

Верифікація прищитоподібних залоз з використанням засобу ідентифікації їх автофлюоресценції



**О. А. Товкай, В. О. Паламарчук,
П. О. Ліщинський, О. В. Мазур**

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

Тотальна екстрафасціальна тиреоїдектомія в 20—30 % випадків супроводжується транзиторною гіпокальціємією [1, 2], яка залишається персистувальною в 1—4 % пацієнтів [1]. Ускладнення є наслідками пошкодження прищитоподібних залоз (ПЩЗ), порушенням їхнього кровопостачання у процесі видалення, випадковим видаленням 3—4 ПЩЗ з/або без подальшої їхньої аутоотрансплантації [1].

Ушкодження або ненавмисного видалення ПЩЗ можна уникнути, поліпшивши інтраопераційні методи ідентифікації останніх. На даний час в більшості випадків оперуючий хірург покладається виключно на власний досвід, оцінюючи колір, консистенцію і локалізацію ПЩЗ [1].

Новітній метод інтраопераційної візуалізації незмінених та аденоматозно змінених ПЩЗ можна використовувати у двох режимах: 1) візуалізація автофлюоресценції ПЩЗ; 2) візуалізація із введенням розчину індоціанінового зеленого (Indocyanine green — ICG) [4].

Автофлюоресценція ПЩЗ. ПЩЗ мають унікальну здатність до автофлюоресценції в ближньому інфрачервоному спектрі за допомогою ендогенних флуорофор, які ще досконально не охарактеризовані. Оточуючі тканини, такі як щитоподібна

залоза, лімфатичні вузли, м'язи або жирова тканина, не відрізняються значною автофлюоресценцією [1, 2].

Інтраопераційна візуалізація автофлюоресценції ПЩЗ — це відносно новий метод, вперше описаний у Vanderbilt University у 2015 р. [1]. Візуалізація можлива з використанням камери, що забезпечує лазерне збудження ближнього інфрачервоного світла (750 нм) класу 1 з потужністю < 20 мВт/см², що в 5 разів менше, ніж межа (100 мВт/см²), встановлена міжнародною нормою IEC 60601-2-41), і видимого білого світлодіодного світла (клас RG1). Вибрані фільтри довжини хвиль: 800—850 нм (що відповідає довжинам хвиль випромінювання ПЩЗ) [1]. Без уведення будь-якої контрастної речовини спонтанна флюоресценція ПЩЗ до ближнього інфрачервоного світла дає змогу точно ідентифікувати незмінені ПЩЗ майже у всіх випадках [5]. Методика забезпечує візуалізацію операційного поля під час оперативного втручання у реальному часі [1, 2, 5].

Візуалізація ПЩЗ із введенням розчину ICG. Ангіографію за допомогою флуоресцентного барвника ICG проводять пацієнтам після тиреоїдектомії з метою візуалізації кровопостачання виявлених

Товкай Олександр Андрійович, к. мед. н., директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. ORCID:<http://orcid.org/0000-0002-1329-279X>. Тел. +38 (044) 253-66-26; Паламарчук Володимир Олександрович, д. мед. н., зав. відділу ендокринної хірургії. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. ORCID:<http://orcid.org/0000-0001-9554-4817>. E-mail: paldoc@i.ua; Ліщинський Павло Олександрович, мол. наук. співроб. відділу «Патологія», лікар-хірург хірургічного відділення. E-mail: endsurg88@ukr.net. ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-3586-0468>; Мазур Олег Васильович, лікар-хірург, мол. наук. співроб. 01021, м. Київ, вул. Кловський узвіз, 13-А. E-mail: dr.oleg.mazur@gmail.com. ORCID:<http://orcid.org/0000-0002-8540-9192>

ПЩЗ та оцінки їхньої життєздатності. Візуалізацію ближнього інфрачервоного світла здійснюють під час операції після внутрішньовенного введення 5—8,75 мг ICG. Результати показали, що у більшості візуально визначених ПЩЗ було виявлено флуоресценцію барвника ICG. Пацієнти, у яких була принаймні одна ПЩЗ з хорошою перфузією, підтримували достатню функцію після операції. Прогнозування гіпокальціємії після хірургічного втручання полегшувалось при застосуванні вказаного барвника на відміну від візуальної оцінки ПЩЗ. ICG-ангіографія дає змогу безпосередньо оцінити судини, що кровопостачають ПЩЗ, які можуть зазнати пошкодження під час операції. Цей метод допомагає прийняти рішення, чи потребує ПЩЗ автотрансплантації [4].

