

На правах рукописи

ЯРЦЕВ ВАСИЛИЙ ДМИТРИЕВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННАЯ СИСТЕМА
ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ВТОРИЧНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ
СЛЕЗООТВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ТЕРАПИИ
РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ**

3. 1. 5. - Офтальмология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2024

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М. М. Краснова»

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Атькова Евгения Львовна

Официальные оппоненты:

Гришина Елена Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», главный научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения, профессор кафедры офтальмологии и оптометрии

Катаев Михаил Германович, доктор медицинских наук, профессор, ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий отделом реконструктивно-восстановительной окулопластики

Куликов Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, начальник кафедры (клиники) офтальмологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится 14 октября 2024 г. В 14-00 на заседании диссертационного совета 24.1.174.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М. М. Краснова» по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корпус А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М. М. Краснова».

Автореферат разослан « ___ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

М. Н. Иванов

Общая характеристика работы

Актуальность темы и степень ее разработанности

Вторичные стенозы и облитерации слезоотводящих путей – это группа гетерогенных заболеваний, отличительной особенностью которых является наличие конкретного фактора, послужившего триггером к их развитию (Bartley G.V., 1992). Одной из причин вторичной облитерации слезоотводящих путей является воздействие радиоактивным йодом.

Впервые это осложнение было описано в 2002 году у пациента, получавшего лечение по поводу рака щитовидной желез (Kloos R.T. с соавт., 2002). К настоящему времени в отечественной и иностранной литературе имеются, главным образом, описания отдельных случаев развития данного заболевания, а систематических разносторонних исследований, посвященных этой проблеме, проведено не было (Белдовская Н. Ю. с соавт., 2017; Al-Qahtani K.H. с соавт., 2014; Ali M.J. с соавт., 2016, 2017; Fard-Esfahani A. с соавт., 2012, 2014). С учетом неуклонного роста распространенности этого онкологического заболевания (Luster M. с соавт., 2017) и увеличения частоты применения терапии радиоактивным йодом (Румянцев П. О. с соавт., 2019), можно предположить, что число пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей может значительно увеличиться.

Это обстоятельство диктует необходимость создания системы профилактики вторичной облитерации слезоотводящих путей у данных пациентов. Разработка превентивной методики, в свою очередь, повлечет не только улучшение системы медицинской реабилитации пациентов с онкологическими заболеваниями, но и потенциально может сократить количество ограничений для проведения терапии радиоактивным йодом. Обоснованная стратегия превентивных действий при этом отдельном состоянии может явиться основой, на которой будут в дальнейшем базироваться принципы профилактики других осложнений при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями.

В связи с этим, одной из фундаментальных задач дакриологии является разработка теории патогенеза вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие действия радиоактивного йода.

Отсутствие патоморфологического описания изменений, происходящих в слезоотводящих путях в результате действия ионизирующего излучения, не позволяет с уверенностью отнести вторичную облитерацию слезоотводящих путей, связанную с действием радиоактивного йода, к изменениям, индуцированным лучевым воздействием, что сокращает возможности для поиска способов, препятствующих развитию этого осложнения.

Сведения о распространенности вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов, получавших высокодозную терапию радиоактивным йодом по поводу дифференцированного рака щитовидной железы, разрозненны и противоречивы и составляют 2 – 18% (Al-Qahtani K.H. с соавт., 2014; Burns K. с соавт., 2004; da Fonesca F. L. с соавт., 2016; Fard-Esfahani A. с соавт., 2012), что, безусловно, требует уточнения. На сегодняшний день отсутствуют упорядоченные сведения о клинικο-демографической модели пациента, имеющего бóльшую вероятность развития вторичной облитерации слезоотводящих путей в исходе терапии радиоактивным йодом, не решен вопрос о роли величины вводимой радиологической активности, влиянии кумулятивной дозы при повторных курсах лечения, не исследована связь характера подготовки пациента к терапии радиоактивным йодом с вероятностью развития осложнения, не решен вопрос о роли офтальмологического и ринологического статуса пациента, которому проводят лечение, как фактора риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей, а также не изучено влияние возможных биохимических и метаболических особенностей, связанных с персональным генетическим профилем пациента, на возможность формирования осложнений терапии радиоактивным йодом в виде вторичной облитерации слезоотводящих путей.

В настоящее время предлагаемые клинические рекомендации по профилактике офтальмологических осложнений терапии радиоактивным йодом, неспецифичны и малоэффективны. Большинство из них сводятся к назначению местных противовоспалительных и противомикробных капель (Ali M. J. с соавт., 2016; Sun G. E. C. с соавт., 2013) и лишь в отдельных работах упомянуты такие превентивные методики, как интубация слезоотводящих путей (Juniat V. A. R. с соавт., 2017).

В доступной литературе отсутствуют указания на клинически эффективные способы профилактики, основывающиеся на сокращении или прекращении контакта радиоактивного йода со структурами слезоотводящих путей, отсутствует система индивидуализированной профилактики вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов, получающих терапию радиоактивным йодом.

Применяемые способы коррекции вторичной облитерации слезоотводящих путей не учитывают топографо-анатомические особенности данного варианта облитерации, а также отдельные клинические особенности пациента. Факторы, влияющие на успешность применяемых хирургических подходов, не изучены, в связи с чем выбор конкретной тактики лечения часто произволен или основывается на субъективных критериях. Разработка клинических рекомендаций по коррекции возникших осложнений, основанных на понимании патогенеза заболевания, а также учитывающих индивидуальные клинические и топографо-анатомические особенности пациента, является актуальной задачей.

Целью настоящего исследования явилась разработка патогенетически обоснованной системы профилактики и коррекции вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов, получавших терапию радиоактивным йодом.

Задачи исследования

1. Определить частоту поражения слезоотводящих путей у пациентов, получавших терапию радиоактивным йодом в зависимости от клинико-демографических особенностей.
2. Разработать систему количественной оценки уровня захвата радиоактивного йода структурами слезоотводящих путей на основе результатов планарной сцинтиграфии.
3. Изучить пространственное распределение рецепторов, ответственных за захват йода слезоотводящими путями, а также оценить морфологическую картину изменений, возникающих под воздействием радиоактивного йода.
4. Определить типичную локализацию облитерации слезоотводящих путей, а также оценить характер биометрических и биомеханических изменений, возникающих вследствие воздействия радиоактивным йодом.
5. Дать характеристику состоянию структур полости носа и придаточных пазух носа у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом, а также определить роль ринологической патологии в развитии этого заболевания.
6. Исследовать возможную ассоциацию полиморфных маркеров генов *DIO2*, *TNFSF4*, *SH2B3*, *PDE8B*, *CTLA4*, связанных с метаболизмом йода, с повышением вероятности развития вторичной облитерации слезоотводящих путей после терапии радиоактивным йодом.
7. Разработать систему стратификации риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов, получающих терапию радиоактивным йодом.
8. Разработать и клинически апробировать патогенетически обоснованный способ профилактики вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом.
9. Провести сравнительный анализ клинической эффективности известных способов коррекции вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов после терапии радиоактивным йодом, а также разработать и

осуществить клиническую апробацию патогенетически обоснованного способа такой коррекции.

