

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ – РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

*И.В. Слепцов, А.Н. Бубнов, Р.А. Черников, Ю.Н. Федотов, А.А. Семенов,
И.К. Чинчук, В.А. Макарын, А.А. Успенская, Ю.В. Карелина*

*ФГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр Минздрава России»
(директор – к. м. н. Ю.Н. Федотов), Санкт-Петербург*

Цель исследования. Клиническая апробация методики интраоперационной фотодинамической визуализации околощитовидных желез.

Материал и методы. Было обследовано 25 пациентов с заболеваниями щитовидной и околощитовидных желез, которым за 2–3 ч до операции перорально вводили 1,5 г 5-аминолевулиновой кислоты в виде водного раствора. Проводилось оперативное вмешательство в условиях затемненной операционной: видеоассистированная гемитиреоидэктомия (9), видеоассистированная тиреоидэктомия (1), гемитиреоидэктомия (7), тиреоидэктомия (2), тиреоидэктомия с центральной шейной лимфодиссекцией (3), видеоассистированное удаление аденомы околощитовидной железы (3). После ревизии полости шеи проводилось облучение поверхности операционной раны синим светом с использованием источника света KARL STORZ D-Light C (длина волны – 380–440 нм) и эндоскопа с системой фильтров. В пред- и послеоперационном периоде регистрировались основные клинические показатели, проводился мониторинг уровня паратгормона и ионизированного кальция до операции, через 24, 48 ч, 1 мес после операции.

Результаты. Интраоперационно удалось визуализировать околощитовидные железы у 23 из 25 пациентов. Во всех указанных случаях регистрировалось розово-оранжевое свечение околощитовидных желез в лучах синего света. Было отмечено интенсивное свечение аденом ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе. Интенсивность свечения аденомы ОЩЖ была значительно выше, чем свечения нормальных ОЩЖ. Случаев возникновения аллергических реакций и фототоксических дерматитов и других побочных эффектов от приема 5-АЛК не было выявлено.

Вывод: визуализация околощитовидных желез при пероральном назначении 5-аминолевулиновой кислоты возможна у подавляющего большинства пациентов.

Photodynamic Visualization of Parathyroid Glands – Results of Clinical use Eng

*I.V. Slepzov, A.N. Bubnov, R.A. Chernikov, Yu.N. Fedotov, A.A. Semenov,
I.K. Chinchuk, V.A Makaryn, A.A. Uspenskaya, Yu.V. Karelina
North-Western Medical Centre, St.-Peterburg*

The purpose: an approbation of intraoperative photodynamic identification of healthy and adenomatous parathyroid glands using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) at thyroid and parathyroid operations.

Materials and methods: intraoperative photodynamic identification using 5-ALA was performed in 25 patients with various thyroid and parathyroid diseases. 2–3 hours before the surgery the patients have received 1,5 g of 5-ALA per os. In 10 cases video-assisted operations were performed. In 3 cases at primary hyperparathyroidism video-assisted parathyroidectomy was used. In other cases the operative intervention was carried out using conventional technique. The operative wound surface was exposed to blue light of the light source KARL STORZ D-Light C (wavelength – 380–440 nm) and the endoscope with the system of filters. During pre- and postoperative period we have been registering basic clinical parameters, including parathyroid hormone level and the level of ionized calcium monitoring before operation, in 24, 48 hours and 1 month after operation.

Адрес для корреспонденции: Слепцову И.В., Северо-Западный окружной медицинский центр 190103 Санкт-Петербург, Адмиралтейский р-н, наб. реки Фонтанки, 154. E-mail: newsurgery@yandex.ru

Results: the parathyroid glands were identified in 23 of 25 patients. There were no cases of allergic reactions and other side effects of 5-ALA introduction.

Conclusion: intraoperative parathyroid glands identification by the way of registration of their fluorescence at peroral administration of 5-aminolevulinic acid is possible for the overwhelming majority of patients.

