінічних проявів захворювання у 73,3 % хворих (у контрольній групі – 33,3 %) та часткового покращення у 20,0 % випадків (у контрольній групі – 46,0 %). Досягнення бажаного клінічного результату та стійкої ремісії клінічних проявів у пацієнтів із хронічними променевими сіалоаденітами потребувало призначення лікувальних заходів протягом тривалого часу і чіткого дотримання рекомендацій щодо способу життя і гігієни порожнини рота.

Сучасні медичні технології. 2023. № 4(59). С. 12-20

## A differentiated approach to complex treatment of radioiodine-induced salivary gland lesions

A. V. Kopychak, V. A. Makarenko

The number of patients treated with radioactive iodine for highly differentiated thyroid carcinomas who develop chronic radiation-induced salivary gland lesions is constantly rising, that necessitates the search for new pathogenetically focused approaches and methods of treatment considering the stage of the process and pre-existing risk factors.

**Aim.** The aim of the study was to determine the clinical effectiveness of a new pathogenetic therapy based on a differentiated and personalized approach compared to standard approaches for radioactive iodine-induced salivary glands lesions.

**Materials and methods.** The prospective study included 60 patients (5 men and 55 women, aged  $45.0 \pm 0.5$  years) with chronic radioactive iodine-induced salivary gland lesions following radiation treatment. The patients were divided into 2 groups depending on the type of therapy they received. The clinical effectiveness of the developed methods was evaluated with the use of objective clinical criteria within a year after radioiodine therapy.

**Results.** Our approach demonstrated reliably improved treatment outcomes compared to standard techniques. Thus, the treatment we offered, which included long-acting glucocorticoids, proteolysis inhibitors, and sialendoscopic techniques, completely resolved or minimized the clinical manifestations of the disease in 73.3 % of patients (33.3 % in the control group) one year after the start of treatment. The therapeutic effect was not found only in 6.7 % of patients compared to 20.0 % in the control group.

The developed approach effectively eliminated saliva outflow disorders and inflammatory symptoms, with significantly better results of the treatment group compared to the control group ( $\chi^2 = 6.20$ ;  $p < 0.05$  and  $\chi^2 = 6.67$ ;  $p < 0.05$ ). The disorders of secretory function were more difficult to correct, especially in the later stages of the disease, associated with severe xerostomia development.

**Conclusions.** The differentiated use of the developed pathogenetically oriented complex treatment enabled us to significantly improve the condition of patients with chronic radiation-induced sialoadenitis during the observation period of up to 1 year. This treatment also outperformed traditional symptomatic correction in solving the problem of saliva retention ( $\chi^2 = 6.67$ ;  $p < 0.05$ ) and inflammation manifestations ( $\chi^2 = 6.20$ ;  $p < 0.05$ ). Clinical symptoms of the disease were fully resolved or reduced in 73.3 % of patients versus 33.3 % in control group and partially improved in 20.0 % versus 46.0 % of control group within 12 months after radiation exposure. Long-term treatment and strict adherence to lifestyle and oral hygiene recommendations were required to achieve the desired clinical result and stable remission of clinical symptoms in patients with chronic radiation sialoadenitis.

**Modern medical technology. 2023;(4):12-20**

Проблема діагностики і лікування променевих уражень слинних залоз (СЗ) набуває значної актуальності у зв'язку з широким використанням терапії радіоактивним йодом у пацієнтів із високодиференційованими формами раку щитоподібної залози, а саме з папілярною карциномою щитоподібної залози (ПКЩЗ). Застосування радіоактивного йоду вірогідно зменшує ймовірність рецидиву новоутворення та забезпечує десятирічну виживаність пацієнтів на рівні 80 % і більше [1]. Однак під час застосування цього фармпрепарату у хворих виникає низка побічних ефектів та ускладнень, ймовірність і виразність яких певною мірою залежать від поглинутої дози опромінення. Відомо, що крім тиреоїдної тканини здатність концентрувати радіоактивний йод мають і інші тканини й органи людини: слинні залози, слизова шлунково-кишкового тракту, гонади, молочна залоза під час лактації тощо. Особливо інтенсивно ізотопи радіоактивного йоду накопичуються в тканині слинних залоз [2]. У результаті поглинання значних доз радіоактивного випромінювання в залозах може виникати комплекс структурних і функціональних порушень, що виявляють за розвитком гострого або хронічного сіалоаденіту з виразними ознаками ретенції слини, наступним виснаженням функціональних резервів і появою ксеростомії [3].

Зважаючи на те, що очікувана тривалість життя хворих із високодиференційованими карциномами щитоподібної залози зростає і вірогідно не відрізняється від нормальної, а значна частина таких новоутворень потребує застосування високих доз радіоактивного йоду, кількість пацієнтів із хронічними променевими сіалоаденітами має сталу тенденцію до збільшення.

Зуважимо, що досі немає клінічних настанов і затверджених протоколів лікування високодиференційованих карцином щитоподібної залози, а рекомендації різних авторів нерідко є контрверсійними і не містять необхідного обґрунтування та підтвердження клінічної ефективності з погляду доказової медицини [4].

Лікування наслідків опромінення радіоактивним йодом здебільшого зводиться до симптоматичної терапії. Пацієнти мають дотримуватись відповідного режиму харчування, уникати дегідратації в будь-яких формах, вживати достатній добовий об'єм рідини та виконувати інтенсивний масаж слинних залоз для забезпечення сталого рівня слиновиділення, підтримки дренажної функції протокової системи, профілактики застою слини й утворення слизових пробок у вивідних протоках залоз. Щодо медикаментозної терапії гострого і хронічного променевого сіалоаденіту, то окремі дослідники рекомендують призначення нестероїдних протизапальних препаратів або високих доз дексаметазону (до 40 мг) [5]. У разі виникнення інфекції та розвитку гнійно-запальних процесів (гнійний сіалоаденіт) рекомендують призначення антибіотикотерапії. Коли є ознаки ретенції слини, основним методом лікування залишається інтенсивний зовнішній масаж [6]. Пацієнтам з ознаками функціонального дефіциту та ксеростомії призначають симптоматичне лікування, спрямоване передусім на усунення порушень і запобігання прогресуванню захворювань слизової, пародонта і твердих тканин зубів [7].