Научная новизна

1. На репрезентативном клиническом материале впервые была оценена частота развития вторичной облитерации слезоотводящих путей после терапии радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы в зависимости от клинико-демографических особенностей пациентов и протокола проведения терапии радиоактивным йодом.
2. Впервые показана зависимость между уровнем захвата структурами слезоотводящих путей радиоактивного йода и уровнем слезопродукции во время проведения терапии радиоактивным йодом.
3. Проведено сравнительное патоморфологическое исследование носослезного протока у пациентов с первичной и вторичной облитерацией слезоотводящих путей, выявившее значимые отличия его изменений у пациентов, подвергавшихся воздействию радиоактивного йода, что дало основание выделить вторичную облитерацию слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом в самостоятельную нозологическую форму.
4. На основе гистохимического исследования показаны различия во взаимоотношении компонентов соединительной ткани в различных структурах слезоотводящих путей у пациентов с первичной и вторичной их облитерацией, что объясняет преимущественное распространение дистальных форм облитераций слезоотводящих путей после воздействия радиоактивным йодом, подтвержденное данными визуализирующих методов исследования.
5. На основе молекулярного анализа доказана неравномерность пространственного распределения белка натрий-йодного симпортера (NIS), ответственного за захват радиоактивного йода слезоотводящими путями.
6. Впервые проведенное по разработанной методике (*Патент RU 2739414, 16.06.2020*) сравнительное биомеханическое и биометрическое исследование

слезоотводящих путей у пациентов с первичной и вторичной облитерацией слезоотводящих путей патогенетически обоснована относительно низкая клиническая эффективность общепринятых дакриохирургических вмешательств у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом.

7. Впервые продемонстрирована значимость генетических особенностей пациента в плане возможности развития вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие применения радиоактивного йода.

8. Разработан алгоритм оценки результатов планарной сцинтиграфии после терапии радиоактивным йодом, позволяющий в цифровом выражении определить интенсивность захвата радиоактивного йода слезоотводящими путями (*Патент RU 2809914, 02.08.2022*).

9. На основе изучения патогенеза вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие действия радиоактивным йодом разработаны клинически эффективные способы профилактики облитерации, связанные с сокращением времени контакта радиоактивного йода и слизистой оболочки носослезного протока (*Патент RU 2712394, 12.09.2019*).

10. Доказана эффективность хирургических операций, проводимых при вторичной облитерации слезоотводящих путей, с помощью разработанных хирургических инструментов по предложенному способу (*Патенты RU 2760995, 30.04.2021; RU 2703977, 20.03.2019*).

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенный анализ частоты возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей на основе последовательно сформированной репрезентативной выборки пациентов после терапии радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы позволил выявить частоту развития этого осложнения отдельно в случае однократного и повторного проведения терапии радиоактивным йодом, а также оценить влияние возраста, пола больного и величины вводимой радиологической активности. Выявленная

высокая ассоциация с развитием вторичного сиалоаденита, одним из наиболее частых экстратиреоидных осложнений терапии радиоактивным йодом, способствует оптимизации маршрутизации пациента.

Разработанная система анализа индекса захвата радиоактивного йода в структурах слезоотводящих путей после терапии радиоактивным йодом позволила во время проведения лечения стратифицировать у конкретного пациента степень индивидуального риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей. Исследование влияния гормонального статуса пациента, особенности подготовки к терапии радиоактивным йодом, а также уровня слезопродукции позволили определить риск развития вторичной облитерации слезоотводящих путей как «низкий», «средний» и «высокий» с предложением конкретных рекомендаций в зависимости от степени риска.

Проведенный сравнительный патоморфологический анализ изменений слезоотводящих путей показал, что при вторичной облитерации вследствие действия радиоактивного йода наступают специфические изменения, не наблюдаемые у пациентов с первичной облитерацией слезоотводящих путей, что дало основание для разработки отдельных подходов к коррекции возникшего осложнения терапии радиоактивным йодом.

Анализ пространственного распределения белка натрий-йодного симпортера (NIS) показал преимущественное распространение этого белка в дистальных отделах слезоотводящих путей, что объясняет преимущественный захват радиоактивного йода в этой области с формированием дистальных вариантов облитерации.

Изучение влияния уровня слезопродукции на вероятность захвата радиоактивного йода структурами слезоотводящих путей, а также результаты патоморфологических исследований, показавших, что развитие облитерации слезоотводящих путей связано с непосредственным контактом радиоактивного йода, растворенным в слезной жидкости, и слизистой оболочкой носослезного протока, позволило разработать новые эффективные способы профилактики вторичной облитерации слезоотводящих путей,

основанные на сокращении времени транзита слезной жидкости по слезоотводящим путям, а также временном разграничении конъюнктивальной полости и слезоотводящих путей.

Анализ полиморфных маркеров генов, связанных с метаболизмом йода, а также регуляции воспалительного процесса, показал, что генетически детерминированные особенности биохимического функционирования организма предрасполагают к усилению захвата радиоактивного йода структурами слезоотводящих путей и способствуют развитию вторичной облитерации слезоотводящих путей в случае назначения высокодозной терапии радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы, что может быть учтено при изучении индивидуальных факторов риска.

Сравнительное биомеханическое и биометрическое исследование слезоотводящих путей при их первичной и вторичной облитерации дало возможность обосновать низкую клиническую эффективность традиционно применяемых хирургических вмешательств у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей и на основе изучения патогенетических и топографо-анатомических особенностей развития облитерации слезоотводящих путей разработать высокоэффективные и безопасные хирургические методики у данной категории больных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Вторичная облитерация слезоотводящих путей развивается в отдаленные посттерапевтические сроки у пациентов, получивших высокодозную терапию радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы, вследствие непосредственного контакта радиоактивного йода, секретированного в слезную жидкость, со слизистой оболочкой слезоотводящих путей. При этом вероятность развития этого осложнения зависит от пола и возраста пациента, а также кратности назначения терапии радиоактивным йодом и кумулятивной дозы, полученной пациентом. Вероятность развития вторичной облитерации слезоотводящих путей зависит от протокола подготовки пациента к терапии

радиоактивным йодом, возрастает в связи с относительным увеличением уровня слезопродукции, при этом существуют генетически обусловленные факторы риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие действия радиоактивного йода.

2. Разработанная система оценки результатов посттерапевтической планарной сцинтиграфии позволяет определить интенсивность захвата радиоактивного йода структурами слезоотводящих путей.

3. Патоморфологические изменения слезоотводящих путей у пациентов с их вторичной облитерацией после терапии радиоактивным йодом имеют характерные особенности, соответствующие их лучевому поражению и отличающиеся от таковых у пациентов с первичной облитерацией слезоотводящих путей.

4. Для вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом характерна дистальная локализация обструкции, что объясняется относительно высокой экспрессией белка натрий-йодного симпортера (NIS) в дистальных отделах слезоотводящих путей.

5. При развитии вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом происходит расширение слезоотводящих путей и увеличение показателя динамической вязкости стенки слезного мешка по сравнению с этими показателями при первичной облитерации слезоотводящих путей.

6. Состояние полости носа, его раковин и придаточных пазух носа не оказывает влияния на вероятность развития вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов, которым проводят терапию радиоактивным йодом.

7. Разработанная система стратификации риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов, получающих терапию радиоактивным йодом, позволяет определить степень риска развития осложнения на этапах планирования и непосредственно осуществления терапии радиоактивным йодом.

8. Предложенные способы профилактики развития вторичной облитерации слезоотводящих путей, основанные на сокращении времени транзита слезной жидкости по слезоотводящим путям, а также на разобщении конъюнктивальной полости и слезоотводящих путей эффективны для профилактики поражения слезоотводящих путей вследствие действия радиоактивного йода.

9. Разработанная методика проведения эндоскопической дакриоцисториностомии, связанная с наложением контрапертуры на уровне устья носослезного протока клинически эффективна и безопасна у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертации стало применение комплекса общенаучных и специальных методов научного познания. В рамках исследования были применены, в частности, такие методы, как наблюдение, описание, измерение, выделение и фиксация информации, математико-статистический анализ, сравнение, обобщение, системный анализ и др.