Введение

В настоящее время в нашей стране ежегодно проводится несколько десятков тысяч операций на щитовидной железе (ЩЖ). К сожалению, подавляющее большинство операций выполняется хирургами общего профиля, не обладающими должным опытом в хирургии ЩЖ, что приводит к появлению значительного числа послеоперационных осложнений [1, 19]. Специфическим осложнением операций на ЩЖ является нарушение функции гортанных нервов и околощитовидных желез. Следует отметить, что оба этих осложнения сопровождаются выраженным снижением качества жизни пациента. Интраоперационное повреждение гортанных нервов приводит к выраженной дисфонии, что для представителей таких профессий, как педагоги, артисты, ведет к полной потере профессиональной трудоспособности, а ошибочное удаление или повреждение околощитовидных желез способствует развитию послеоперационного гипопаратиреоза, обусловленного снижением содержания кальция в крови. Это тяжелое осложнение проявляется судорогами, нервными и психическими расстройствами и приводит к необходимости пожизненного приема препаратов кальция.

Меры по профилактике повреждения гортанных нервов в настоящее время достаточно хорошо разработаны, они включают интраоперационное выделение нерва с постоянным визуальным контролем за его состоянием и интраоперационный электрофизиологический нейромониторинг. Применение этих мер в специализированных центрах эндокринной хирургии позволяет существенно снизить риск нарушения функции гортанных нервов – менее 1% [15].

Количество осложнений, связанных с повреждением околощитовидных желез, значительно выше. Так, в среднем в США в специализированных клиниках эндокринной хирургии после 5% операций развивается транзиторный гипопаратиреоз и после 2% – постоянный [2]. Вместе с тем специальные методики визуализации ОЩЖ разработаны недостаточно. Использование с этой целью метиленового синего не получило широкого применения в связи с непостоянностью выявления окрашивания ОЩЖ – только 46% неизмененных ОЩЖ накапливают краситель [8], а также с появлением синего окрашивания кожных покровов и возможностью развития острых неврологических нарушений после операции [4, 20].

Интраоперационное гамма-сканирование с технецином позволяет визуализировать ОЩЖ в 29% случаев при первичных операциях и в 56% – при повторных вмешательствах. Однако подобное сканирование требует использования дорогостоящего оборудования и сопровождается лучевой нагрузкой на членов операционной бригады, что ограничивает возможности широкого применения методики [6]. Таким образом, в настоящее время наиболее действенными методами профилактики нарушения функции ОЩЖ при операциях на ЩЖ остаются учет мест анатомического расположения ОЩЖ и максимально бережное отношение к выявленным железам и источникам их кровоснабжения.

Проблема сохранения функции ОЩЖ приобрела особую значимость в связи с началом широкого применения центральной шейной лимфодиссекции при операциях по поводу рака ЩЖ. Профилактическая центральная шейная лимфодиссекция при наиболее часто встречающейся папиллярной карциноме ЩЖ позволяет выявить метастазы в пре- и паратрахеальных лимфоузлах в 25–61% случаев [18]. Однако до сих пор рутинное применение профилактической центральной шейной лимфодиссекции при данном виде опухолей международными группами экспертов не рекомендовано [10]. В первую очередь осторожность хирургов связана с высоким риском повреждения ОЩЖ после проведения центральной лимфодиссекции [1, 11, 14]. Функция ОЩЖ при данном вмешательстве может страдать как вследствие удаления их вместе с окружающей жировой клетчаткой и лимфоузлами, так и вследствие нарушения кровоснабжения желез при проведении диссекции.

Оптимальный метод интраоперационной визуализации ОЩЖ должен, с одной стороны, позволять надежно отличать ткань ОЩЖ от жировой клетчатки и лимфоузлов, а с другой – не приводить к нарушению функции желез в послеоперационном периоде. Разработка подобного метода может позволить улучшить результаты оперативного лечения пациентов с заболеваниями ЩЖ, и в первую очередь с раком ЩЖ.

В последние годы внимание специалистов привлекла потенциальная возможность использования естественного метаболита человеческого организма – 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) – для интраоперационной визуализации ОЩЖ.

