











А.А. Трухин<sup>1,2</sup>    
В.Д. Ярцев<sup>3</sup>   
М.С. Шеремета<sup>1</sup>   
Д.В. Юдаков<sup>1,2</sup>   
М.О. Корчагина<sup>1</sup>   
Р.Х. Салимханов<sup>1</sup>   
С.В. Гришков<sup>4</sup> 

## Вторичная облитерация слезоотводящих путей при проведении радиойодтерапии <sup>131</sup>I дифференцированного рака щитовидной железы

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва, 117292, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Каширское шоссе, д. 31, Москва, 115409, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11, Москва, 119021, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

✉ Трухин Алексей Андреевич; [alexey.trukhin12@gmail.com](mailto:alexey.trukhin12@gmail.com)








### РЕЗЮМЕ

Детерминированные эффекты воздействия ионизирующего излучения в ядерной медицине могут быть ассоциированы как с эффективностью терапевтического воздействия, так и с нежелательными реакциями, которые могут резко ухудшить качество жизни пациента после проведения радионуклидной терапии. Согласно требованиям нормативно-правовых актов Российской Федерации необходимо указать эффективную дозу облучения в качестве меры ущерба (риска), однако контроль и учет доз облучения пациента затруднен при наличии детерминированного воздействия излучения в отдельных органах и тканях. **Цель работы:** изучение влияния радиофармацевтических лекарственных препаратов с содержанием <sup>131</sup>I на развитие облитерации слезоотводящих путей. **Материалы и методы:** при исследовании предикторов возникновения вторичной облитерации были рассмотрены данные из анамнеза пациентов, посттерапевтические скинтиграфические изображения головы и шеи, проанализирован способ подготовки пациентов к лечению. Лекарственное средство – Натрия йодид, <sup>131</sup>I, субстанция-раствор, ФС-002065, производства ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России. **Результаты:** достоверно определена локализация слезоотводящих путей на посттерапевтических скинтиграфических изображениях головы и шеи с <sup>131</sup>I; количественно определены индексы накопления <sup>131</sup>I в области слезоотводящих путей. Выявлен комплекс предикторов облитерации слезоотводящих путей: возраст пациента, введенная активность, введение рекомбинантного аналога тиреотропного гормона гипофиза человека, индекс накопления <sup>131</sup>I и другие. Описана методика определения группы риска возникновения облитерации слезоотводящих путей после радиойодтерапии по поводу дифференцированного рака щитовидной железы. **Выводы:** вторичная облитерация слезоотводящих путей – детерминированный эффект воздействия <sup>131</sup>I. Выявленные предикторы позволяют персонализировать проведение радиойодтерапии. Разработан новый способ прогноза развития вторичной облитерации слезоотводящих путей на основе

комплекса персональных параметров пациентов и индивидуального плана лечения. Предлагается включить информацию об осложнениях в виде вторичной облитерации слезоотводящих путей в раздел «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, разработать подходы к профилактике развития вторичной облитерации слезоотводящих путей, усовершенствовать алгоритмы подачи информации о неблагоприятных событиях в случае отсроченного проявления заболеваний и алгоритмы динамического наблюдения за пациентом непосредственно в медицинских учреждениях, где был применен лекарственный препарат, а также в других учреждениях, в которые пациент обращается за оказанием медицинской помощи.

**Ключевые слова:** <sup>131</sup>I; ядерная медицина; радионуклидная терапия; радионуклидная диагностика; сцинтиграфия; радиофармацевтические лекарственные препараты; дакриология; слезоотводящие пути; облитерация; медицинская физика

**Для цитирования:** Трухин А.А., Ярцев В.Д., Шеремета М.С., Юдаков Д.В., Корчагина М.О., Салимханов Р.Х., Гришков С.В. Вторичная облитерация слезоотводящих путей при проведении радиойодтерапии <sup>131</sup>I дифференцированного рака щитовидной железы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(4):415–424. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-415-424>

A.A. Trukhin<sup>1,2</sup> ✉   
V.D. Yartsev<sup>3</sup>   
M.S. Sheremeta<sup>1</sup>   
D.V. Yudakov<sup>1,2</sup>   
M.O. Korchagina<sup>1</sup>   
R.Kh. Salimkhanov<sup>1</sup>   
S.V. Grishkov<sup>4</sup> 

## Nasolacrimal Duct Obstruction Secondary to Radioactive Iodine-131 Therapy for Differentiated Thyroid Cancer

<sup>1</sup> National Medical Research Centre for Endocrinology,  
11 Dmitry Ulyanov St., Moscow 117292, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Nuclear University (MEPhI),  
31 Kashirskoe Hwy, Moscow 115409, Russian Federation