Використання ближнього інфрачервоного світла під час операцій на ПЩЗ з приводу аденоми ПЩЗ. Донедавна не було відомо, чи змінюються характеристики автофлуоресценції між гіперфункціонуючими та нормофункціонуючими ПЩЗ. E. Kose та B. Kahramangil [3] дійшли висновку, що гіперфункціонуючі та нормофункціонуючі ПЩЗ виявляють різні структури автофлуоресценції при гіперпаратиреозі. З огляду на це автофлуоресцентний малюнок може бути реалізований як ще один допоміжний параметр для оцінки ПЩЗ під час їхнього дослідження [3].

Обмеження методу. Технічні аспекти камер в інфрачервоному режимі для реєстрації автофлуоресценції описані у багатьох дослідженнях, але на даний момент вплив ближнього інфрачервоного світла на тканину щитоподібної залози та ПЩЗ досконально не вивчений [1].

Незважаючи на те що результати флуоресцентної візуалізації ICG у звичайних ПЩЗ були багатобічними, обмеження цього методу все ж існують. Оскільки поглинання ICG у добре васкуляризованих непаратиреоїдних тканинах, таких як щитоподібна залоза, тимус та лімфатичні вузли, збільшене, їхня диференціація не була чіткою, що може ввести в оману при інтерпретації життєздатності ПЩЗ [4, 5].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Моноцентрове дослідження. Клінічний випадок.

Візуалізацію ПЩЗ в операційному полі здійснювали за допомогою системи FLUOBEAM® LX (рис. 1), призначеної для фіксування люмінесцентних зображень та обладнаної лазером, світлодіодами і



Рис. 1. Загальний вигляд системи FLUOBEAM® LX

камерою, які дають змогу візуалізувати флуоресцентні сигнали довжиною більше 800 нм в режимі реального часу.

Систему FLUOBEAM® LX використовували з ін'єкціями та без ін'єкцій розчину ICG у концентрації 2,5 мг/мл.

Описання клінічного випадку

Вперше методику автофлуоресценції з метою ідентифікації ПЩЗ під час операцій на щитоподібній залозі в Україні було виконано в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (рис. 2—8).

Випадок 1. Пацієнтка Р., 43 роки, госпіталізована в клініку з діагнозом: Первинний гіперпаратиреоз, змішана форма, важкий перебіг. Аденома правої нижньої прищитоподібної залози.

Анамнез захворювання. У пацієнтки виявили захворювання 2 міс тому, оскільки останнім часом

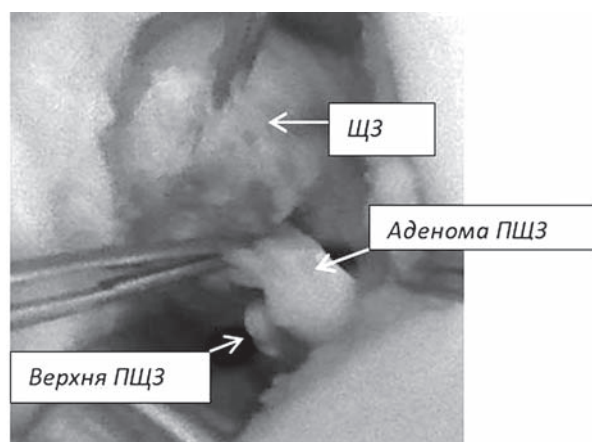


Рис. 2. Пацієнтка Р. Автофлуоресценція правої нижньої ПЩЗ з аденомою, яскравість якої нижча за незмінену тканину ПЩЗ