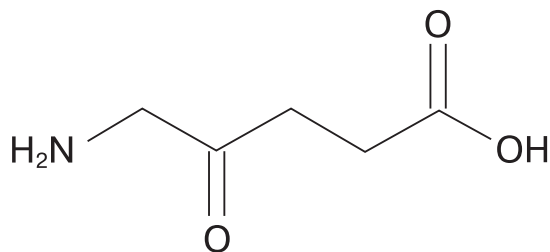


Рис. 1. 5-алинотулиновая кислота (5-АЛК).

5-АЛК (рис. 1) является первым метаболитом цикла образования гема, предшественником протопорфирина IX в организме человека, и образуется в организме из глицина и сукцинилкоэнзима А при воздействии фермента 5-АЛК-синтетазы (реакция Шемина) [17]. Активность 5-АЛК-синтетазы находится в прямой зависимости от концентрации конечного продукта цикла – гема, который репрессирует фермент по механизму отрицательной обратной связи. Именно поэтому уровень выработки 5-АЛК в организме всегда находится в зависимости от концентрации гемоглобина, и колебания активности 5-АЛК-синтетазы незначительны. Все остальные ферменты, катализирующие химические реакции цикла, находятся в организме в избытке, поэтому уровень активности 5-АЛК-синтетазы определяет активность всего цикла синтеза протопорфирина IX и затем – гема.

При введении в организм химически чистой 5-АЛК происходят избыточная выработка протопорфирина IX и накопление его в клетках. Выработка этого метаболита происходит в различных тканях с различной интенсивностью. Значительно усилен синтез протопорфирина IX в опухолевых тканях. В экспериментальных исследованиях было отмечено также усиленное накопление протопорфирина IX в ОЩЖ при оральном введении 5-АЛК лабораторным животным [5]. Крайне немногочисленные клинические исследования подтвердили данный факт: как нормальные, так и аденоматозно измененные ОЩЖ усиленно накапливают протопорфирин IX в своей ткани [12]. При облучении тканей источником поляризованного света выявляется розовое

Таблица 1. Предоперационный диагноз в исследуемой группе пациентов

| Предоперационный диагноз | Число пациентов |
|---------------------------|-----------------|
| Фолликулярная опухоль ЩЖ | 17 |
| Папиллярная карцинома ЩЖ | 4 |
| Первичный гиперпаратиреоз | 3 |
| Диффузный токсический зоб | 1 |
| Всего | 25 |

свечение тех участков, где произошло накопление протопорфирина IX. На этом основании был предложен метод интраоперационной визуализации аденом ОЩЖ путем использования 5-АЛК и источника поляризованного света [3, 13]. 5-АЛК является зарегистрированным лекарственным средством, разрешенным для наружного и внутреннего применения с целью выявления злокачественных опухолей центральной нервной системы, мочевого пузыря и других органов.

Цель исследования. Апробация метода интраоперационной фотодинамической визуализации нормальных и аденоматозно измененных ОЩЖ с использованием 5-АЛК при традиционных и видеоассистированных операциях на щитовидной и околощитовидных железах.

Материал и методы

Интраоперационная фотодинамическая визуализация с использованием 5-АЛК (5-АЛК-ИФВ) была проведена 25 пациентам с различными видами заболеваний ЩЖ. Среди пациентов преобладали женщины (22), возраст больных варьировал от 32 до 78 лет. Структура патологии ЩЖ приведена в табл. 1.

Исследование проводилось под контролем локального этического комитета ФГУ «Северо-Западный окружной медицинский центр Минздравсоцразвития РФ» (СЗОМЦ МЗСР). Все пациенты получали подробную информацию о ходе проведения исследования и заполняли информированное согласие на проведение операции с использованием 5-АЛК-ФДВ.

За 2–3 ч до исследования пациенты получали перорально 1,5 г 5-АЛК в виде порошка, растворенного в 30 мл воды. Использовался препарат 5-АЛК «Аласенс», производства ФГУП «ГНЦ «Ниопик» (Москва).

Оперативное вмешательство проводилось в условиях затемненной операционной. В 10 случаях при выявлении у пациентов узловых образований с цитологическим заключением «фолликулярная опухоль» были проведены видеоассистированные операции по методике Р. Miccoli [9] в объеме геми- (9) и тиреоидэктомии (1). В 3 случаях при первичном гиперпаратиреозе проводилось видеоассистированное удаление аденомы ОЩЖ. В остальных случаях оперативное вмешательство выполняли по традиционной методике. Структура операций приведена в табл. 2.