Останнім часом для лікування і профілактики станів, пов'язаних із ретенцією слини, запропоновано застосування сіалоендоскопічних технік. Сіалоендоскопію використовують у ранньому і пізньому постпроменевому періоді для ліквідації рубцевих стриктур протокової системи, видалення слизових пробок та інтрапротокового введення стероїдних протизапальних препаратів пацієнтам, які виявилися резистентними до медикаментозної терапії [8,9]. І хоча результати застосування цієї методики позитивні, дослідники вказують на необхідність детальнішого вивчення цього питання та визначення чітких показань до застосування методу [10].

Зазначимо, що ефективність описаного лікування променевих уражень слинних залоз, що має переважно симп-

томатичний характер, залишається вкрай низькою. Відтак проблема пошуку нових патогенетично орієнтованих підходів і методів лікування залежно від стадії процесу та факторів ризику набуває все більшої актуальності.

## Мета роботи

Визначити клінічну ефективність нового методу патогенетичного лікування на основі диференційованого та персоналізованого підходу до променевого уражень слинних залоз, спричинених радіоактивним йодом, порівняно з традиційними підходами.

## Матеріали і методи дослідження

У проспективне дослідження залучили 60 пацієнтів (5 чоловіків і 55 жінок, середній вік становив  $45,0 \pm 0,5$  року) із хронічним променевим ураженням слинних залоз (променевий сіалоаденіт) після перенесеного лікування радіоактивним йодом з приводу ПКЩЗ. Усі пацієнти прооперовані й одержали курс аблятивної терапії радіоактивним йодом на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» за період з 2017 до 2021 рр.

Критерії залучення в дослідження: морфологічно підтверджений діагноз ПКЩЗ, яку видаляли радикально; застосування щонайменше 1 курсу аблятивної терапії радіоактивним йодом; термін від першого курсу радіоїодтерапії більше ніж 1 рік; клінічні ознаки хронічного променевого ураження слинних залоз на час звернення.

Критерії виключення: вік хворих менше ніж 18 років; новоутворення слинних залоз в анамнезі; виявлені злякисні новоутворення інших локалізацій, що потребували застосування променевої чи хіміотерапії; низький комплаєнс і недотримання пацієнтом лікарських рекомендацій; діагностовані психічні розлади та захворювання центральної нервової системи; період вагітності чи лактації; відмова пацієнта від участі в дослідженні.

**Режими радіоїодтерапії.** Первинна доза радіоїоду в обстежених варіювала від 100 мСі до 150 мСі (залежно від поширеності та форми пухлинного процесу щитоподібної залози, характеристик TNM, наявності метастазів, інвазивності й агресивності морфологічної форми) [11,12].

Через 6–12 місяців після видалення пухлини та ад'ювантної радіоїодтерапії здійснили діагностичне обстеження радіоактивним йодом. Продовження радіоїодтерапії емпіричними рівнями (100–200 мСі) призначали пацієнтам із достовірно підвищеним рівнем тиреоглобуліну або антитіл до тиреоглобуліну, а також якщо виявлено мікрометастази в легені (в цьому разі радіоїодтерапію повторювали кожні 6–12 місяців, поки метастази продовжували накопичувати радіоїод і давати клінічну відповідь).

Усіх пацієнтів поділили на 2 групи (по 30 осіб у кожній), зіставні за віком, статтю і тяжкістю клінічних проявів променевого уражень слинних залоз. В основній групі хворі отримували традиційне лікування, що передбачало застосування слиногінних засобів, рекомендації щодо режиму харчування

та прийому рідини, масаж слинних залоз, симптоматичне призначення нестероїдних протизапальних засобів, а також антибіотики широкого спектра дії в разі появи інфекції та розвитку гнійного сіалоаденіту. У другій групі для лікування променевого уражень слинних залоз застосували розроблений нами алгоритм диференційованого призначення лікувальних засобів, що ґрунтується на даних комплексного клінічного оцінювання виразності порушень секреції, слиновідведення та виразності запального процесу в ураженій залозі.

**Диференційований алгоритм лікування променевого уражень слинних залоз.** Запропонована концепція лікування хронічних променевого сіалоаденітів у пацієнтів, які отримували терапію радіоактивним йодом (основна група), ґрунтувалася на визначенні характеру і виразності трьох основних ланок патогенезу цього захворювання, як-от ретенція слини (Р), зниження секреторної функції (С) залози, інтенсивність запального процесу (З). Надалі здійснювали корекцію виявлених порушень відповідними засобами. Для цього на основі клінічного обстеження оцінювали критерії РСЗ та їхню виразність (табл. 1). Якщо клінічні ознаки ураження виявляли не в усіх великих слинних залозах та/або їхня виразність у залозах різна, критерій визначали за найбільш ураженою залозою.

Призначена терапія спрямована на всі наведені ланки патогенезу, передбачала застосування різних лікувальних засобів залежно від тяжкості клінічних проявів (табл. 2).