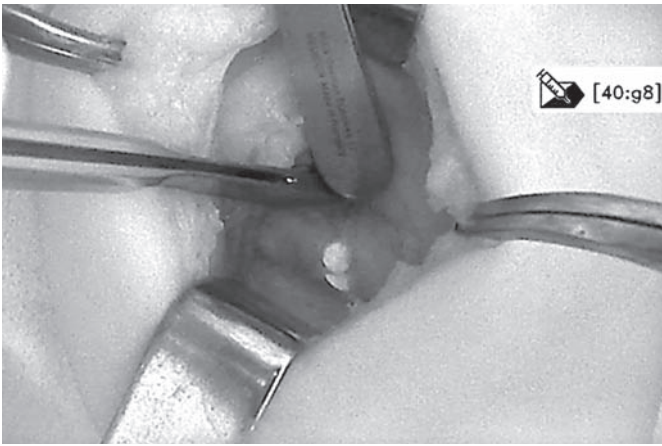


Рис. 3. Пацієнтка Р. Автофлюоресценція правої верхньої ПЩЗ до введення контрасту

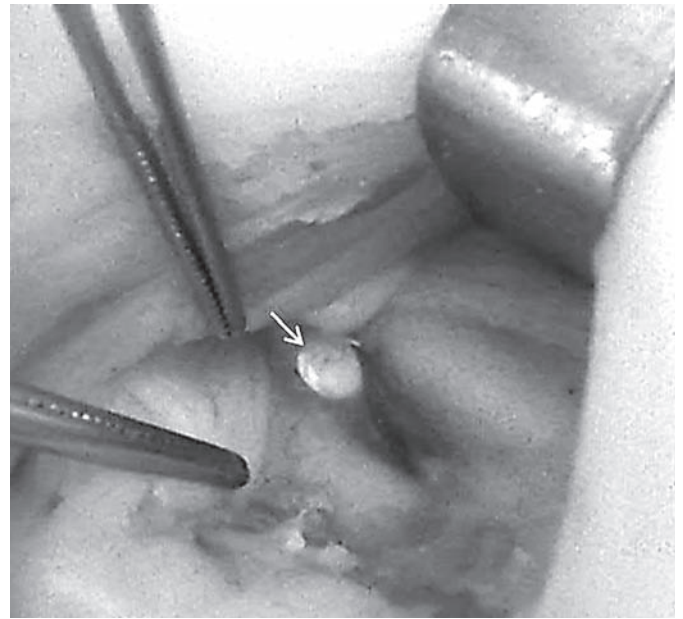


Рис. 5. Пацієнтка К. Автофлюоресценція лівої верхньої ПЩЗ (біла стрілка)

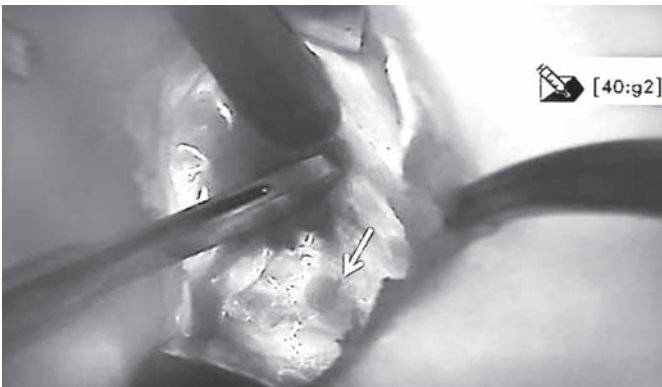


Рис. 4. Пацієнтка Р. Права верхня ПЩЗ після введення контрасту ICG

виникли виражений біль в ділянці литкових м'язів та періодичний біль в кістках гомілок, а також посилювався нічний діурез.

Дані лабораторних досліджень

Клінічний аналіз крові: еритроцити — $4,13 \cdot 10^{12}/л$, лейкоцити — $4,38 \cdot 10^9/л$, гемоглобін — 143 г/л.

Біохімічний аналіз крові: сечовина — 3,73 ммоль/л, креатинін — 64 мкмоль/л, Са іонізований — 1,5 ммоль/л.

Аналіз крові на гормони: паратгормон — 111,4 пг/мл.

Хворій виконано оперативне втручання в об'ємі ревізії ПЩЗ і видалення аденоми правої нижньої ПЩЗ.

Випадок 2. Пацієнтка К., 42 роки, госпіталізована в клініку з діагнозом: Папілярний рак щитоподібної залози T2NxMx (згідно з 8-ю редакцією 2017 р.).

Анамнез захворювання. Захворювання щитоподібної залози виявлено випадково під час планового обстеження.

Дані лабораторних досліджень

Клінічний аналіз крові: еритроцити — $5,16 \cdot 10^{12}/л$, лейкоцити — $6,81 \cdot 10^9/л$, гемоглобін — 126 г/л.

Біохімічний аналіз крові: сечовина — 3,43 ммоль/л, креатинін — 72,3 мкмоль/л, Са іонізований — 1,24 ммоль/л.

Аналіз крові на гормони: тиреотропний гормон — 1,13 мкМО/мл.

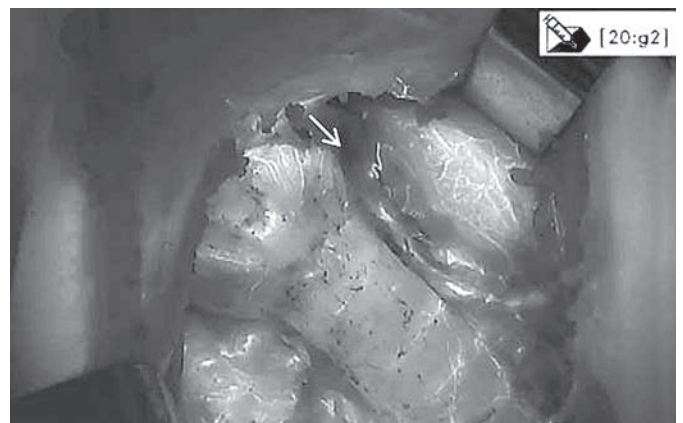


Рис. 6. Пацієнтка К. Операційне поле після введення контрасту ICG

Хворій виконано оперативне втручання в об'ємі екстрафасціальної тиреоїдектомії, центральної, правобічної селективної дисекції шиї, лімфаденектомії.