На первом этапе исследования проанализировано современное состояние проблемы на основе доступных отечественных и иностранных источников. Полученные данные классифицированы по степени достоверности, на основании этого анализа и с учетом общего состояния офтальмологической науки, сформулированы основные направления исследования, определена цель и поставлены задачи, решение которых необходимо для достижения поставленной цели.

В дальнейшем проанализированы результаты клинических данных пациентов, получающих терапию радиоактивным йодом, получивших ее ранее, а также с развившимися осложнениями этой терапии. Эти этапы исследования проведены в проспективном и ретроспективном дизайне. Отдельные этапы исследования были проведены параллельно и

последовательно. Для полноценного анализа полученных результатов был осуществлен анализ аналогичных показателей в контрольных группах.

Часть результатов была проанализирована качественно, часть – количественно, а именно подвергнута статистическому анализу с учетом современных требований к клиническим исследованиям. Статистический анализ был проведен при помощи специального программного обеспечения, применимого для подобных исследований в медицине.

Методология исследования была предварительно представлена для экспертизы и получила одобрение как соответствующая современным направлениям развития науки, а также требованиям международного и национального права.

Внедрение результатов работы

Результаты настоящего исследования внедрены в клиническую практику ФГБНУ «НИИ глазных болезней», ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Федерального медицинского биофизического центра им. А. И. Бурназяна ФМБА России, ООО «Генезис», ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н. И. Пирогова» ДЗМ. Результаты работы внедрены в учебные программы преподавания глазных болезней ординаторам и аспирантам ФГБНУ «НИИГБ им. М. М. Краснова» и студентам ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. И. Сеченова».

Степень достоверности

Достоверность проведенного исследования обеспечена достаточным объемом выборок, проанализированных в каждом конкретном случае, а также сравнением результатов в группах исследования и в контрольных группах. Репрезентативность выборок достигнута за счет того, что набор материала осуществлен последовательно или с применением рандомизации. Корректность полученных результатов связана с проведением исследования в

стандартных условиях с соблюдением унифицированных рекомендованных протоколов. Статистический анализ осуществлен в соответствии с современными представлениями о статистическом анализе в медицине при помощи специализированного программного обеспечения.

При проведении клинических и лабораторных исследований использовали современное высокоточное медицинское и исследовательское оборудование, в отношении которого были проведены плановые поверки и которое прошло сертификацию и признано подходящим для проведения выполняемых исследований.

При решении междисциплинарных проблем проводили консультации со специалистами смежных специальностей: с врачами-онкологами, радиологами, рентгенологами, патологоанатомами, специалистами по медицинской статистике и др.

Сформулированные в диссертации выводы и положения, вынесенные на защиту, логически вытекают из системного анализа результатов исследования, они аргументированы и корректны.

Апробация результатов исследования

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании Проблемной комиссии ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М. М. Краснова», а также на XII Съезде Общества офтальмологов России (г. Москва, 2020 г.), I Всероссийской конференции с международным участием «Воспаление глаза» (г. Москва, 2021 г.), ежегодных конгрессах Общества офтальмологов Германии DOG (г. Берлин, ФРГ, 2019 г., 2021 г., 2023 г.), ежегодных встречах Европейского общества офтальмопластических и реконструктивных хирургов ESOPRS (г. Бухарест, Румыния, 2019 г., Гамбург, ФРГ, 2021 г.), Конгрессе Международного общества дакриологии и проблем «сухого глаза» ISD&DE (г. Афины, Греция, 2017 г.), XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения» (г. Москва, 2018 г.), научно-практической

конференции «Новые технологии в офтальмологии» (г. Казань, 2019 г.), VIII Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии (г. Екатеринбург, 2018 г.), XVIII Международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва, 2020 г.), Международной конференции по офтальмологии «Восток – Запад» (г. Уфа, 2021 г., 2022 г.), ежегодной Конференции Российского общества ринологов (г. Санкт-Петербург, 2018 г., г. Ярославль, 2021 г., г. Москва, 2023 г.), научной конференции офтальмологов «Невские горизонты» (г. Санкт-Петербург, 2022 г.), VI Международном симпозиуме и школе для молодых ученых по физике, инженерии и биомедицинским технологиям (г. Москва, 2021 г.), XIII Научно-практической конференции «Офтальмологические образовательные университеты» (г. Москва, 2022 г., 2023 г.), X (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение (г. Москва, 2023 г.), 11-м международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (г. Санкт-Петербург, 2023 г.).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично определены цели и задачи исследования, разработана его методология. Автором осуществлен аналитический обзор литературы, набор клинического материала для исследования, в том числе, обследование и лечение больных, им проведены хирургические операции, забор материала для дальнейшего лабораторного исследования, проведен ряд лабораторных исследований, осуществлен мониторинг послеоперационного периода, анализированы результаты лечения пациентов. Автором осуществлена координация исследования, проходящего в различных научных и лечебно-профилактических учреждениях.

Автором обобщены и анализированы результаты исследования. Подготовлены публикации и доклады для научно-практических конференций, симпозиумов, конгрессов и съездов.

Текст диссертационного исследования, а также иллюстративный материал подготовлен автором самостоятельно.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 18 в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, из них 14, входящих в категорию К1 и К2, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Получено 6 патентов Российской Федерации на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 317 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 510 источников (89 отечественных и 421 зарубежный). Диссертация содержит иллюстративный материал, включающий 91 рисунок и 29 таблиц.

Содержание работы

Характеристика материала и методов исследования

Клинический материал включал 2622 наблюдения у 1525 пациентов, включая получающих или получавших терапию радиоактивным йодом, с развившейся вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом, с первичной облитерацией слезоотводящих путей, а также обследуемых без облитерации слезоотводящих путей.

Общая характеристика групп пациентов, данные которых были проанализированы в рамках работы, представлена в **таблице 1**.

Таблица 1

Общая характеристика групп пациентов

Этап исследования и краткое описание группы пациентов	Количество наблюдений
Клинико-эпидемиологическое исследование	
Пациенты, опрошенные после терапии радиоактивным йодом	588
Пациенты после терапии радиоактивным йодом, которым была проведена посттерапевтическая скintiграфия	203
Изучение факторов риска	
Пациенты, которым была проведена оценка слезопродукции до введения терапевтической активности радиоактивного йода	37
Оценка ринологического статуса	152
пациенты с первичной облитерацией слезоотводящих путей	45
пациенты со вторичной облитерацией слезоотводящих путей	45
пациенты без нарушения слезоотведения	62
Генетическое исследование	59
пациенты со вторичной облитерацией слезоотводящих путей	23
пациенты без нарушения слезоотведения	36
Оценка биометрических и биомеханических изменений	
Оценка биометрических изменений	144
пациенты с первичной облитерацией слезоотводящих путей	66
пациенты со вторичной облитерацией слезоотводящих путей	55
пациенты с проходимыми слезоотводящими путями	23
Оценка биомеханических изменений	35
пациенты с первичной облитерацией слезоотводящих путей	21
пациенты со вторичной облитерацией слезоотводящих путей	14
Патоморфологическое исследование	
Гистологическое исследование	20
пациенты с первичной облитерацией слезоотводящих путей	10
пациенты со вторичной облитерацией слезоотводящих путей	10
Гистохимическое исследование	14
пациенты с первичной облитерацией слезоотводящих путей	7
пациенты со вторичной облитерацией слезоотводящих путей	7
Молекулярно-генетическое исследование	60
пациенты с первичной облитерацией слезоотводящих путей (образцы ткани слезного мешка)	30
пациенты с первичной облитерацией слезоотводящих путей (образцы ткани устья носослезного протока)	30
Исследование превентивных методик	
Использование назальных деконгестантов	388
Пациенты, которым проводили профилактику	164
Контрольная группа	224
Временная окклюзия слезоотводящих путей	50
Пациенты, которым проводили профилактику	25
Контрольная группа	25
Изучение способов коррекции облитерации	
Дакриоцисториностомия	49
Меатопластика	21

Клинико-эпидемиологическое исследование

Было проведено анкетирование 588 пациентов, получавших терапию радиоактивным йодом. Учитывали возраст и пол опрошенного, значение введенной активности препарата, время, прошедшее с момента окончания лечения, выясняли наличие ощущения сухости во рту, в глазах, а также слезотечения на момент опроса. Пациентам, у которых было выявлено слезотечение, по выраженности соответствовавшее 4 баллам по шкале *Munk*, проводили диагностическое промывание слезоотводящих путей, определяя наличие их проходимости.