**Методика сіалоендоскопії.** Для лікування пацієнтів із вираженими ознаками ретенції слини застосовували бужування вивідної протоки та сіалоендоскопію, спрямовану на усунення стриктур та очищення просвіту протоки. Для цього ділянку устя вивідної протоки ураженої залози анестезували 4 % Артикаїном. Вхідний отвір поступово розширювали за допомогою тупих зондів і бужів діаметром, що збільшувався від 0 до 5, після чого в протоку вводили одноканальний сіалоендоскоп KarlStorz (KarlStorzEndoscopy, ElSegundo, CA) діаметром 1,3 мм. Процедура поєднували з інтенсивним промиванням для видалення слизових пробок і запального ексудату. В більшості хворих процедуру виконали одноразово, лише у 2 випадках, коли не спостерігали очікуваний клінічний ефект, через 3 місяці здійснили повторну сіалоендоскопію.

**Клінічне обстеження.** Для обстеження пацієнтів обох груп застосовували стандартний діагностичний алгоритм, заснований на загальноклінічних методах. Він передбачав збір анамнезу, оцінювання загального та локального статусу з визначенням стану слинних залоз та їхніх вивідних протоків, слизової оболонки порожнини рота, зубів і пародонта. У всіх пацієнтів враховували особливості основного захворювання (клінічну стадію тиреоїдної карциноми, її класифікацію за TNM, гормональний статус) та ефективність вжитих лікувальних заходів. Стан слинних залоз оцінювали за ступенем їх збільшення, болючості, за наявністю ущільнень, станом вивідних протоків і характером слини, що виділяється. Також дослідили секреторну активність великих слинних залоз під час мануальної, вербальної та харчової стимуляції.

Стан слизової оболонки ротової порожнини оцінювали на підставі огляду, звертали увагу на ступінь її зволоження, наявність гіперемії, нальотів, а також інших елементів ураження. Враховували наявність таких клінічних симптомів:

**Таблиця 1.** Визначення виразності патогенетичних змін слинних залоз у пацієнтів із променевими ураженнями, що спричинені дією радіоактивного йоду (<sup>131</sup>I)

Критерій	Помірна (1 бал)	Середня (2 бали)	Виражена (3 бали)
Ретенція (Р)	Періодична поява припухлості і болю / дискомфорту на ділянці залози під час їди з тривалими «світлими» проміжками (тижні, місяці), збільшення слиновиділення під час масажу залози.	Часті епізоди припухлості та болю під час їди, зменшене слиновиділення, зокрема під час масажу залози, виділення густого слизу з вивідних протоків, утворення «слизових пробок».	Постійна припухлість та/або болісність залози, що посилюється під час їди, різке зменшення слиновиділення, наявність структурних змін вивідних протоків (стриктури, дилатація, перидуктальний фіброз тощо).
Секреція (С)	Періодичне відчуття сухості, зокрема при зменшеному споживанні рідини, під час тривалої розмови, приймання сухої їжі. Під час вербальної та харчової стимуляції слиновиділення збільшується.	Часте відчуття сухості, що може з'являтися мимоволі, незалежно від їди, виділення слизу з вивідної протоки під час масажу, слабо-виражене слиновиділення при вербальній чи харчовій стимуляції або його зовсім немає. Поява солонуватого та/або металевого присмаку.	Постійне відчуття сухості, вторинні зміни слизової оболонки порожнини рота, що характерні для ксеростомії, зниження або спотворення смакових відчуттів.
Запалення (З)	Незначний біль / дискомфорт і припухлість, що тривають менше ніж годину після виникнення, а потім повністю зникають. Симптоми не заважають звичайній щоденній активності, їх можна легко усунути шляхом прийому нестероїдних анальгетиків.	Помірний біль / дискомфорт і припухлість / інфільтрація залози, що тривають більше ніж годину, біль під час пальпації, постійне / тривале відчуття дискомфорту в залозі, що знижує якість життя, потреба в частому прийманні анальгетиків. Виділення з протоку – мутна слина з домішками пластівців, слизу тощо.	Виразний біль / дискомфорт, що суттєво знижує якість життя і працездатність, інфільтрація та ущільнення залози. Слина з протоки майже не виділяється або є гнійні виділення.

\*: відсутність ознак – 0 балів.

**Таблиця 2.** Алгоритм комплексного лікування променевих уражень слинних залоз на основі критеріїв РСЗ

Критерій	Помірна	Середня	Виражена
Ретенція (Р)	Масаж залози, слиногінна дієта.	Слиногінна дієта, стимуляція слиновиділення харчовими кислотами.	Лімфотропне або введення інгібіторів протеолізу в залозу (апротинін 20 000 КЮД через день № 5), симптоматичне застосування нестероїдних анальгетиків.
Секреція (С)	Промивання вивідних протоків уражених залоз розчинами ферментів (трипсин, хімотрипсин).	Медикаментозна стимуляція аскорбіновою кислотою (по 100 мг 2–3 рази на добу, повільно розжовувати) або розчином пілокарпіну (1 % розчин по 5–10 крапель під язик тричі на день).	Введення глюкокортикостероїдів пролонгованої дії в залозу (Дипроспан по 1 мл № 1–3, інтервал між ін'єкціями – 1,0–1,5 міс.).
Запалення (З)	Бужування вивідних протоків. Сіалоендоскопія.	Симптоматична та замісна терапія (DentaidXeros, BioXtra гель або спрей, Xerostom тощо), регулярне зволоження слизової оболонки, полоскання розчином антисептика (Декасан, Діоксидин, Мірамістин тощо), Лісобакт по 1 т 4 рази на день або штучний лізоцим.	Призначення антибактеріальних препаратів за результатами бакпосіву з визначенням чутливості мікрофлори.

сухість у роті, складність пережовування та ковтання сухої їжі, утруднення вимови окремих звуків через сухість у порожнині рота, спотворення та/або зниження смаку.