<sup>3</sup> M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases,  
11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russian Federation

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia,  
6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

✉ Alexey A. Trukhin; [alexey.trukhin12@gmail.com](mailto:alexey.trukhin12@gmail.com)

### ABSTRACT

Deterministic effects of medical exposure to ionising radiation can be associated with both the effectiveness of treatment and adverse drug reactions to it. The latter may drastically deteriorate the quality of life of a patient after radionuclide therapy. In addition, the regulations of the Russian Federation require indicating the effective dose of radiation as a measure of damage (risk), but the presence of a deterministic effect in individual organs and tissues complicates monitoring and recording patient exposure doses. **The aim of the study** was to investigate the effect of radiopharmaceuticals containing <sup>131</sup>I on the development of secondary nasolacrimal duct obstruction (NLDO). **Materials and methods:** the study of secondary NLDO predictors analysed medical history data, post-therapy head-and-neck scintigrams, and methods to prepare patients for treatment. It involved sodium iodide, <sup>131</sup>I, formulated as a solution (marketing authorisation number: FS-002065) by the FSUE Federal Center of Nuclear Medicine Projects Design and Development of the FMBA of Russia. **Results:** the authors unambiguously localised the lacrimal ducts in post-therapy <sup>131</sup>I scintigrams of the head and neck and quantified <sup>131</sup>I uptake ratios for the lacrimal duct area. Also, they identified a set of NLDO predictors: the age of a patient, the administered activity, the administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone, the <sup>131</sup>I uptake ratio, etc. The article describes a method for identifying the groups at risk of NLDO following radioiodine therapy

for differentiated thyroid cancer. **Conclusions:** secondary NLDO is a deterministic effect of <sup>131</sup>I exposure. The authors have developed a new method for predicting secondary NLDO by a combination of the patient's individual parameters and treatment plan; the identified predictors help to personalise radioiodine therapy. The authors suggest the following: to include information on secondary NLDO as a complication of therapy to the SmPC section on undesirable effects; to develop approaches to secondary NLDO prevention; and to improve the algorithms for reporting adverse events in case of delayed manifestation and those for following patients up in the medical organisations having administered the radiopharmaceutical or in other medical organisations being applied to for medical care afterwards.

**Key words:** iodine-131; nuclear medicine; radionuclide therapy; radionuclide diagnostics; scintigraphy; radiopharmaceuticals; dacryology; lacrimal ducts; obliteration; medical physics

**For citation:** Trukhin A.A., Yartsev V.D., Sheremeta M.S., Yudakov D.V., Korchagina M.O., Salimkhanov R.Kh., Grishkov S.V. Nasolacrimal duct obstruction secondary to radioactive iodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(4):415–424. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-4-415-424>

## Введение

Радиойодтерапия – распространенный метод радикального лечения пациентов с диагностированным дифференцированным раком щитовидной железы. Увеличение заболеваемости [1], а также расширение в Российской Федерации сетей медицинских центров, в которых оказывают такой вид специализированной помощи [2], позволяют предположить, что в будущем возрастет число проводимых процедур и, как следствие, ассоциированных с радиойодтерапией осложнений, выявляемость которых также закономерно будет расти.

Несмотря на то, что на сегодняшний день совместными усилиями врачей-радиологов, медицинских физиков и эндокринологов удалось достичь высокого уровня радиационной безопасности радиойодтерапии, сохраняется возможность развития нежелательных реакций и осложнений у пациентов в результате лечения. К числу последних можно отнести осложнения, связанные с вынужденным гипотиреозом, предшествующим терапии [3], а также патологии, индуцированные непосредственным воздействием <sup>131</sup>I. Наиболее часто встречающимся экстрагиреозидным осложнением радиойодтерапии считается сиалоаденит, связанный с накоплением <sup>131</sup>I в ткани слюнных желез [4–8]. Транзиторный острый сиалоаденит может развиваться через несколько суток после введения радиологической активности [9–11], в то время как для хронических форм характерна клиническая манифестация через 3–6 мес. или позднее [8, 11–14].

Описаны случаи развития вторичной облитерации слезоотводящих путей, возникающей

в отдаленные сроки (более 6 мес.) после радиойодтерапии [15–21]. Анализ распространенности этого состояния у пациентов показал, что облитерация слезоотводящих путей развивается в 8% случаев после однократной радиойодтерапии [20]. В литературе есть указания на некоторые факторы, ассоциированные с возрастанием риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей после радиойодтерапии, однако эти сведения разрознены, а система стратификации риска на сегодняшний день не разработана. Чаще всего к офтальмологу обращаются пациенты с уже развившимся патологическим процессом на стадиях, требующих хирургического лечения [22]. Изучение вышеописанной проблемы осложняет тот факт, что вторичная облитерация слезоотводящих путей возникает на отдаленных сроках после радиойодтерапии, а потому офтальмологу сложно установить связь с ранее проведенным лечением по поводу дифференцированного рака щитовидной железы.