Изучение распределения радиоактивного йода в слезоотводящих путях осуществляли при помощи планарного сцинтиграфического исследования у 203 пациентов: у 103 пациентов (103 случая) применяли классическую подготовку с эндогенной стимуляцией выработки ТТГ при помощи отмены гормон-заместительной терапии, у 100 пациентов (100 случаев) назначали человеческий рекомбинантный ТТГ (*Sanofi*, Франция). После визуализации на полученном при радионуклидном исследовании изображении контура лица определяли положение подчелюстных слюнных желез и соединяли их геометрические центры отрезком. Обнаруживали зоны, соответствующие ротовой и носовой полостям, а также слезоотводящим путям. Фиксировали фоновый счет регистрируемых частиц – γ -квантов. После оконтуривания исследуемой зоны, соответствующей слезоотводящим путям, определяли общий счет регистрируемых частиц в этой зоне, высчитывали индекс накопления радиоактивного йода в слезоотводящих путях с учетом фоновой активности. Определяли паттерн фиксации радиоактивного йода структурами слезоотводящих путей в зависимости от пола пациента, а также примененного варианта подготовки пациента к терапии.

Были определены индивидуальные факторы риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей, а также оценен их статистический вес в баллах (от 0 до 2 баллов). На основании совокупности анализируемых параметров, а также предикторов, влияющих на развитие вторичной

облитерации слезоотводящих путей после проведения радиойодтерапии рака щитовидной железы с использованием радиоактивного йода, осуществляли оценку риска возникновения осложнения.

На сроке не менее 6 месяцев после проведения терапии радиоактивным йодом проводили анкетирование пациентов, при котором уточняли наличие или отсутствие жалоб на слезотечение. Сравнивали рассчитанную при помощи разработанной системы величину риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей и фактически возникшее выраженное слезотечение.

Изучение факторов риска

Набор материала для исследования распределения радиоактивного йода в зависимости от уровня слезопродукции осуществляли последовательно, было обследовано 32 пациента (64 случая). Проводили оценку уровня слезопродукции при помощи пробы *Schirmer*, а также определение индекса поражения глазной поверхности OSDI. Для анализа текущего уровня слезопродукции на протяжении действия радиоактивного йода была принята математическая модель слезопродукции. Всем пациентам в течение двух часов после оценки слезопродукции перорально вводили радиофармацевтический лекарственный препарат на основе ¹³¹йода (*Медрадиопрепарат*, Россия), а через 72 часа проводили посттерапевтическую планарную сцинтиграфию. По данным исследования были определены паттерны фиксации радиоактивного йода в структурах слезоотводящих путей.

Исследование ринологического статуса пациентов носило ретроспективный характер и включало в себя изучение результатов компьютерной томографии околоносовых пазух, выполненной с контрастированием слезоотводящих путей, у пациентов, у которых была диагностирована непроходимость слезоотводящих путей. Были проанализированы результаты у пациентов трех групп: 45 пациентов (45 случаев) с первичной облитерацией слезоотводящих путей; 45 пациентов

(45 наблюдений) со вторичной облитерацией слезоотводящих путей, развившейся вследствие терапии радиоактивным йодом; 62 обследуемых (62 наблюдения) без патологии слезоотводящих путей. У всех пациентов был проведен анализ полученных при исследовании результатов по шкалам *Lund-Mackay* и *Newman*, применяющихся в оториноларингологии для интегральной оценки состояния носа и околоносовых пазух, в том числе, при междисциплинарных исследованиях, а также было проведено измерение объема нижней носовой раковины, локализована область облитерации слезоотводящих путей и вычислена средняя площадь среза вертикальной части слезоотводящих путей.

Лабораторные исследования

В рамках патогистологического, гистохимического и молекулярно-генетического исследования слезоотводящих путей было проведено изучение биоптатов, полученных из области устья носослезного протока (43 случая) и слезного мешка (37 случаев). Проведено исследование методом полутонких срезов у 10 пациентов с первичной и у 10 пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей, гистохимическое исследование у 7 пациентов с первичной и у 7 пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей и молекулярно-генетическое исследование биоптатов с расчетом относительной экспрессией белков NIS и TSHR у 30 пациентов с первичной облитерацией слезоотводящих путей.

Молекулярно-генетическое исследование крови проведено у 23 пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей и у 26 пациентов с проходимыми слезоотводящими путями. Был выполнен анализ полиморфизмов генов *DIO2*, *TNFSF4*, *SH2B3*, *PDE8B*, *CTLA4*, *CTLA4* методом анализа кривых плавления ДНК.

В рамках биомеханического исследования были исследованы фрагменты стенки слезного мешка у 21 пациента с первичной и у 14 пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей. Анализ проводили при

помощи испытательного стенда для оценки вязкопластических свойств биологических тканей с расчетом значения динамической вязкости. Принцип исследования заключался в послойном индентировании образца с известной скоростью и записью данных, полученных от сенсора передаваемого на образец усилия.

Разработка профилактических методик

У 164 пациентов, получающих терапию радиоактивным йодом, проводили профилактику формирования вторичной облитерации слезоотводящих путей, применяя назальные деконгестанты в течение проведения терапии радиоактивным йодом. Группу контроля составили 224 пациента, которым назальные деконгестанты не назначали. У 25 пациентов проводили обтурацию слезных точек перед введением радиоактивного йода. Группу контроля составили 25 случаев, в которых обтурацию слезных точек не проводили.

В обоих случаях для детектирования пространственного распределения радиоактивного йода проводили планарную сцинтиграфию через 72 часа после введения радиологической активности, оценивая результаты по разработанному алгоритму.

Лечение пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей

В рамках исследования было проведено 70 операций: 49 дакриоцисториностомий в различных вариантах и 21 операция меатопластики у 61 пациента. Распределение пациентов по виду хирургического вмешательства приведено в **таблице 2**.

Эндоскопическую дакриоцисториностию проводили по модифицированной методике *Wormald*, в 15 случаях ее дополняли биканаликулярной интубацией и в 21 случае наложением контрапертурного отверстия в области устья носослезного протока. Наложение последнего осуществляли по разработанной методике с помощью специального

инструмента. Для оценки клинического результата дакриоцисториностомии анализировали выраженность слезотечения по шкале *Munk*, характеристику сформированной дакриостомы по шкале *Ali*, высоту слезного мениска. Срок наблюдения составил 6–75 месяцев после операции (среднее значение 19 ± 14 месяцев).

Таблица 2

Распределение случаев по виду хирургического вмешательства

Вид вмешательства	Количество случаев	Доля, %
Дакриоцисториностомия	13	19
Дакриоцисториностомия с биканаликулярной интубацией	15	21
Дакриоцисториностомия с контрапертурой	21	30
Меатопластика	21	30

При дистальной облитерации слезоотводящих путей проводили меатопластику. Для этого с помощью разработанного набора инструментов проводили перфорацию в области устья носослезного протока, достигали свободной проходимости слезоотводящих путей и проводили биканаликулярную интубацию. При анализе клинического исхода оценивали выраженность слезотечения по шкале *Munk* и высоту слезного мениска. Срок наблюдения составил 6–60 месяцев после операции (медиана 28 месяцев).