Структурні зміни паренхіми привушних і підщелепних слинних залоз оцінювали за результатами застосування додаткових методів обстеження: УЗД, сіалосцинтиграфії, сіалографії, МРТ, – які призначали за потреби.

Визначення ефективності лікування в обох клінічних групах ґрунтувалося на зменшенні виразності клінічних

симптомів і динаміці критеріїв РСЗ. Пацієнтів обстежили перед призначенням терапії, а також у термін 3, 6 і 12 місяців після її початку. У разі несподіваного погіршення стану, виникнення нових симптомів чи проявів побічної дії призначених лікувальних засобів пацієнтів обстежували додатково. За результатами контрольних оглядів терапію корегували. Бажаним результатом вважали зникнення клінічних проявів і досягнення сталої ремісії або зменшення цих ознак до помірного рівня (за всіма критеріями). Тривалість ремісії забез-

Таблиця 3. Розподіл обстежених за віком і статтю

Вік, роки	Основна група		Контрольна група		Всього	
	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки
Менше ніж 30	0	5	1	3	1	8
30–39	1	5	0	7	1	12
40–49	0	7	1	9	1	16
50 і більше	1	11	1	8	2	19
Всього	2	28	3	27	5	55

Таблиця 4. Виразність критеріїв РСЗ у групах порівняння залежно від способу лікування, n (%)

Критерій	Ретенція (P)		Секреція (С)		Запалення (З)	
	До лікування	Через 12 міс.	До лікування	Через 12 міс.	До лікування	Через 12 міс.
<b>Контрольна група</b>						
Немає / помірна	4 (13,3 %)	24 (80,0 %)	14 (46,7 %)	14 (46,7 %)	3 (10,0 %)	21 (70,0 %)
Середня	14 (46,7 %)	5 (16,7 %)	7 (23,3 %)	10 (33,3 %)	13 (43,3 %)	9 (30,0 %)
Виразна	12 (40,0 %)	1 (3,3 %)	9 (30,0 %)	6 (20,0 %)	14 (46,7 %)	0 (0,0 %)
<b>Основна група</b>						
Немає / помірна	3 (10,0 %)	30 (100,0 %)	7 (23,3 %)	22 (73,3 %)	2 (6,7 %)	27 (90,0 %)
Середня	13 (43,3 %)	0 (0,0 %)	9 (30,0 %)	6 (20,0 %)	10 (33,3 %)	2 (6,7 %)
Виразна	14 (46,7 %)	0 (0,0 %)	14 (46,7 %)	2 (6,7 %)	18 (60,0 %)	1 (3,3 %)
<b>Загалом</b>						
Немає / помірна	7 (11,7 %)	54 (90,0 %)	21 (35,0 %)	36 (60,0 %)	5 (8,3 %)	48 (80,0 %)
Середня	27 (45,0 %)	5 (8,3 %)	16 (26,7 %)	16 (26,7 %)	23 (38,3 %)	11 (18,3 %)
Виразна	26 (43,3 %)	1 (1,7 %)	23 (38,3 %)	8 (13,3 %)	32 (53,4 %)	1 (1,7 %)

печували відповідною дієтою, масажами залози та контролем гормонального фону в ендокринолога.

Для визначення характеру розподілу вибірки застосували критерій перевірки нормальності Колмогорова–Смирнова. Статистичний аналіз результатів передбачав розрахунок середніх величин, середньоквадратичного відхилення, похибки середньої, медіани та перцентилів (для параметрів, що не відповідали закону нормального розподілу). Вірогідність розбіжностей між показниками оцінювали з використанням непараметричного критерію Манна–Вітні та критерію  $\chi^2$  Пірсона (для якісних показників). Статистичні розрахунки виконали в програмному середовищі SPSS Statistics (IBM SPSS, США).

Дослідження схвалені комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О. О. Богомольця та здійснені за письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальної декларації про біоетику та права людини» (ЮНЕСКО). Експертизу матеріалів роботи проведено комісією з біоетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол від 21.12.2018 р. №117).

## Результати

Розподіл хворих за віком і статтю в групах порівняння наведено в таблиці 3.

Середня кількість курсів ад'ювантної радіоїодтерапії та загальні дози радіоактивного йоду становили в основній групі  $1,70 \pm 0,84$  мСі та  $156,0 \pm 61,4$  мСі відповідно, в контрольній –  $1,60 \pm 0,62$  мСі та  $148,0 \pm 61,2$  мСі відповідно. Розбіжності за цими показниками в групах порівняння не достовірні ( $p > 0,05$ ). Розподіл хворих за виразністю патогенетичних критеріїв РСЗ, що визначали тяжкість променевого сіалоаденіту, у групах порівняння наведено в таблиці 4.

До початку лікування не виявили достовірних відмінностей за тяжкістю клінічних проявів (за наведеними критеріями) у групах порівняння. У процесі лікування в обох групах встановили позитивну тенденцію, що спостерігали за зменшенням виразності клінічних проявів ретенції слини та запального процесу, дещо меншою мірою – секреторної активності слинних залоз.