Несмотря на то, что вторичный характер облитерации слезоотводящих путей в этих случаях подтвержден, в том числе патогистологическими исследованиями [18], в регистрационных документах на лекарственный препарат до сих пор отсутствует упоминание о возможном развитии этого заболевания, что усложняет процесс учета облитерации слезных протоков и подачи сведений о выявлении нежелательной реакции в регуляторные органы.

Цель работы – изучение влияния радиофармацевтических лекарственных препаратов с содержанием <sup>131</sup>I на развитие облитерации слезоотводящих путей.

## Материалы и методы

Проведение исследования было разрешено локальным независимым этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (выписка из протокола № 1 от 27.01.2021). От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на включение результатов их обследования и лечения в исследование, которое проводилось в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1962 г. с дополнениями, трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующим законодательством Российской Федерации.

Объектом исследования являлись пациенты, проходившие курс радиойодтерапии по поводу рака щитовидной железы на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с 2021 по 2022 г. Объем генеральной совокупности составил 314 пациентов (рис. 1). Выборка была сформирована сплошным методом, то есть все члены совокупности были изучены в полном объеме, без учета дополнительных критериев, сужающих совокупность.

Критерии включения в исследование: пациенты с подтвержденным диагнозом «Дифференцированный рак щитовидной железы»,

согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) – C73, подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерием исключения из исследования являлось отсутствие у пациентов возможности явки для динамического наблюдения у врача-офтальмолога по прошествии времени, статистически соответствующего развитию вторичной облитерации слезоотводящих путей (не менее 9 мес.), а также несистематический прием назальных сосудосуживающих лекарственных препаратов в ходе курса радиойодтерапии рака щитовидной железы.

Таким образом, после проведения предварительного опроса пациентов выборочная совокупность составила 223 пациента: 39 мужчин (М), 184 женщины (Ж); соотношение Ж:М – 4,58 (женщины – 82,1, мужчины – 17,9%); средний возраст 41,4 года, медиана 42 года [30;53].

В 132 случаях применяли классическую подготовку с эндогенной стимуляцией выработки тиреотропного гормона при помощи отмены гормон-заместительной терапии, в 91 случае за 48 ч до введения радиологической активности назначали рекомбинантный человеческий тиреотропный гормон тиротропин альфа.



Рис. 1. Поэтапная схема формирования выборки

Fig. 1. Step-by-step sampling scheme

Перорально вводили радиофармацевтическое лекарственное средство Натрия йодид, <sup>131</sup>I – субстанция-раствор, № реестровой записи ФС-002065, производства ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России.

Вводимая активность раствора <sup>131</sup>I варьировалась в диапазоне от 3,7 до 7,4 ГБк в зависимости от абсолютной группы риска рецидива дифференцированного рака щитовидной железы с соблюдением основных принципов радиационной безопасности (нормирования, обоснования, оптимизации)<sup>1</sup>.

По окончании курса радиойодтерапии каждому пациенту через 72 ч после введения терапевтической активности проводили посттерапевтическое скинтиграфическое исследование в режиме Whole body.

Непосредственно исследование фармакокинетики <sup>131</sup>I осуществляли посредством планарной скинтиграфии при помощи аппаратов для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии GE Discovery NM 630 и GE Discovery NM/CT 670. Протокол планарной скинтиграфии всего тела: скорость движения стола 30 см/мин; матрица изображения 256×1024; окно регистрации гамма-излучения 364±36. Протокол статической скинтиграфии: матрица изображения 256×256; окно регистрации гамма-излучения 364±36.

Статистическую обработку данных осуществляли с применением Microsoft Excel 2016 (Microsoft), а также пакета прикладных программ GraphPad Prism (GraphPad Software) для операционной системы Microsoft Windows 10. В ходе проведения статистического анализа были проведены:

- описательная статистика количественных признаков (представлена медианой и квартилями в виде Median [Q<sub>n</sub>; Q<sub>v</sub>]);
- описательная статистика количественных признаков (представлена в виде абсолютной и относительной частот (n, %)).

Уровнем статистической значимости считали  $p < 0,05$ .

На основании итоговой выборочной совокупности, состоящей из 223 пациентов, был проведен статистический анализ комплекса параметров: пол и возраст пациента, наличие текущего слезотечения (на момент проведения радионуклидной терапии), значение суммарной введенной

терапевтической активности лекарственного препарата, индекс накопления <sup>131</sup>I в слезоотводящих путях, а также введение рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона.