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка материала была проведена в программе IBM SPSS Statistics 26 (*IBM-Analytics*, США), статистическая обработка и визуализация данных – в программе Excel для Microsoft 365 MSO (*Microsoft*, США). Различия считали достоверными при уровне достоверности 95 %.

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению согласно критериям *Shapiro-Wilk* и *Колмогорова-Смирнова*. При описании количественных показателей

проводили расчет средних арифметических величин (M), а также стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), при ненормальном распределении – значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях рассчитывали t -критерий *Student*. Для сравнения в случаях отсутствия нормального распределения использовали непараметрический U -критерий *Mann-Whitney*. Статистическую значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение, в межгрупповом анализе оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали непараметрический критерий *Kruskal-Wallis*. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 *Pearson*. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (OR). Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применяли W -критерий *Wilcoxon*. В качестве показателя тесноты связи между значениями, имеющими нормальное распределение, использовали коэффициент корреляции *Pearson*. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовали коэффициент ранговой корреляции *Spearman*. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа *ROC*-кривых.

Результаты

Результаты клинико-демографического исследования

Выраженное слезотечение отметили 65 опрошенных (11,1%), из них 44 опрошенных (8,8 %) после однократного и 21 (23,9 %) после повторного лечения радиоактивным йодом. Возраст пациентов с выраженным

слезотечением и без него после однократного лечения радиоактивным йодом статистически достоверно отличался ($p=0,003$).

Изолированное влияние величины введенной активности на частоту развития выраженного слезотечения не было выявлено, однако определено, что введение терапевтической активности 4 ГБк или более у пациентов в возрасте от 61 до 71 года повышает риск развития (OR) выраженного слезотечения в 4 раза (ДИ: от 1,8 до 9,4). Риск развития выраженного слезотечения у пациента при наличии у него сухости во рту после однократного лечения радиоактивным йодом возрастал в 3,6 раза (ДИ: от 1,8 до 7,2). У пациентов, находящихся в возрастной группе старше 60 и моложе 71 года риск развития (OR) выраженного слезотечения увеличивается в 2,9 раз по сравнению с пациентами вне этой возрастной группы (ДИ: от 1,5 до 5,4).

Изучение распределения радиоактивного йода в слезоотводящих путях

Значения индекса накопления радиоактивного йода в слезоотводящих путях, полученные согласно предложенному алгоритму, находились в пределах 0,0013–0,5725%, среднее значение составило 0,0560%, медиана 0,0424 % [0,0277; 0,0676]. На основании совокупности проанализированных параметров, а также выявленных в ходе исследования предикторов, влияющих на развитие вторичной облитерации слезоотводящих путей, была осуществлена оценка потенциального риска возникновения осложнения с определением статистического веса (в баллах) каждого из анализируемых параметров (таблица 3).

При суммировании баллов риск определяли как «низкий», «средний» и «высокий».

При проведении анкетирования было показано, что среди пациентов «низкого» риска выраженное слезотечение не развилось ни в одном случае, среди пациентов «среднего риска» выраженное слезотечение развилось у 13 % опрошенных, а у пациентов «высокого» риска – в 87 % случаев.

Таблица 3

**Схема определения величины риска развития
вторичной облитерации слезоотводящих путей**

№	Параметр	Балл		
		0	1	2
1	Возраст, лет	<41	41-60	>60
2	Постменопауза у женщин	+		
	Репродуктивный возраст женщины		+	
3	Наличие слезотечения при проведении терапии	Нет		Да
4	Суммарная введенная активность, МБк	<5499	5499-10999	>10999
5	Введение рекомбинантного человеческого ТТГ	Нет	Да	
6	Индекс захвата радиоактивного йода, %	<0,041	0,041-0,07	>0,07

Результаты изучения распределения радиоактивного йода в зависимости от уровня слезопродукции

Накопление радиоактивного йода в структурах слезоотводящих путей наблюдали в 24 случаях (38,1 %). Обнаружена статистически достоверная разница значений уровня базальной и рефлекторной слезопродукции в случаях, в которых была выявлена фиксация радиоактивного йода структурами слезоотводящих путей, и в случаях, в которых фиксацию не определяли ($p = 0,044$ и $p = 0,015$). Различия в сравниваемых группах по результатам теста OSDI были статистически недостоверны ($p = 0,567$).

Результаты изучения влияния ринологических факторов

Проведенный анализ выявил, что имеются статистически достоверные различия толщин слизистой оболочки лобных пазух ($p = 0,006$), а также клеток решетчатого лабиринта ($p = 0,002$) при сравнении этих показателей у обследуемых трех групп. При этом значение медианы, а также 1-го и 3-го квартилей для толщины лобной пазухи у пациентов с первичной облитерацией

слезоотводящих путей и пациентов без нарушения слезоотведения совпадали, а у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей соответствующие значения толщины слизистой оболочки лобной пазухи были меньше, чем у обследуемых с первичной облитерацией слезоотводящих путей и без патологии. При проведении попарного сравнения показателей статистически значимое различие по шкалам *Lund-Mackay* было выявлено при сравнении показателей, полученных у пациентов с первичной и вторичной облитерацией слезоотводящих путей ($p = 0,001$). При сравнении по шкале *Newman* значимое различие было обнаружено только при сравнении пациентов с первичной и вторичной облитерацией слезоотводящих путей ($p = 0,002$). Анализ объема нижних носовых раковин не выявил статистически достоверных различий у пациентов с первичной и со вторичной облитерацией слезоотводящих путей ($p=0,351$).

Результаты топографо-анатомических и биометрических особенностей слезоотводящих путей при вторичной облитерации

При анализе отношения шансов (*OR*) было показано, что развитие «проксимальной» облитерации, включающей облитерацию слезных канальцев и облитерацию на уровне шейки слезного мешка в 4,076 раза вероятнее (ДИ: 1,967 – 8,443) у пациентов с первичной облитерацией слезоотводящих путей, чем у пациентов со вторичной облитерацией.

Частота встречаемости конкретной локализации представлена в **таблице 4**.

Значение средней площади вертикального отдела слезоотводящих путей (A_m) составило $10,7 \pm 0,8$ мм² у пациентов с первичной и $13,2 \pm 0,9$ мм² у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей. У пациентов с проходимыми слезоотводящими путями среднее значение A_m соответствовало $3,9 \pm 0,3$ мм². По данным однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) эти значения статистически достоверно различались ($p=0,049$).

Таблица 4

Структура локализации облитерации слезоотводящих путей

Локализация	Первичная облитерация		Вторичная облитерация	
	Случаи	Доля, %	Случаи	Доля, %
Слезные каналы	0	0	2	2
Слезный мешок	44	64	18	28
Носослезный проток	11	16	20	32
Устье носослезного протока	14	20	24	38

Результаты лабораторных исследований

Проведенное патоморфологическое исследование материала у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей выявило частичную десквамацию цилиндрического эпителия, выстилающего носослезный проток, точечные изъязвления его стенки, спазм артерий, резкое сужение артериол, спадение стенок значительной части капилляров, отсутствие в их просвете форменных элементов крови. Была отмечена неодинаковая степень восприятия красителя секреторными клетками слизистых желез, что коррелировало с их морфофункциональным состоянием. При первичной облитерации наблюдаемая картина соответствовала обострению хронического воспалительного процесса. Повторяющиеся обострения, вероятно, сопровождались денудацией эпителиальной выстилки и разрастанием грубой волокнистой ткани.