В основній групі суттєве зниження індексів РСЗ визначили вже через 3 місяці від початку лікування, однак позитивна динаміка зберігалась до 12 місяця (рис. 1). Бажаний результат (0–1 бал за всіма показниками) лікування через 1 рік після

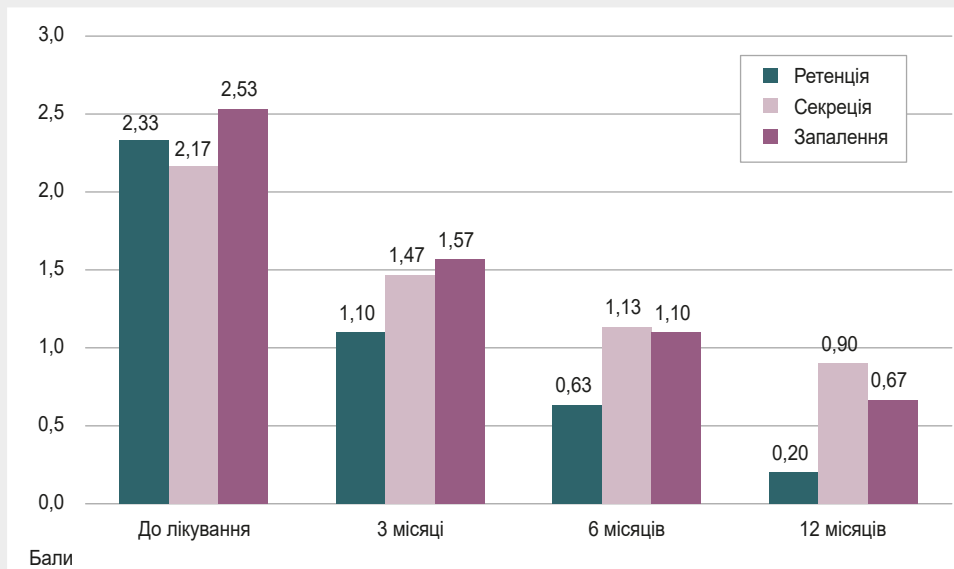


Рис. 1. Зміни середніх значень індексів РСЗ в основній групі хворих.

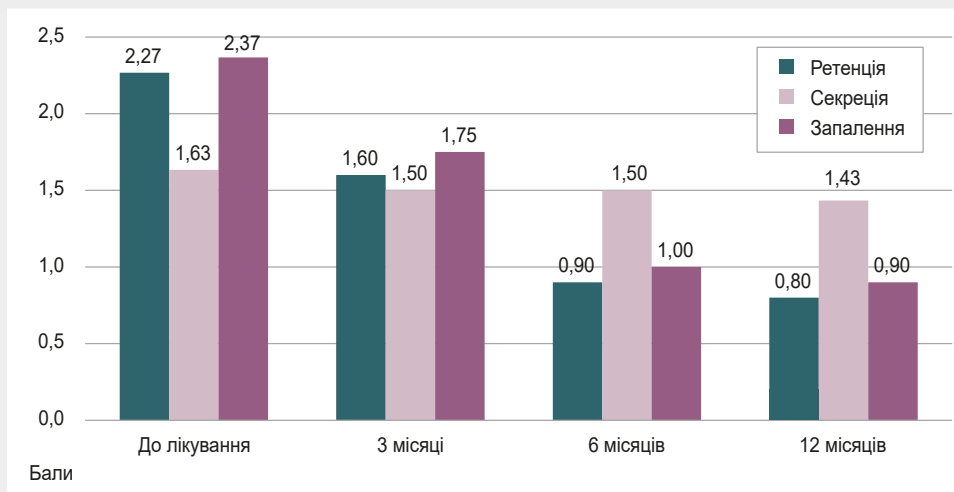


Рис. 2. Зміни середніх значень індексів РСЗ в контрольній групі.

його початку досягнуто у 22 (73,3 %) хворих, часткове покращення – у 6 (20 %). Позитивний ефект не зафіксований у 2 (6,7 %) пацієнтів, що пов'язано з неможливістю скорегувати тяжкі прояви ксеростомії на тлі повної втрати функціональної здатності слинної залози, а отже й неможливістю контролювати рецидивний перебіг запального процесу в ній. У термін 12 місяців стан хворих за всіма індексами РСЗ вірогідно кращий: частота виявлення виразних форм ретенції слини зменшувалась на 47 %, запалення – на 57 %, секреторних порушень – на 40 % від загальної кількості хворих.

У контрольній групі, де застосовували традиційні підходи, протягом 12 місяців також спостерігали позитивну динаміку (рис. 2), проте менш виразну, ніж в основній групі. У пацієнтів контрольної групи встановили достовірне зниження індексів Р (ретенція) та З (запалення), однак покращення щодо секреції слини не було вірогідним. Через рік від початку лікування бажаного результату (0–1 бал за всіма критеріями) досягнуто

лише у 10 (33,3 %) хворих, частково досягнуто – у 14 (46,6 %); позитивний ефект не зареєстрували в 6 (20,0 %) випадках. Зауважимо, що виразність клінічних проявів ретенції слини та запалення залишалась вірогідно нижчою, ніж в основній групі. Встановили також гірші параметри секреції, ніж в основній групі (частота виразних форм ксеростомії вища на 13 %); втім, зважаючи на кількість спостережень, ці відмінності не достовірні ( $p > 0,05$ ) (табл. 5).

## Обговорення

Хронічний променевий сіалоаденіт, що виникає як ускладнення радіоїодтерапії у пацієнтів із високодиференційованими формами раку щитоподібної залози, за даними наукової літератури, виявляють у 11–43 % осіб, які одержували лікувальні дози радіоактивного йоду [4]. Розвиток хронічного променевого сіалоаденіту супроводжується зниженням

Таблиця 5. Вірогідність розбіжностей показників РСЗ у групах порівняння за критерієм  $\chi^2$  Пірсона

Критерій	Ретенція (P)	Секреція (C)	Запалення (З)
<b>Основна група</b>			
До лікування vs після лікування	$\chi^2 = 49,1$ $p < 0,01$	$\chi^2 = 17,4$ $p < 0,01$	$\chi^2 = 42,1$ $p < 0,01$
<b>Контрольна група</b>			
До лікування vs після лікування	$\chi^2 = 27,9$ $p < 0,01$	$\chi^2 = 1,13$ $p = 0,57$	$\chi^2 = 28,2$ $p < 0,01$
<b>До лікування</b>			
Основна група vs контрольна група	$\chi^2 = 0,33$ $p = 0,85$	$\chi^2 = 3,67$ $p = 0,16$	$\chi^2 = 1,09$ $p = 0,58$
<b>Після лікування</b>			
Основна група vs контрольна група	$\chi^2 = 6,67$ $p < 0,05$	$\chi^2 = 4,78$ $p = 0,09$	$\chi^2 = 6,2$ $p < 0,05$

слиновидільної функції, формуванням ксеростомії та інших патологічних станів слинних залоз, слизової оболонки порожнини рота, зубів та пародонта; ці стани тривають роками та суттєво знижують якість життя у багатьох хворих [13].