После ревизии полости шеи проводилось облучение поверхности операционной раны синим светом с использованием источника света KARL STORZ D-Light C (длина волны – 380–440 нм) и эндоскопа с системой фильтров. Регистрировалось свечение от органов в полости раны, оценивались цвет свечения и его интенсивность. При визу-

Таблица 2. Структура оперативных вмешательств

| Оперативное вмешательство | Число пациентов |
|---|-----------------|
| Видеоассистированная гемитиреоидэктомия | 9 |
| Видеоассистированная тиреоидэктомия | 1 |
| Гемитиреоидэктомия | 7 |
| Тиреоидэктомия | 2 |
| Тиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция | 3 |
| Видеоассистированное удаление аденомы ОЩЖ | 3 |
| Всего | 25 |

ализации ОЩЖ подсчитывалось их количество, оценивался размер каждой железы.

В пред- и послеоперационном периоде регистрировались основные клинические показатели, проводился мониторинг уровня паратгормона и ионизированного кальция до операции, через 24 и 48 ч, 1 мес после операции (анализатор Liaison производства DiaSorin (Италия), референсные пределы 1,48–7,63 пмоль/л). У пациентов с первичным гиперпаратиреозом регистрация уровня паратгормона проводилась также интраоперационно при мобилизации аденомы, а также через 10 мин после удаления аденомы (срочное определение уровня паратгормона).

С целью предотвращения возможных фототоксических кожных проявлений пациенты первые 24 ч после операции находились в палате, изолированной от прямых лучей солнечного света. (Воздействие искусственных источников освещения не ограничивалось.)

Результаты исследования

Интраоперационно удалось визуализировать ОЩЖ у 23 из 25 пациентов. Во всех указанных случаях регистрировалось розово-оранжевое свечение ОЩЖ в лучах синего света (рис. 2). При этом цвет остальных органов (ткань нормальной ЩЖ, пищевод, трахея, жировая клетчатка, пара- и претрахеальные лимфоузлы) в лучах синего света был темно-синим или черным. Зарегистрировано интенсивное свечение узловых образований ЩЖ (фолликулярных аденом, фолликулярных карцином, папиллярных карцином), причем цвет свечения был также розово-оранжевым. Свечения коллоидных узлов ЩЖ не отмечено.

Количество выявленных ОЩЖ приведено в табл. 3. При проведении центральной шейной лимфодиссекции использование 5-АЛК-ФДВ позволило визуализировать все ОЩЖ у каждого из 3 пациентов, в одном из этих случаев было выявлено 5 ОЩЖ. (Дополнительная ОЩЖ находилась вблизи верхнего рога тимуса.)

Таблица 3. Количество выявленных околощитовидных желез при различных видах операций

| Оперативное вмешательство | Число пациентов | Кол-во ОЩЖ |
|--|-----------------|------------|
| Видеоассистированная гемитиреоидэктомия | 7 | 2 |
| Видеоассистированная тиреоидэктомия | 1 | 3 |
| Гемитиреоидэктомия | 5 | 2 |
| | 2 | 1 |
| Тиреоидэктомия | 2 | 3 |
| Тиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция | 1 | 3 |
| | 1 | 4 |
| | 1 | 5 |
| Видеоассистированное удаление аденомы околощитовидной железы | 2 | 1 |
| | 1 | 2 |
| Всего | 21 | 51 |

Было отмечено интенсивное свечение аденом ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе. Интенсивность свечения аденомы ОЩЖ была значительно выше, чем свечения нормальных ОЩЖ. В 2 случаях при проведении видеоассистированных гемитиреоидэктомий визуализировать ОЩЖ с использованием 5-АЛК не удалось в связи со значительной выраженностью паратрахеальной жировой клетчатки у данных пациентов. Жировая ткань, окружающая ОЩЖ, поглощает исходящий от нее свет и затрудняет визуализацию железы.