При гистохимическом исследовании для оценки волокнистого компонента межклеточного вещества выявили незначительное увеличение доли пучков коллагеновых волокон и эластических волокон в слезных мешках у пациентов с первичной облитерацией слезоотводящих путей по сравнению с состоянием у пациентов со вторичной облитерацией. В биоптатах носослезного протока пациентов с первичной облитерацией слезоотводящих

путей отмечали увеличение коллагеновых волокон в 1,5 раза и уменьшение эластических волокон в 3 раза по сравнению с состоянием у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей, у которых коллагеново-эластическое соотношение составило 2 : 3.

Результаты молекулярно-генетического исследования биоптатов представлены в **таблице 5**.

Таблица 5

**Значение относительной экспрессии генов *TSHR* и *NIS*
в зависимости от места получения образца**

Ген	Слезный мешок	Устье носослезного протока
<i>TSHR</i>	1,53 ± 0,15	1,64 ± 0,12
<i>NIS</i>	2,13 ± 0,24	3,82 ± 0,33

Проведенный анализ результатов молекулярно-генетического исследования крови пациентов с облитерацией слезоотводящих путей анализ показал, что статистически достоверные различия ($p = 0,04$) наблюдали только при изучении полиморфизма *rs231775* гена *CTLA4*, при этом отношение шансов (*OR*) выявления вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов, имеющих гомозиготный вариант этого гена, по отношению к нормальному, составляло 2,23 (ДИ 1,03–4,81).

По данным биомеханического исследования медианное значение *AUC* у пациентов с первичной облитерацией слезоотводящих путей составило 17×10^6 [6×10^6 ; 19×10^6] Н/м²×с, у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие воздействия радиоактивным йодом – 21×10^6 [13×10^6 ; 25×10^6] Н/м²×с. Межгрупповые различия были статистически достоверны ($p=0,048$).

Медианное пиковое значение вязкости у пациентов с первичной облитерацией слезоотводящих путей составило 29×10^6 [25×10^6 ; 35×10^6] Н/м²,

у пациентов со вторичной облитерацией – 32×10^6 [21×10^6 ; 41×10^6] Н/м². Межгрупповые различия были статистически недостоверны ($p=0,495$).

Результаты разработки способов профилактики вторичной облитерации

Статистически достоверных различий в накоплении радиоактивного йода в структурах слезоотводящих путей вследствие применения назальных деконгестантов определено не было. На уровне тенденции можно констатировать, что применение назальных деконгестантов снижает интенсивность накопления радиоактивного йода в слезоотводящих путях у женщин, получавших рекомбинантный человеческий ТТГ в рамках подготовки к терапии радиоактивным йодом.

При оценке эффективности окклюзии слезных точек различия в частоте встречаемости индекса захвата менее и более 0,041% у пациентов основной и контрольной группы были статистически достоверны ($p = 0,001$).

Результаты хирургического лечения

Структура выраженности слезотечения после соответствующих хирургических вмешательств показана на **рис. 1**.



Рис. 1. Распределение случаев по выраженности слезотечения после различных вариантов хирургического вмешательства

Результаты сравнительного анализа клинических исходов дакриоцистириностомий вне зависимости от варианта выполнения операции и меатоластики приведены на **рис 2**.

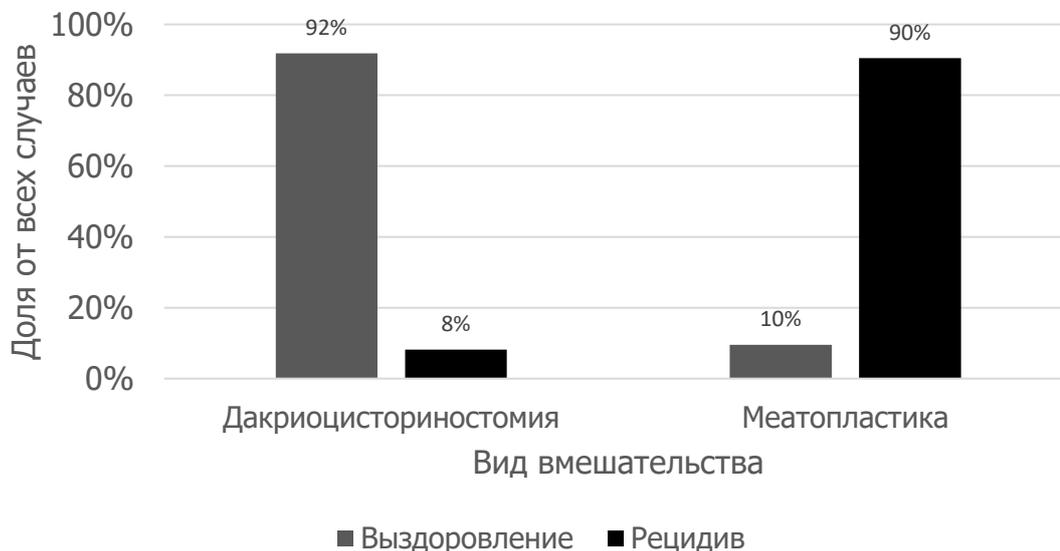


Рис. 2. Распределение случаев по клиническим исходам в зависимости от вида оперативного вмешательства

Структура клинических исходов в зависимости от варианта дакриоцистириностомии приведена на **рис. 3**.

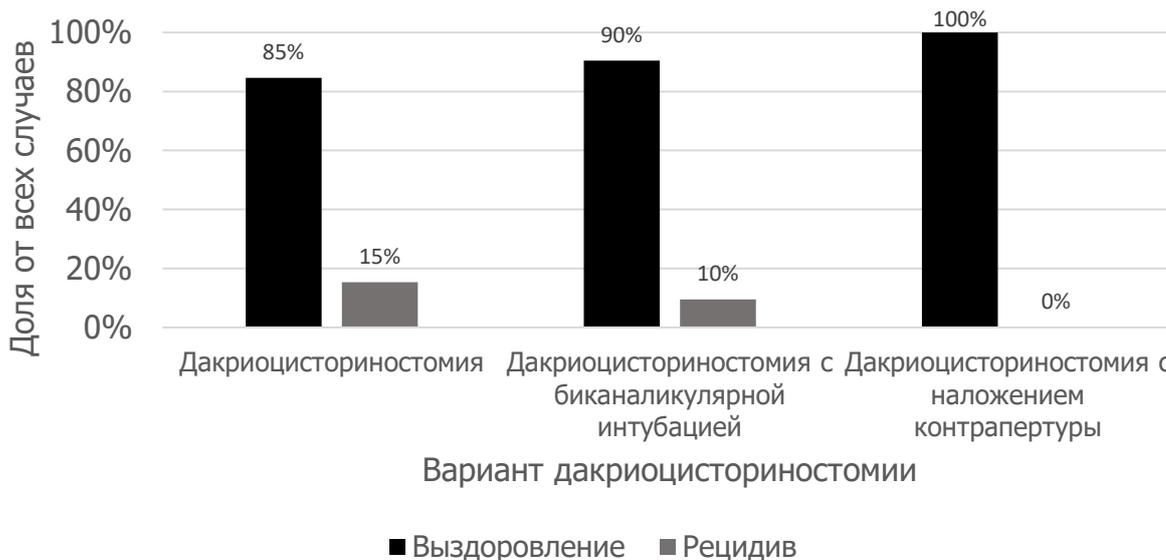


Рис. 3. Распределение случаев по клиническим исходам дакриоцистириностомии в зависимости от ее варианта

Таким образом, клиническая эффективность дакриоцисторинотомии при вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом статистически достоверно выше, чем эффективность меатоластики. При этом проведение дакриоцисторинотомии с наложением контрапертуры является клинически наиболее эффективным вариантом операции.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на основании анализа результатов обследования и лечения 1248 пациентов (1420 наблюдений) после терапии радиоактивным йодом по поводу дифференцированного рака щитовидной железы, 179 пациентов (179 наблюдений) и 98 обследованных (98 наблюдений) без патологии слезоотводящих путей определены основные патогенетические звенья формирования вторичной облитерации слезоотводящих путей. На основании полученных данных разработана патогенетически обоснованная система профилактики и коррекции этого осложнения.