Традиційні підходи ґрунтуються на корекції слиновидільної функції шляхом дотримання відповідної дієти, контролю балансу рідини та систематичного масажування великих слинних залоз на тлі призначення препаратів симптоматичної та замісної дії (контрольна група). За нашими даними, з часом це сприяє певному покращенню стану у 80 % хворих. Зауважимо, що цей ефект реалізується повільно (протягом місяців) і лише у 33,3 % хворих досягає рівня, який можна вважати бажаним (зникнення або мінімізація клінічних проявів). У 20,0 % пацієнтів стан залишається незмінним або погіршується, а в 46 % покращення не зумовлює зникнення клінічних симптомів, які продовжують негативно позначатись на якості життя. Ці дані узгоджуються з результатами, наведеними в працях інших дослідників щодо недостатньої ефективності традиційних засобів [5,10].

Зважаючи на наведені факти, здійснили дослідження з розроблення й обґрунтування комплексу лікувальних заходів патогенетичного спрямування для пацієнтів із променевими сіалоаденітами на тлі приймання радіоактивного йоду, а також вивчення його ефективності в термін спостереження до 1 року.

Згідно з сучасними уявленнями, у патогенезі хронічного променевого сіалоаденіту розрізняють такі компоненти [14]:

- гостра чи хронічна ретенція слини, спричинена в ранньому постпроменевому періоді звуженням вивідних протоків запальним інфільтратом і трансудатом, утворенням у протоках слизових пробок, що, крім муцину, містять сироваткові протеїни, злушений епітелій і лейкоцити. Згодом більшого значення набувають явища інтерстиціального фіброзу та морфологічні зміни протокової системи (злушення епітелію, формування стриктур і дилатація протоків на окремих ділянках);

- зниження або повна втрата секреторної здатності однієї чи кількох великих слинних залоз, зумовлена склеротичними змінами в паренхімі залози, порушенням секреторної функції ацинарних клітин, зниженням капілярного кровотоку, глибоким виснаженням функціональних резервів і невідповідністю компенсаторно-приспосувальних механізмів;

- запальний процес, що виникає в тканинах слинної залози, внаслідок первинної та вторинної альтерації, спричиненої дією іонізуючого опромінення. До нього в пізніші періоди додається бактеріальний компонент, що зумовлений зменшенням об'єму виділеної слини, зміною її фізико-хімічних, імунологічних властивостей та знижує резистентність тканини залози до інфекції [15,16].

Для об'єктивного оцінювання виразності клінічних проявів порушень функції слинних залоз, що пов'язані з кожною з ланок патогенезу, розроблено індексну шкалу, що визначала тяжкість хронічного променевого сіалоаденіту в пацієнтів, які отримували терапію радіоактивним йодом; цю шкалу застосовували також для інтегрального оцінювання динаміки клінічних проявів під час лікування. Результати клінічного дослідження при цьому можна було підтвердити даними об'єктивних і більш точних методів дослідження (сіало-сцинтиграфія, сіалометрія, сіалографія та/або МРТ слинних залоз). Зауважимо, що в основу запропонованого алгоритму покладено саме клінічну діагностику, яка є доступною для переважної більшості стоматологів-практиків, та оцінювання основних клінічних симптомів, що можуть бути легко виявлені та однозначно визначені за типами, характеризують відповідні критерії з необхідною точністю.

Особливістю розробленого комплексу лікувальних заходів – використання (за відповідними показаннями) препаратів групи пролонгованих глюкокортикоїдів, інгібіторів протеолізу, внутрішньопотокового введення протеолітичних ферментів та застосування сіалоендоскопії для усунення рубцевих змін і стійкої стриктури вивідних протоків привушних та/або підщелепних залоз. Ці методи окремо описані в фаховій літературі, і їх визначають як перспективні напрями патогенетичного впливу в пацієнтів із променевими ураженнями слинних залоз [17,18,19,20]. Принципово новим є їх поєднане застосування та диференційований підхід до вибору показань, що ґрунтується на оцінюванні вираженості функціональних порушень за шкалою РСЗ.

Дослідження засвідчили, що запропонований підхід дав змогу вірогідно покращити результати лікування порівняно з традиційними методами. Так, застосування розробленого

комплексу лікувальних заходів дало змогу в термін до 12 місяців після травми досягнути повного зникнення або мінімізації клінічних проявів захворювання у 73,3 % хворих (у контрольній групі – 33,3 %), часткового покращення – у 20,0 % випадків (у контрольній групі – 46,0 %).

Хоча в обох групах зниження індексів РСЗ визначали вже через 3 місяці від початку лікування, позитивна динаміка зберігалася до 12 місяця, а клінічний ефект розвивався поступово. Це свідчило про необхідність тривалого застосування обраної лікувальної стратегії та підтримувальної терапії для досягнення бажаного результату. Особливого значення для цього контингенту хворих набувало диспансерне спостереження та вжиття профілактичних заходів, спрямованих на запобігання розвитку та прогресування захворювань слизової оболонки порожнини рота, зубів і пародонта.