Случаев возникновения аллергических реакций, фототоксических дерматитов и других побочных эффектов от приема 5-АЛК не было выявлено. Опера-



Рис. 2. Интраоперационная визуализация околощитовидной железы с использованием 5-АЛК.

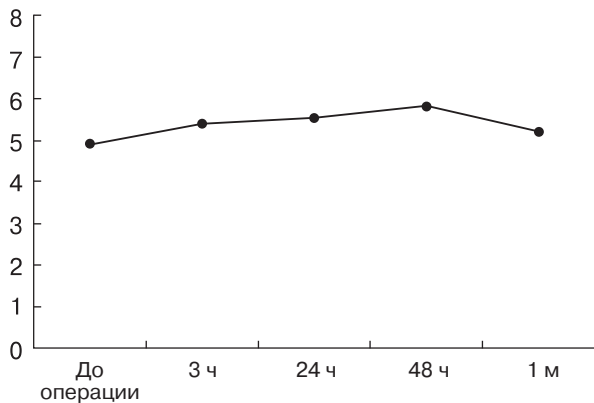


Рис. 3. Динамика среднего уровня паратгормона у пациентов с заболеваниями щитовидной железы.

тивное вмешательство было перенесено пациентами без каких-либо особенностей. Гемодинамика оставалась стабильной в течение всего времени операции.

В послеоперационном периоде у 2 пациентов отмечалась транзиторная гипокальциемия (до 0,95 и 0,97 ммоль/л). Нормализация уровня ионизированного кальция произошла в течение 1 мес после операции без лечения. При контрольном обследовании через 1 мес после операции у всех пациентов уровень ионизированного кальция находился в пределах нормы. Уровень паратгормона у пациентов с заболеваниями ЩЖ, получивших 5-АЛК, не превышал значений в течение послеоперационного периода (рис. 3). Активность печеночных трансаминаз крови в послеоперационном периоде сохранялась на нормальном уровне.

У 3 пациентов, оперированных по поводу первичного гиперпаратиреоза, через 10 мин после удаления аденомы ОЩЖ уровень паратгормона в крови снизился на 78, 85 и 72%, что является свидетельством правильной идентификации аденомы. Вследствие этого ревизия всех ОЩЖ у данных пациентов не проводилась. После операции уровень паратгормона и ионизированного кальция сохранялся в нормальных пределах в течение всего периода наблюдения.

Обсуждение результатов

В результате проведенного исследования подтвержден феномен возникновения интенсивной флюоресценции ОЩЖ при пероральном назначении пациентам 5-АЛК в дозе 1,5 г и интраоперационном воздействии поляризованного света (система KARL STORZ D-Light C). Выраженность указанного феномена достаточна для его практического использования с целью поиска ОЩЖ при операциях с целью сохранения их функции – у 23 из 25 пациентов удалось визуализировать ОЩЖ по данной методике.

Подтверждено также наличие интенсивной флюоресценции аденом ОЩЖ при использовании 5-АЛК, что может с успехом быть использовано в хирургии гиперпаратиреоза – первичного, и особенно вторичного и третичного.

Результаты исследования свидетельствуют о низкой токсичности 5-АЛК и возможности ее безопасного использования в хирургии щитовидной и околощитовидных желез. У 25 пациентов, получивших 5-АЛК в рамках данного исследования, не было зарегистрировано аллергических реакций и побочных эффектов, а снижение функции ОЩЖ в послеоперационном периоде у 2 из 25 пациентов было незначительным и кратковременным.

Проведенное исследование показало возможность использования 5-АЛК при операциях на ЩЖ как традиционных, так и видеоассистированных. Появление возможности эффективно обнаруживать ОЩЖ в условиях операционного мини-доступа потенциально позволяет проводить полную мобилизацию долей ЩЖ во время эндоскопического этапа операции, сохраняя постоянный визуальный контроль за всеми жизненно важными структурами в зоне вмешательства.