2. На основе анализа дакриологического статуса 588 пациентов после терапии радиоактивным йодом по поводу дифференцированного рака щитовидной железы выявлено, что в 65 случаях (11,1 %) в исходе лечения сформировалась вторичная облитерация слезоотводящих путей. Частота этого осложнения была статистически достоверно выше после повторной терапии радиоактивным йодом (23,9 %), чем после однократного введения препарата (8,8%); риск возрастал у пациентов в возрасте 61–71 год в 2,9 раза (ДИ: 1,5–5,4); при значении терапевтической активности препарата больше 4 ГБк – в 4,0 раза (ДИ: 1,8–9,4); в случаях развившегося постлучевого сиалоаденита – в 3,6 раз (ДИ: 1,8–7,2).

3. Разработанная система визуализации захвата радиоактивного йода при помощи планарной сцинтиграфии, а также количественная оценка результатов этого исследования эффективна и позволяет получить цифровые

данные, коррелирующие с клинической картиной, что дает возможность использовать эту систему как предиктивную.

4. Определены факторы риска, повышающие вероятность формирования вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом:

4.1. У женщин, получавших рекомбинантный человеческий тиреотропный гормон (ТТГ) при подготовке к терапии, риск «высокого» захвата радиоактивного йода структурами слезоотводящих путей возрастал в 2,35 раз (ДИ: 1,30–4,15) по сравнению с подготовкой, связанной с длительной отменой гормон-заместительной терапии ($p = 0,007$). У мужчин подобных зависимостей выявлено не было.

4.2. Снижение уровня слезопродукции обладает протективным эффектом в плане формирования вторичной облитерации слезоотводящих путей при терапии радиоактивным йодом, т.к. уровень как базальной, так и рефлекторной слезопродукции у пациентов, у которых не определяли фиксацию радиоактивного йода в структурах слезоотводящих путях был статистически достоверно ниже, чем у пациентов, у которых была отмечена фиксация радиоактивного йода ($p = 0,044$ и $0,015$, соответственно).

5. На основе компьютерной томографии околоносовых пазух, проведенной с контрастированием слезоотводящих путей, выявлены особенности локализации облитерации, биометрических характеристик слезоотводящих путей, а также ринологического статуса у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом по сравнению с первичной облитерацией:

5.1. Облитерация дистальных отделов слезоотводящих путей у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом, встречается статистически достоверно чаще ($p = 0,003$) и наблюдается у 81,0 % пациентов.

Вероятность развития дистальной облитерации слезоотводящих путей в 4,07 раза выше (ДИ: 1,97–8,44) у пациентов со вторичной облитерацией.

5.2. Степень эктазии слезоотводящих путей при вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом статистически достоверно выше, чем при первичной облитерации ($p=0,039$). Средняя площадь среза вертикальной части слезоотводящих путей составляет $10,7 \pm 0,8$ мм² и $13,2 \pm 0,9$ мм² соответственно.

5.3. Выявлено отсутствие отклонений ринологического статуса у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом по сравнению с нормальными значениями.

6. На основании сравнительного патоморфологического исследования, выявлены изменения, характерные для лучевого поражения и объясняющие его преимущественную локализацию:

6.1. Доказано, что у пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей в тканях носослезного протока происходят некробиотические изменения секреторного эпителия слизистых желез, завершающиеся его некрозом, десквамация эпителия, обструкция протоков слизистых желез, умеренный фиброз окружающих тканей. Дисфункция желез носит первичный характер. Выраженность изменений зависит от значения введенной терапевтической активности радиоактивного йода.

6.2. У пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом выявлено смещение структуры волокнистого компонента соединительной ткани с относительным увеличением доли эластиновых волокон по отношению к коллагеновым ($p=0,029$).

6.3. Показана относительно более высокая экспрессия белка NIS в дистальных отделах слезоотводящих путей.

7. Сравнительный анализ биомеханических свойств фрагментов слезного мешка показал, что интегральные значения динамической вязкости стенки слезного мешка статистически достоверно ($p=0,048$) различаются у пациентов с первичной и вторичной облитерацией слезоотводящих путей и составляет 17×10^6 [6×10^6 ; 19×10^6] Н/м²×с и 21×10^6 [13×10^6 ; 25×10^6] Н/м²×с соответственно.

8. Доказано, что наличие полиморфного маркера *rs231775* гена *CTLA4* статистически достоверно ($p = 0,04$) повышает риск развития вторичной облитерации слезоотводящих путей на фоне терапии радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы, в 2,23 раза (ДИ: 1,03–4,81).

9. На основе выявленных патогенетических особенностей вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом и оценки клинико-демографических особенностей пациентов разработана система профилактики облитерации слезоотводящих путей.

9.1. Разработана система стратификации риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей, позволяющая определить «низкий», «средний» и «высокий» риск ее развития. Точность прогнозирования развития вторичной облитерации слезоотводящих путей при стратификации риска по предложенной системе составила 87 %.

9.2. Применение назальных деконгестантов при проведении терапии радиоактивным йодом клинически эффективно у женщин, получающих рекомбинантный тиреотропный гормон (ТТГ) в рамках подготовки к терапии радиоактивным йодом, при этом вероятность развития вторичной облитерации слезоотводящих путей снижается в 1,950 раз (ДИ: 1,089–3,491).

9.3. Временная окклюзия слезных точек при проведении терапии радиоактивным йодом у пациентов «высокой» группы риска клинически эффективна и позволяет снизить вероятность развития вторичной облитерации слезоотводящих путей в 14,636 раз (ДИ: 2,820–75,957).

10. На основе выявленных патогенетических механизмов и клинической оценки результатов хирургического лечения пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом определено:

10.1. клиническая эффективность дакриоцисториностомии составила 92 % положительных исходов, в то время как клиническая эффективность операции пластики устья носослезного протока составила 10 % положительных исходов;

10.2. общая клиническая эффективность дакриоцисториностомии вне зависимости от осуществления биканаликулярной интубации слезоотводящих путей или наложения дополнительного соустья в области устья носослезного протока была постоянна ($p = 0,188$);

10.3. клиническая эффективность дакриоцисториностомии с наложением контрапертуры была статистически достоверно выше ($p = 0,045$) у пациентов с дистальными формами облитерации слезоотводящих путей по сравнению с клинической эффективностью дакриоцисториностомии без наложения дополнительного соустья в области устья носослезного протока.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно проводить длительный посттерапевтический мониторинг дакриологического статуса пациентов, после терапии радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы, учитывая при этом возрастающую вероятность развития этого осложнения у пациентов, которым терапию радиоактивным йодом проводят повторно, а также у пациенток, которым в рамках подготовки к терапии осуществляли введение рекомбинантного человеческого тиреотропного гормона (ТТГ).

2. С учетом коморбидности вторичной облитерации слезоотводящих путей обоснованным является рекомендовать пациенту с развившимся

постлучевым сцинтиграфическим исследованием консультация офтальмолога для определения состояния дренажной функции слезоотводящих путей.

3. При проведении посттерапевтической планарной сцинтиграфии у пациентов после введения радиоактивного йода необходимо проводить анализ накопления радиофармацевтического препарата в структурах слезоотводящих путей с расчетом индекса накопления радиоактивного йода.