Під час лікування порушені функції відновлювались нерівномірно. Найефективніше протягом застосування розробленого підходу корегувались порушення відтоку слини та прояви запального процесу. Щодо усунення явищ ретенції слини та проявів запалення, то результати, досягнуті в основній групі, вірогідно кращі, ніж у контрольній ( $\chi^2 = 6,20$ ,  $p < 0,05$  та  $\chi^2 = 6,67$ ,  $p < 0,05$ ). Порушення секреторної функції корегувались гірше, особливо на пізніх стадіях захворювання, що асоційовані з рубцюванням паренхіми, зменшенням кількості ацинарних клітин і втратою функціональних резервів. Під час дослідження лікувальний ефект не зафіксували в 6,7 % хворих з основної групи та 20,0 % пацієнтів контрольної групи, що встановили переважно за різким пригніченням або втратою секреторної функції, розвитком ксеростомії II–III ступенів; це визначало найбільшу резистентність до призначеної терапії.

Подібні результати одержали X. Li et al. та G. Sunavala-Dossabhoj et al. [8,10]. За результатами їхніх досліджень, застосування сіалоендоскопії та протизапальних препаратів є перспективним у лікуванні ранніх ускладнень радіоїодтерапії. Втім, якщо діагностують виражену ксеростомію, їхня ефективність низька, а доцільність використання сумнівна. Це свідчить про пріоритетність призначення замісної терапії та профілактики інфекційних процесів у цих випадках. Крім того, автори зробили висновок, що раннє виявлення та лікування ксеростомії (бажано в субклінічних формах) суттєво покращує результати і віддалений прогноз [13].

## Висновки

1. Розроблений метод індексного оцінювання тяжкості клінічних проявів хронічного променевого сіалоаденіту, що ґрунтується на визначенні характеру та виразності основних ланок патогенезу цього захворювання: ретенції слини (P), зниження секреторної функції (C) залози та виразності запального процесу (З), – основа для диференційованого призначення лікувальних засобів патогенетичного спрямування та об'єктивного визначення ефективності комплексної терапії в пацієнтів, які отримували терапію радіоактивним йодом.

2. Диференційоване застосування розробленого патогенетично орієнтованого лікувального комплексу на основі використання пролонгованих глюкокортикоїдів, інгібіторів

протеолізу, внутрішньопотокового введення протеолітичних ферментів та сіалоендоскопії дало змогу вірогідно покращити стан хворих із хронічними променевими сіалоаденітами в термін спостереження до 1 року, а також виявилось достовірно ефективнішим за традиційні засоби симптоматичної корекції щодо усунення явищ ретенції слини ( $\chi^2 = 6,67$ ,  $p < 0,05$ ) і проявів запалення ( $\chi^2 = 6,20$ ,  $p < 0,05$ ).

3. У термін до 12 місяців після травми завдяки застосуванню комплексу лікувальних заходів досягли повного зникнення або мінімізації клінічних проявів захворювання у 73,3 % хворих (у контрольній групі – у 33,3 %), часткового покращення – у 20,0 % випадків (у контрольній групі – 46,0 %). У 6,7 % хворих основної групи і 20,0 % пацієнтів контрольної групи не спостерігали лікувального ефекту, що встановили передусім за різким пригніченням або втратою секреторної функції, розвитком ксеростомії II–III ступенів; це визначало найбільшу резистентність до одержаної терапії.

4. Досягнення бажаного клінічного результату та стійкої ремісії клінічних проявів у пацієнтів із хронічними променевими сіалоаденітами потребувало призначення лікувальних заходів протягом тривалого часу (до 1 року). Після цього пацієнти мали чітко дотримуватись рекомендацій щодо використання слиногінних засобів, режиму харчування та прийому рідини, масажу слинних залоз, та підтримки гігієни порожнини рота.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані свідчать про можливість ефективного застосування патогенетично орієнтованого лікувального комплексу в пацієнтів із хронічними променевими сіалоаденітами на тлі застосування терапії радіоактивним йодом. Необхідне підтвердження виявлених закономірностей у проспективних багатоцентрових дослідженнях із залученням великої кількості пацієнтів, вивчення впливу застосованих методів лікування на стан стоматологічного здоров'я хворих та оцінювання стабільності отриманих результатів у термін спостереження більше ніж 1 рік. Крім того, необхідно продовжувати пошук ефективніших засобів відновлення секреторної функції слинних залоз і замісної терапії (у разі повної втрати секреторної здатності).

## Відомості про авторів:

Копчак А. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. щелепно-лицевої хірургії та сучасних стоматологічних технологій, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3272-4658

Макаренко В. А., лікар-стоматолог поліклінічного відділення, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0001-6632-9106

## Information about authors:

Kopchak A. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Modern Dental Technologies, Institute of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Makarenko V. A., MD, Dentist of the Polyclinic Department, State Institution "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.