Учитывая, что группа пациентов, участвовавших в исследовании, была сравнительно немногочисленной, представленные данные следует считать предварительными и требующими подтверждения в ходе дальнейших более широких исследований

Выводы

Визуализация околощитовидных желез путем регистрации их флюоресценции при пероральном назначении 5-аминолевулиновой кислоты возможна у подавляющего большинства пациентов. Фотодинамическая визуализация околощитовидных желез представляется перспективным методом, требующим дальнейших научных исследований с целью уточнения показаний к его использованию и оценки возможных побочных эффектов.

Список литературы

1. Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. и др. Эндокринная хирургия: “узкая специальность” или насущная необходимость? // Клини. и эксп. тиреолог. 2008. Т. 4. № 1. С. 8–12.
2. Стілман Р. М. Хирургия: Учеб. пос. для врачей. 3-е изд. / Пер. с англ. // Под ред. С.А. Симбирцева, А.Н. Бубнова. СПб., 1995. 448 с.
3. Akasu H., Igarashi T., Tanaka K. et al. Photodynamic identification of human parathyroid glands with 5-aminolevulinic acid // J. Nippon Med. Sch. 2006. V. 73. N 5. P. 246–247.
4. Bradley K.W., Cameron A.J.D., Rhea Liang et al. Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy

- my: a case report and literature review // *Canad. J. Anest.* 2008. V. 55. P. 36–41.
5. *Gahlen J., Winkler S., Flechtenmacher C. et al.* Intraoperative fluorescence visualization of parathyroid gland in rats // *Endocrin.* 2001. V. 142. N 11. P. 5031–5034.
 6. *Grubbs E.G., Mittendorf E.A., Perrier N.D. et al.* Gamma probe identification of normal parathyroid glands during central neck surgery can facilitate parathyroid preservation // *Am. J. Surg.* 2008. V. 196. N 6. P. 931–935.
 7. *Henry J.F., Gramatica L., Denizot A. et al.* Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma // *Langenbeck's Arch. Surg.* 1998. V. 383. N 2. P. 167–169.
 8. *Kuriloff D.B., Sanborn K.V.* Rapid intraoperative localization of parathyroid glands utilizing methylene blue infusion // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2004. V. 131. N 5. P. 616–622.
 9. *Miccoli P., Materazzi G.* Minimally invasive, video-assisted thyroidectomy (MIVAT) // *Surg. Clin. North Am.* 2004. V. 84. N 3. P. 735–741.
 10. *Pacini F., Schlumberger M., Dralle H. et al.* European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium // *Eur. J. Endoc.* 2006. V. 154. N 6. P. 787–803.
 11. *Pereira J.A., Jimeno J., Miquel J. et al.* Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma // *Surgery.* 2005. V. 138. N 6. P. 1095–1100.
 12. *Prosst R.L., Schroeter L., Gahlen J.* Enhanced ALA-induced fluorescence in hyperparathyroidism // *J. Photochem. Photobiol.* 2005. V. 79. N 4. P. 79–82.
 13. *Prosst R.L., Willeke F., Schroeter L. et al.* Fluorescence-guided minimally invasive parathyroidectomy: a novel detection technique for parathyroid glands // *Surg. Endosc.* 2006. V. 20. N 9. P. 1488–1492.
 14. *Roh J.L., Park J.Y., Park C.I.* Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone // *Ann. Surg.* 2007. V. 245. N 4. P. 604–610.
 15. *Rosato L., Avenia N., Bernante P. et al.* Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years // *World J. Surg.* 2004. V. 28. N 3. P. 271–276.
 16. *Shaha A.R., Shah J.P., Loree T.R.* Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid // *Am. J. Surg.* 1996. V. 172. P. 692–694.
 17. *Shemin D., Rittenberg D.* The utilization of glycine for the synthesis of a porphyrin // *J. Biol. Chem.* 1945. V. 159. P. 567–568.
 18. *Shindo M., Wu J.C., Park E.E. et al.* The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006. V. 132. P. 650–654.
 19. *Sosa J.A., Bowman H.M., Tielsch J.M. et al.* The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy // *Ann. Surg.* 1998. V. 228. N 3. P. 320–330.
 20. *Sweet G., Standiford S.* Methylene-blue – associated encephalopathy // *J. Am. Coll. Surg.* 2007. V. 204. N 3. P. 454–458.