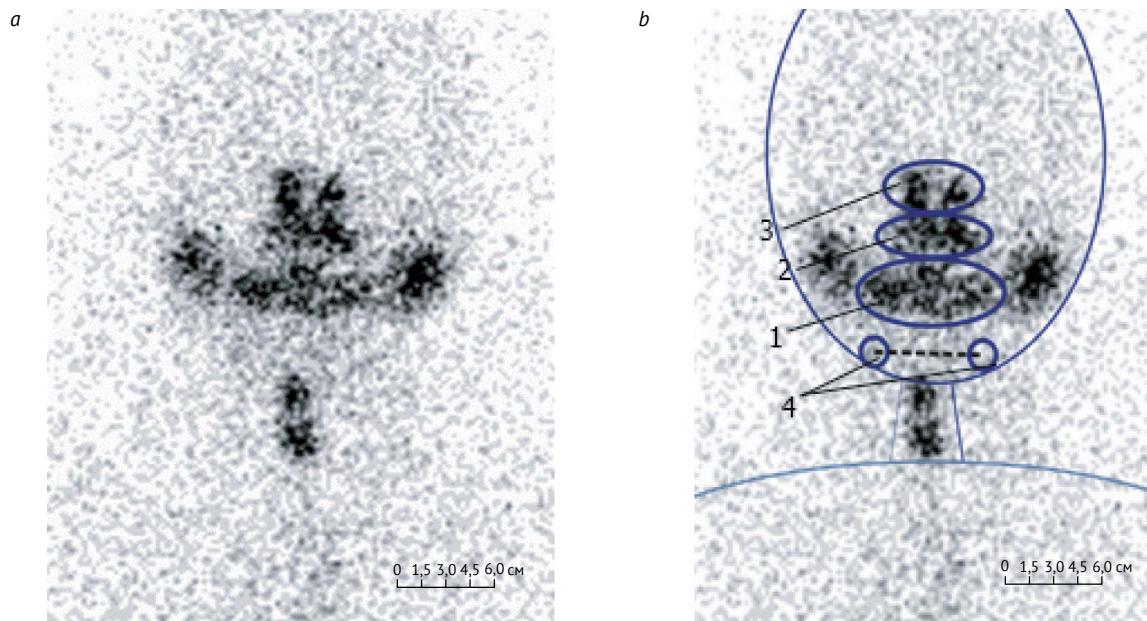
Сегментацию диагностического скинтиграфического изображения и определение индекса фиксации <sup>131</sup>I в слезоотводящих путях человека осуществляли по следующему алгоритму. Полученные при исследовании скинтиграфические изображения головы и шеи подвергали анализу с помощью программного обеспечения GE Xeleris. Вначале определяли наличие артефактов коллимации на диагностическом изображении. Дальнейшую сегментацию осуществляли только при их отсутствии. Исходя из анатомического строения человека и фармакокинетики <sup>131</sup>I на изображении визуализировали контур головы, шеи, подчелюстных слюнных желез, околоушных слюнных желез, областей, соответствующих ротовой и носовой полостям, а также области слезоотводящих путей. После проведения предварительной обработки был выполнен ряд дополнительных действий: соединение геометрических центров областей, соответствующих реперным точкам (подчелюстные или околоушные слюнные железы), восстановление перпендикуляров от полученного отрезка до верхней и нижней границ исследуемых областей и измерение длин получившихся перпендикуляров (рис. 2).

Для количественной оценки накопления <sup>131</sup>I для программного обеспечения рабочей станции радиолога GE Xeleris 4DR подбирали параметры контура, необходимого для получения числа зарегистрированных частиц внутри выделенной данным контуром области. Параметрами являются форма и геометрические характеристики: исходя из разрешающей способности томографа была выбрана окружность диаметром 14 мм. После этого фиксировали фоновый счет регистрируемых  $\gamma$ -квантов. После оконтуривания зоны слезоотводящих путей определяли общий счет регистрируемых частиц в этой зоне. Вычисляли индекс накопления <sup>131</sup>I в слезоотводящих путях с учетом фоновой активности.

### Результаты и обсуждение

Значение суммарной введенной терапевтической активности ( $n = 223$ ) пациентам варьировалось от 1220 до 26670 МБк, среднее значение составило 4562 МБк, медиана 3800 МБк [3700; 4003]. Значения индекса накопления <sup>131</sup>I в слезоотводящих путях ( $n = 338$ ), полученные согласно предложенному алгоритму, составляли: минимальный

<sup>1</sup> Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 07.07.2009 № 47 «Об утверждении СанПиН 2.6.1.2523-09» (вместе с «НРБ-99/2009. Нормы радиационной безопасности. Санитарные правила и нормативы»).