## References

1. Vardarli I, Weidemann F, Aboukoura M, Herrmann K, Binse I, Gorges R. Longer-term recurrence rate after low versus high dose radioiodine ablation for differentiated thyroid Cancer in low and intermediate risk patients: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):550. doi: [10.1186/s12885-020-07029-3](https://doi.org/10.1186/s12885-020-07029-3)
2. Sánchez Barrueco A, González Galán F, Alcalá Rueda I, Santillán Coello JM, Barrio Dorado MP, Villacampa Aubá JM, et al. Incidence and risk factors for radioactive iodine-induced sialadenitis. *Acta Otolaryngol*. 2020;140(11):959-62. doi: [10.1080/00016489.2020.1802507](https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1802507)
3. Upadhyaya A, Meng Z, Wang P, Zhang G, Jia Q, Tan J, et al. Effects of first radioiodine ablation on functions of salivary glands in patients with differentiated thyroid cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7164. doi: [10.1097/MD.00000000000007164](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007164)
4. Auttara-Atthakorn A, Sungmala J, Anothaisintawee T, Reutrakul S, Sriphrapradang C. Prevention of salivary gland dysfunction in patients treated with radioiodine for differentiated thyroid cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:960265. doi: [10.3389/fendo.2022.960265](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.960265)
5. Adramerinas M, Andreadis D, Vahtsevanos K, Poulopoulos A, Pazaitou-Panayiotou K. Sialadenitis as a complication of radioiodine therapy in patients with thyroid cancer: where do we stand? *Hormones (Athens)*. 2021;20(4):669-78. doi: [10.1007/s42000-021-00304-3](https://doi.org/10.1007/s42000-021-00304-3)
6. Zeng Q, Mandel L. Radioactive Iodine-Induced Hyposalivation: Case Report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(9):1837-40. doi: [10.1016/j.joms.2019.03.032](https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.03.032)
7. Mester A, Piciu A, Lucaciu O, Apostu D, Piciu D, Voinea-Tonea A. Assessment and Care of Oral Lesions for Patients Who Undergo Radioiodine Treatment for Thyroid Cancer. *Am J Med Sci*. 2021;361(1):8-13. doi: [10.1016/j.amjms.2020.07.035](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.035)
8. Li X, Su JZ, Zhang YY, Zhang LQ, Zhang YQ, Liu DG, et al. [Inflammation grading and sialoendoscopic treatment of <sup>131</sup>I radioiodine-induced sialadenitis]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;52(3):586-590. Chinese. doi: [10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.029](https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2020.03.029)
9. Gilat H, Vainer I, Avishai G, Maymon SL, Alkan U, Hod R, et al. Radioiodine therapy induced sialadenitis versus chronic idiopathic sialadenitis-Presentation and outcomes. *Head Neck*. 2021;43(9):2724-30. doi: [10.1002/hed.26741](https://doi.org/10.1002/hed.26741)
10. Sunavala-Dossabhoy G. Radioactive iodine: An unappreciated threat to salivary gland function. *Oral Dis*. 2018;24(1-2):198-201. doi: [10.1111/odi.12774](https://doi.org/10.1111/odi.12774)
11. Ciarallo A, Rivera J. Radioactive Iodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: 2020 Update. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(2):285-91. doi: [10.2214/AJR.19.22626](https://doi.org/10.2214/AJR.19.22626)
12. Luster M, Aktolun C, Amendoeira I, Barczyński M, Bible KC, Duntas LH, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium. *Thyroid*. 2019;29(1):7-26. doi: [10.1089/thy.2017.0129](https://doi.org/10.1089/thy.2017.0129)
13. Baudin C, Bressand A, Buffet C, Menegaux F, Soret M, Lê AT, et al. Dysfunction of the Salivary and Lacrimal Glands After Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer: Results of the START Study After 6-Months of Follow-Up. *Thyroid*. 2023;33(9):1100-9. doi: [10.1089/thy.2023.0090](https://doi.org/10.1089/thy.2023.0090)
14. Le Roux MK, Graillon N, Guyot L, Taieb D, Galli P, Godio-Raboutet Y, et al. Salivary side effects after radioiodine treatment for differentiated papillary thyroid carcinoma: Long-term study. *Head Neck*. 2020;42(11):3133-40. doi: [10.1002/hed.26359](https://doi.org/10.1002/hed.26359)
15. Meeks L, De Oliveira Pessoa D, Martinez JA, Limesand KH, Padi M. Integration of metabolomics and transcriptomics reveals convergent pathways driving radiation-induced salivary gland dysfunction. *Physiol Genomics*. 2021;53(3):85-98. doi: [10.1152/physiolgenomics.00127.2020](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00127.2020)
16. Lv X, Yin L, Wu W, Li N, Zhang R, Li X, et al. Quantitative Scintigraphy Evaluated the Relationship between <sup>131</sup>I Therapy and Salivary Glands Function in DTC Patients: A Retrospective Analysis. *J Healthc Eng*. 2022;2022:7640405. doi: [10.1155/2022/7640405](https://doi.org/10.1155/2022/7640405)
17. Cung TD, Lai W, Svider PF, Hanba C, Samantray J, Folbe AJ, et al. Sialendoscopy in the Management of Radioiodine Induced Sialadenitis: A Systematic Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017;126(11):768-73. doi: [10.1177/0003489417732795](https://doi.org/10.1177/0003489417732795)
18. Canzi P, Cacciola S, Capaccio P, Pagella F, Occhini A, Pignataro L, et al. Interventional sialendoscopy for radioiodine-induced sialadenitis: quo vadis? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017;37(2):155-9. doi: [10.14639/0392-100X-1606](https://doi.org/10.14639/0392-100X-1606)
19. Upadhyaya A, Zhou P, Meng Z, Wang P, Zhang G, Jia Q, et al. Radio-protective effect of vitamin E on salivary glands after radioiodine therapy for differentiated thyroid cancer: a randomized-controlled trial. *Nucl Med Commun*. 2017;38(11):891-903. doi: [10.1097/MNM.0000000000000727](https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000727)
20. Son SH, Lee CH, Jung JH, Kim DH, Hong CM, Jeong JH, et al. The Preventive Effect of Parotid Gland Massage on Salivary Gland Dysfunction During High-Dose Radioactive Iodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Clin Nucl Med*. 2019;44(8):625-33. doi: [10.1097/RLU.0000000000002602](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002602)