4. Разработанная система стратификации индивидуального риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей позволяет с точностью до 87 % оценить риск развития осложнения на этапах планирования и проведения терапии радиоактивным йодом. Ее применение позволяет избирательно подходить к проведению профилактических мероприятий.

5. Женщинам, получающим в рамках подготовки к терапии радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы рекомбинантный человеческий тиреотропный гормон (ТТГ), целесообразно для профилактики вторичной облитерации слезоотводящих путей в течение проведения терапии назначать назальные деконгестанты.

6. Пациентам «высокой» группы риска развития вторичной облитерации слезоотводящих путей, определенной при помощи предложенной методики стратификации риска, целесообразно осуществлять временную окклюзию слезоотводящих путей.

7. В рамках планирования хирургического лечения пациентам со вторичной облитерацией слезоотводящих путей необходимо осуществлять топическую диагностику облитерации при помощи компьютерной томографии околоносовых пазух с контрастированием слезоотводящих путей, а при выборе конкретной хирургической тактики основываться на результатах этого исследования.

8. Пациентам со вторичной облитерацией носослезного протока, в частности, его устья, целесообразно проводить дакриоцисториностомию с наложением контрапертурного соустья в области устья носослезного протока.

9. Пациентам со вторичной облитерацией слезоотводящих путей с облитерацией иной локализации целесообразно проводить дакриоцисториностомию без биканаликулярной интубации.

10. При лечении пациентов со вторичной облитерацией слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом необходимо учитывать возможные иные причины слезотечения, ассоциированные с лечением по поводу рака щитовидной железы, в частности, возможное нарушение положения и функции век, а также рефлекторную гиперпродукцию слезной жидкости, связанную с радиационным поражением слезной железы.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Атькова Е. Л., **Ярцев В. Д.**, Краховецкий Н. Н. Нарушение слезоотведения: путь от теории к практике. **Вестник офтальмологии.** 2023;139(3-2):71-80
2. **Ярцев В. Д.**, Атькова Е. Л. Анализ результатов хирургического лечения пациентов с облитерацией слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом. **Офтальмохирургия.** 2023;1:69-75
3. 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 131I дифференцированного рака щитовидной железы. **Ведомости научного центра экспертиза средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.** 2022;12(4):415-424
4. Yudakov D. V., Sheremeta M. S., **Yartsev V. D.**, Trukhin A. A. Personalized pharmacosafety of the lacrimal system during radionuclide therapy // Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine: The The 6-th International Symposium and Schools for Young Scientists on Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine. – М.: Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 2021. – С. 235-236.

5. **Ярцев В. Д.,** Атькова Е. Л. Вторичные облитерации слезоотводящих путей вследствие токсического воздействия противоопухолевых препаратов. **Вопросы онкологии.** 2021;67(6):761-767
6. **Ярцев В. Д.,** Атькова Е. Л., Борисенко Т. Е. Состояние околоносовых синусов у пациентов с непроходимостью слезоотводящих путей различной этиологии. **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** 2021;11(3):49-56
7. **Ярцев В. Д.,** Атькова Е. Л. Слезотечение у пациентов после высокодозной терапии радиоактивным йодом. **Точка зрения. Восток — Запад.** 2021;1:54-55
8. **Ярцев В. Д.,** Федоров А. А., Атькова Е. Л. Изучение изменений носослезного протока у пациентов после системной терапии радиоактивным йодом заболеваний щитовидной железы. **Современные технологии в офтальмологии.** 2020;4(35):313-314
9. Атькова Е. Л., Краховецкий Н. Н., **Ярцев В. Д.,** Мазурова Ю. В. Меатопластика — эффективный способ хирургического лечения пациентов со стенозом устья носослезного протока. **Вестник оториноларингологии.** 2019;84(4):28-32
10. **Ярцев В. Д.,** Атькова Е. Л. Вторичная облитерация слезоотводящих путей после терапии радиоактивным йодом. **Проблемы эндокринологии.** 2018;64(6):397-401
11. **Yartsev VD,** Atkova EL. Nasolacrimal Duct Obstruction in the Patients Receiving Treatment for Cancer. **Int Ophthalmol Clin.** 2023;63(3):137-145.
12. **Yartsev VD,** Atkova EL, Rozmanov EO, Yartseva ND. Rhinological Status of Patients with Nasolacrimal Duct Obstruction. **Int Arch Otorhinolaryngol.** 2021;26(3):e434-e439
13. **Yartsev VD,** Atkova EL, Ekaterinchev MA. Topographic and anatomical features of the nasolacrimal duct obstruction due to radioiodine treatment. **Int Ophthalmol.** 2023;43(9):3385-3390.

14. 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):250-253.
15. Demyashkin GA, **Yartsev VD**, Atkova EL, Ekaterinchev MA, Shchekin VI. Morphological Characteristics of the Lacrimal Apparatus in its Obstruction of Various Genesis. **Indian J Otolaryngol Head Neck Surg**. 2023;75(Suppl 1):951-956.
16. **Yartsev VD**, Sheremeta MS, Trukhin AA, Atkova EL, Degtyarev MV, Yasyuchenya VS, Yudakov DV. Dependence of radioactive iodine-131 capture by the lacrimal ducts on the tear production level. **Indian J Ophthalmol**. 2023;71(5):1828-1832.
17. **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):1320-1324.
18. Шеремета М.С., Трухин А.А., **Ярцев В.Д.**, Юдаков Д.В., Корчагина М.О., Годжаева С.А. Слезный аппарат как орган риска при проведении радионуклидной терапии. **Проблемы Эндокринологии**. 2024;70(1):13-17.
19. **Yartsev V. D.**, Novikov I. A., Atkova E. L., Ekaterinchev M. A. Dynamic viscosity of the wall of the lacrimal sac in disorders of the patency of the lacrimal ducts // **International Ophthalmology**. 2024;44:171.
20. **Ярцев В. Д.**, Атькова Е. Л., Липатов Д. В. Дакриоцисториностомия с наложением контрапертуры при вторичной облитерации слезоотводящих путей вследствие терапии радиоактивным йодом // **Вестник офтальмологии**. 2024;140(2-2):60-67.

Список изобретений по теме диссертации

1. Атькова Е. Л., Ярцев В. Д. Способ профилактики вторичного сужения и обструкции слезоотводящих путей при лечении онкологических заболеваний. Патент на изобретение RU 2712394, 12.09.2019

2. Атькова Е. Л., Ярцев В. Д. Способ зондирования слезоотводящих путей при непроходимости устья носослезного протока. Патент на изобретение RU 2760995, 30.04.2021
3. Атькова Е. Л., Ярцев В. Д., Краховецкий Н. Н., Роот А. О. Способ лечения сужения слезоотводящих путей. Патент на изобретение RU 2648874, 27.03.2017
4. Атькова Е. Л., Ярцев В. Д., Краховецкий Н. Н., Роцин С. В. Набор инструментов для интубации слезоотводящих путей и способ интубации слезоотводящих путей. Патент на изобретение RU 2703977, 20.03.2019
5. Атькова Е. Л., Ярцев В. Д., Ситников А. В., Екатеринчев М. А. Способ выбора тактики лечения при стенозе слезоотводящих путей. Патент на изобретение RU 2739414, 16.06.2020
6. Трухин А. А., Юдаков Д. В., Ярцев В. Д., Дегтярев М. В., Шеремета М. С., Гришков С. В., Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А. Способ обработки сцинтиграфических изображений головы и шеи для прогнозирования риска возникновения вторичной облитерации слезоотводящих путей у пациентов после проведения радиойодтерапии. Патент на изобретение RU 2809914, 02.08.2022