**Рис. 2.** Результаты сцинтиграфического исследования: а – нативные данные; б – результат обработки изображения: 1 – зона ротовой полости, 2 – зона носовой полости, 3 – зона слезоотводящих путей, 4 – подчелюстные слюнные железы, пунктиром обозначено расстояние между правой и левой подчелюстными слюнными железами

**Fig. 2.** Scintigraphy results: a–native data; b–processed image: 1–oral cavity zone, 2–nasal cavity zone, 3–lacrima duct zone, 4–submandibular glands (the dotted line indicates the distance between the right and left submandibular glands)

0,0013%, максимальный 0,5725%, средний 0,0560%, медиана 0,0424% [0,0277; 0,0676]. К отмене гормон-заместительной терапии прибегли 132 человека, а к приему рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона – 91.

Для достижения поставленной цели были определены индивидуальные факторы риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей, учтены клинические и демографические характеристики: возраст, пол, репродуктивный статус для женщин, наличие жалоб на спонтанное слезотечение к моменту проведения исследования, значение суммарной терапевтической активности введенного радиофармацевтического препарата при проведении радиойодтерапии, способ подготовки к радиойодтерапии (введение рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона), индекс накопления радиойода в слезной системе, в частности, в слезоотводящих путях.

На основании совокупности анализируемых параметров, а также предикторов, влияющих на развитие вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии рака щитовидной железы с использованием <sup>131</sup>I, осуществляли оценку риска возникновения осложнения (табл. 1).

При отсутствии артефакта коллимации излучения при получении для женщин «от 8

до 10 баллов» и для мужчин «от 7 до 9 баллов» прогнозируют высокий риск возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии; при получении для женщин «от 3 до 7 баллов» и для мужчин «от 2 до 6 баллов» прогнозируют средний риск возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии; при получении для женщин «от 0 до 2 баллов» и для мужчин «от 0 до 1 балла» прогнозируют низкий риск возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии.

При наличии артефакта коллимации оценку риска проводят на основании пунктов 1–5 таблицы 1. При получении «от 6 до 8 баллов» для женщин и «от 5 до 7 баллов» для мужчин прогнозируют высокий риск возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии; при получении «от 3 до 5 баллов» для женщин и «от 2 до 4 баллов» для мужчин прогнозируют средний риск возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии; при получении «от 0 до 2 баллов» для женщин и «от 0 до 1 балла» для мужчин прогнозируют низкий риск возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии.

**Таблица 1.** Параметры для оценки риска возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии

**Table 1.** Parameters to score the risk of nasolacrimal duct obstruction secondary to radioiodine therapy

№ п.п. Item No.	Параметр Parameter	Балл Score		
		0	1	2
1	Возраст, лет Age, years	<41	41–60	>60
2	Постменопауза Postmenopause	+	–	–
3	Репродуктивный возраст женщины Reproductive age	–	+	–
4	Наличие слезотечения Presence of epiphora	Нет No	–	Да Yes
5	Суммарная введенная активность, МБк Total administered activity, MBq	<5499	5499–10999	>10999
6	Введение рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона перед проведением радиойодтерапии Administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone before radiotherapy	Нет No	Да Yes	–
7	Индекс накопления <sup>131</sup> I, % <sup>131</sup> I uptake ratio, %	<0,041	0,041–0,07	>0,07

**Примечание.** «+» обозначает соответствие параметра количеству баллов.

**Note.** + indicates the score corresponding to the parameter.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика групп по наличию фиксации <sup>131</sup>I в слезоотводящих путях

**Table 2.** Comparative analysis of the groups according to <sup>131</sup>I uptake in nasolacrimal ducts

Группа Group	Количество пациентов Number of patients	Количество пациентов, имеющих фиксацию <sup>131</sup> I в слезоотводящих путях более 0,041% Number of patients with <sup>131</sup> I uptake in the nasolacrimal ducts over 0.041%	Уровень статистической значимости, p Significance level, p	Отношение шансов Odds ratio
Группа № 1 Group 1	88	48 (54,5%)	p = 0,007	2,35 [1,30; 4,15]
Группа № 2 Group 2	96	33 (34,4%)		
Группа № 3 Group 3	3	1 (33,3%)	p = 0,629	0,44 [0,03; 3,23]
Группа № 4 Group 4	36	16 (44,4%)		

На основании полученных данных был осуществлен анализ факторов, которые потенциально могут оказывать некоторое влияние на развитие вторичной облитерации слезоотводящих путей. Для этого были выявлены 4 группы пациентов с различным набором анализируемых параметров:

- группа № 1 (n = 88): пациенты женского пола, в качестве подготовки к курсу радиойодтерапии прибегли к приему рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона;
- группа № 2 (n = 96): пациенты женского пола, в качестве подготовки к проведению курса

радиойодтерапии прибегли к отмене гормон-заместительной терапии (отказ от приема левотироксина натрия);

- группа № 3 (n = 3): пациенты мужского пола, в качестве подготовки к курсу радиойодтерапии прибегли к приему рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона;
- группа № 4 (n = 36): пациенты мужского пола, в качестве подготовки к проведению курса радиойодтерапии прибегли к отмене гормон-заместительной терапии (отказ от приема левотироксина натрия).

Результаты сравнения приведены в таблице 2.

## Закключение

Рассмотрена фармакокинетика натрия йодида, <sup>131</sup>I, в слезоотводящих путях пациента при проведении радиойодтерапии по поводу дифференцированного рака щитовидной железы с целью количественного описания накопления натрия йодида, <sup>131</sup>I, в слезоотводящих путях. Разработан новый способ прогноза развития вторичной облитерации слезоотводящих путей на основе комплекса персональных параметров пациентов и индивидуального плана лечения. Установлено, что индекс накопления натрия йодида, <sup>131</sup>I, в слезоотводящих путях достоверно чаще наблюдается у женщин при подготовке к радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы с введением рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона.

В силу выявления ухудшения качества жизни пациентов, прошедших курс радиойодтерапии, путем проявления детерминированных эффектов воздействия ионизирующего излучения на слезный аппарат человека, низкой эффективности бужирования слезоотводящих пу-

тей, сложности сбора и передачи информации о неблагоприятном событии в регуляторные и надзорные органы ввиду выявления неблагоприятного события не в учреждении, где был использован лекарственный препарат, был сделан ряд практических предложений:

- 1) включить информацию о возможности развития осложнения в виде вторичной облитерации слезоотводящих путей в раздел «Побочное действие» инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата <sup>131</sup>I;
- 2) разработать подходы к профилактике развития вторичной облитерации слезоотводящих путей;
- 3) усовершенствовать алгоритмы подачи информации о неблагоприятных событиях в случае отсроченного проявления заболеваний и динамического наблюдения за пациентом в медицинских учреждениях, где непосредственно был применен лекарственный препарат, а также в иных медицинских организациях, в которые пациент обращается за оказанием медицинской помощи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Luster M, Pfestroff A, Hanscheid H, Verburg FA. Radioiodine therapy. *Semin Nucl Med.* 2017;47(2):126–34. <https://doi.org/10.1053/j.semnucmed.2016.10.002>
2. Румянцев ПО, Корнев СВ. История появления терапии радиоактивным йодом. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2015;11(4):51–5. [Rumyantsev PO, Korenev SV. The history of radioiodine therapy beginnings. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology.* 2015;11(4):51–5 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/ket2015451-55>
3. Дедов ИИ, Румянцев ПО, Нижегородова КС, Слащук КЮ, Ясученя ВС, Шеремета МС и др. Первый отечественный опыт применения рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона при подготовке больных высокодифференцированным раком щитовидной железы к радиойоддиагностике и радиойодаблации. *Эндокринная хирургия.* 2018;12(3):128–39. [Dedov II, Rumyantsev PO, Nizhegorodova KS, Slashchuk KYu, Yasyuchenya VS, Sheremeta MS, et al. Recombinant human thyrotropin in radioiodine diagnostics and radioiodine ablation of patients with well-differentiated thyroid cancer: the first experience in Russia. *Endokrinologiya = Endocrine Surgery.* 2018;12(3):128–39 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/serg9806>
4. Jeong SY, Kim HW, Lee SW, Ahn BC, Lee J. Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms. *Thyroid.* 2013;23(5):609–16. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0106>
5. Kim JW, Kim JM, Choi ME, Kim SK, Kim YM, Choi JS. Does salivary function decrease in proportion to radioiodine dose? *Laryngoscope.* 2020;130(9):2173–8. <https://doi.org/10.1002/lary.28342>
6. Klein Hesselink EN, Brouwers AH, de Jong JR, van der Horst-Schrivers AN, Coppes RP, Lefrandt JD, et al. Effects of radioiodine treatment on salivary gland function in patients with differentiated thyroid carcinoma: a prospective study. *J Nucl Med.* 2016;57(11):1685–91. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.169888>
7. Walter MA, Turtschi CP, Schindler C, Minnig P, Muller-Brand J, Muller B. The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med.* 2007;48(10):1620–5. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.042192>
8. Маланчук ВА, Копчак АВ, Коваленко ВА. Клинические проявления дисфункции слюнных желез у пациентов, получивших терапию радиоактивным йодом по поводу папиллярной карциномы щитовидной железы. *Вестник стоматологии.* 2013;(1):61–5. [Malanchuk VA, Kopchak AV, Kovalenko VA. Clinical manifestations of salivary gland dysfunction of patients who received radioactive iodine therapy with papillary thyroid carcinoma. *Vestnik stomatologii = Stomatology Bulletin.* 2013;(1):61–5 (In Russ.)]
9. Adramerinas M, Andreadis D, Vahtsevanos K, Pouloupoulos 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. <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00304-3>



10. Erkul E, Gillespie MB. Sialendoscopy for non-stone disorders: the current evidence. *Laryngoscope Invest Otolaryngol.* 2016;1(5):140–5. <https://doi.org/10.1002/liv.2.33>
11. Lee HN, An JY, Lee KM, Kim EJ, Choi WS, Kim DY. Salivary gland dysfunction after radioactive iodine (I-131) therapy in patients following total thyroidectomy: emphasis on radioactive iodine therapy dose. *Clin Imaging.* 2015;39(3):396–400. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2014.12.018>
12. Lu L, Shan F, Li W, Lu H. Short-term side effects after radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4376720. <https://doi.org/10.1155/2016/4376720>
13. Van Nostrand D. Sialoadenitis secondary to <sup>131</sup>I therapy for well-differentiated thyroid cancer. *Oral Dis.* 2011;17(2):154–61. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01726.x>
14. Wu JQ, Feng HJ, Ouyang W, Sun YG, Chen P, Wang J, et al. Systematic evaluation of salivary gland damage following I-131 therapy in differentiated thyroid cancer patients by quantitative scintigraphy and clinical follow-up. *Nucl Med Commun.* 2015;36(8):819–26. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000325>
15. Ali MJ. Iodine-131 therapy and nasolacrimal duct obstructions: what we know and what we need to know. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016;32(4):243–8. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000000647>
16. Ali MJ, Vyakaranam AR, Rao JE, Prasad G, Anand Reddy PV. Iodine-131 therapy and lacrimal drainage system toxicity: nasal localization studies using whole body nuclear scintigraphy and SPECT-CT. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2017;33(1):13–6. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000000603>
17. Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Fallahi B, Fard-Esfahani P, Beiki D, Hassanzadeh-Rad A, Eftekhari M. Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2014;35(8):808–17. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000132>
18. Fedorov AA, Atkova EL, Yartsev VD. Secondary acquired nasolacrimal duct obstruction as a specific complication of treatment with radioactive iodine (morphological study). *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2020;36(3):250–3. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000001521>
19. Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5817–20. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020210>
20. Yartsev VD, Solodkiy VA, Fomin DK, Borisenko TE, Atkova EL. Clinical and demographic characteristics of tearing in patients after radioiodine ablation for differentiated thyroid cancer. *Curr Eye Res.* 2021;46(9):1320–4. <https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1878229>
21. Al-Qahtani KH, Al Asiri M, Tunio M, Aljohani NJ, Bayoumi Y, Munir I, AlAyoubi A. Nasolacrimal duct obstruction following radioactive iodine 131 therapy in differentiated thyroid cancers: review of 19 cases. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:2479–2484. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S71708>
22. Белдовская НЮ, Карпищенко СА, Баранская СВ, Карпов АА. Патология слезных органов у пациентов со злокачественными опухолями щитовидной железы после терапии радиоактивным иодом и методы ее коррекции. *Офтальмологические ведомости.* 2017;10(4):13–7. [Beldovskaya NYu, Karpishchenko SA, Baranskaya SV, Karpov AA. Lacrimal system pathology in patients with malignant thyroid tumors after radioactive iodine therapy, and its correction methods. *Ophthalmologicheskie vedomosti = Ophthalmology Journal.* 2017;10(4):13–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/OV10413-17>

**Вклад авторов.** А.А. Трухин – формирование выборки пациентов; приготовление рабочего раствора <sup>131</sup>I для введения; проведение инструментальных исследований (сцинтиграфия всего тела пациента), анализ и систематизация экспериментальных данных, сбор и систематизация данных клинических исследований; интерпретация результатов исследования; формулировка выводов; В.Д. Ярцев – сбор, анализ и обобщение данных литературы; диагностика нарушения слезоотведения у пациентов после радиойодтерапии, сбор и систематизация данных клинических исследований; М.С. Шеремета – обоснование концепции исследования; формулировка выводов; Д.В. Юдаков – формирование выборки пациентов; сбор и систематизация данных клинических исследований; интерпретация результатов исследования; работа с графическим материалом; М.О. Корчагина – анализ и обобщение данных литературы; работа с графическим материалом; редактирование и переработка текста рукописи; обоснование статистических результатов с точки зрения функционирования внутренних желез

**Authors' contributions.** Alexey A. Trukhin—sampling of patients, synthesis of the iodine-131 solution for injection, performance of imaging studies (post-therapy whole-body scintigraphy), analysis and systematisation of experimental data, collection and systematisation of clinical research data, interpretation of the study results, formulation of the conclusions; Vasily D. Yartsev—collection, analysis and consolidation of literature data, diagnosis of lacrimal drainage disorders in patients after radioiodine therapy, collection and systematisation of clinical research data; Marina S. Sheremeta—substantiation of the study concept, consolidation of the study results, formulation of the conclusions; Danila V. Yudakov—sampling of patients, collection and systematisation of clinical research data, interpretation of the study results, work with graphic material; Maria O. Korchagina—analysis and consolidation of literature data, work with graphic material, editing and revision of the text of the manuscript, substantiation of the statistical results from the point of view of human endocrine func-

человека; Р.Х. Салимханов – формирование выборки; сбор, анализ и обобщение данных литературы, работа с графическим материалом; редактирование и переработка текста рукописи; сбор и систематизация данных клинических исследований (формирование облитерации слезоотводящих путей); С.В. Гришков – формирование выборки; анализ и обобщение данных литературы, работа с графическим материалом; редактирование и переработка текста рукописи; сбор и систематизация данных клинических исследований (формирование облитерации слезоотводящих путей).

**Соответствие принципам этики.** Исследование было одобрено на заседании биоэтической комиссии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол заседания № 1 от 27.01.2022.

**Согласие пациентов.** Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

**Благодарности.** Работа выполнялась по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

tioning; Rustam Kh. Salimkhanov—sampling of patients, analysis and consolidation of literature data, work with graphic material, editing and revision of the text of the manuscript, collection and consolidation of clinical research data (on developing nasolacrimal duct obstruction); Sergey V. Grishkov—sampling of patients, analysis and consolidation of literature data, work with graphic material, editing and revision of the text of the manuscript, collection and consolidation of clinical research data (on developing nasolacrimal duct obstruction).

**Ethics approval.** The Bioethics Committee at the National Medical Research Centre for Endocrinology approved the study under meeting minutes No. 1 of 27.01.2022.

**Informed consent.** The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

**Acknowledgements.** The study was carried out on the initiative of the authors without external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Трухин Алексей Андреевич.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>  
[alexey.trukhin12@gmail.com](mailto:alexey.trukhin12@gmail.com)

**Ярцев Василий Дмитриевич,** канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2990-8111>  
[v.yartsev@niigb.ru](mailto:v.yartsev@niigb.ru)

**Шеремета Марина Сергеевна,** канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>  
[marina888@yandex.ru](mailto:marina888@yandex.ru)

**Юдаков Данила Витальевич.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9708-0470>  
[danila27.03@mail.ru](mailto:danila27.03@mail.ru)

**Корчагина Мария Олеговна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1126>  
[mashulia96@list.ru](mailto:mashulia96@list.ru)

**Салимханов Рустам Халилович.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-9679>  
[rustam.salimkhanov@gmail.com](mailto:rustam.salimkhanov@gmail.com)

**Гришков Сергей Викторович.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1326-1069>  
[griskovs092@gmail.com](mailto:griskovs092@gmail.com)

**Alexey A. Trukhin.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5592-4727>  
[alexey.trukhin12@gmail.com](mailto:alexey.trukhin12@gmail.com)

**Vasily D. Yartsev,** Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2990-8111>  
[v.yartsev@niigb.ru](mailto:v.yartsev@niigb.ru)

**Marina S. Sheremeta,** Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3785-0335>  
[marina888@yandex.ru](mailto:marina888@yandex.ru)

**Danila V. Yudakov.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9708-0470>  
[danila27.03@mail.ru](mailto:danila27.03@mail.ru)

**Maria O. Korchagina.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6954-1126>  
[mashulia96@list.ru](mailto:mashulia96@list.ru)

**Rustam Kh. Salimkhanov.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8694-9679>  
[rustam.salimkhanov@gmail.com](mailto:rustam.salimkhanov@gmail.com)

**Sergey V. Grishkov.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1326-1069>  
[griskovs092@gmail.com](mailto:griskovs092@gmail.com)

Статья поступила 04.10.2022

После доработки 19.10.2022

Принята к печати 21.11.2022

Article was received 4 October 2022

Revised 19 October 2022

Accepted for publication 21 November 2022