Випадок 3. Пацієнтка М., 55 років, госпіталізована в хірургічне відділення Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України з діагнозом: Папілярний рак щитоподібної залози T1aNxMx (згідно з 8-ю редакцією 2017 р.).

Анамнез захворювання. Захворювання щитоподібної залози виявлено випадково під час планового обстеження.

Дані лабораторних досліджень

Клінічний аналіз крові: еритроцити — $5,29 \cdot 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити — $5,87 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобін — 139 г/л.

Біохімічний аналіз крові: сечовина — 4,57 ммоль/л, креатинін — 68,43 мкмоль/л, Са іонізований — 1,21 ммоль/л.

Молекулярно-генетичне дослідження: BRAF600E — виявлено.

Враховуючи наявність мутантного гена BRAF, що вказує на посилену агресивність пухлини щитоподібної залози, хворій виконано оперативне втручання в об'ємі екстрафасціальної тиреоїдектомії, центральної дисекції шиї, лімфаденектомії.

У всіх трьох випадках інтраопераційно проводили ідентифікацію ПЩЗ із застосуванням системи FLUOBEAM® LX, в якій використовується ефект автофлюоресценції. Для оцінки кровообігу в місці судинного забезпечення ПЩЗ інтравенозно вводили йодовмісну контрастну речовину. Інтраопераційна візуалізація була забезпечена в повному об'ємі, контрастна речовина ідентифікована в місцях локалізації судинних структур ПЩЗ.

У післяопераційний період проводили забір крові із визначенням рівня паратгормону та Са іонізованого. Особливо важливими були значення

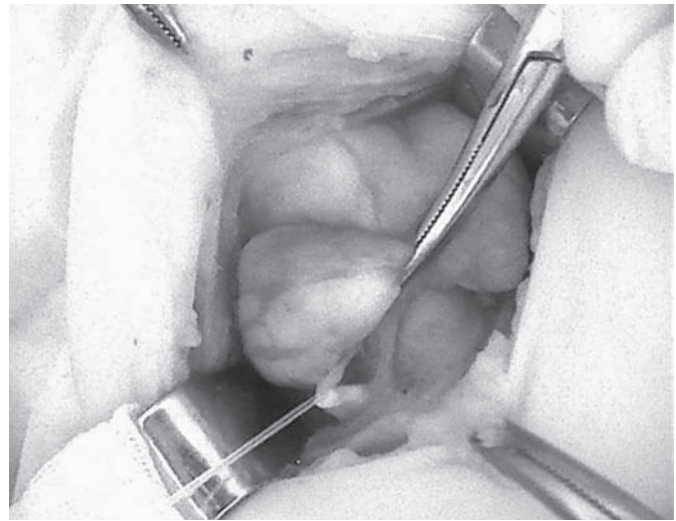


Рис. 7. Пацієнтка М. Автофлюоресценція правої нижньої ПЩЗ (на лігатурі)

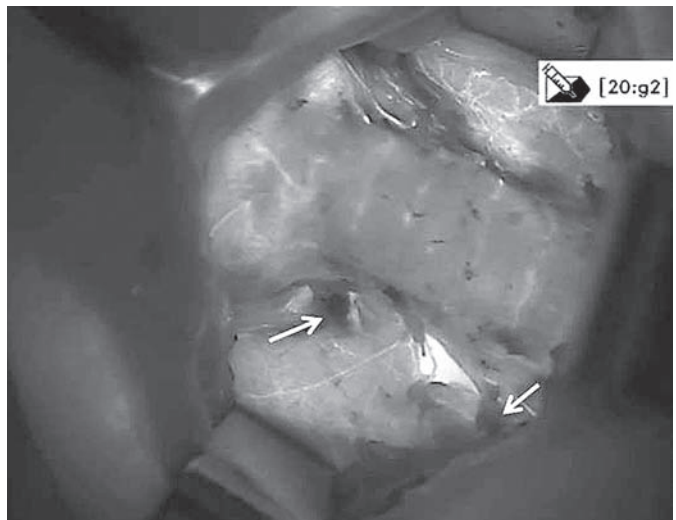


Рис. 8. Пацієнтка М. Операційне поле після введення контрасту ICG. Права верхня та права нижня ПЩЗ (білі стрілки) темно-сірого кольору (кровообіг збережено)

Таблиця

Результати визначення в крові рівня кальцію та паратгормону до та після операції

Випадок	Са іонізований, ммоль/л		Паратгормон, пг/мл	
	До операції (норма 1,05—1,3)	Після операції (норма 1,05—1,3)	До операції (норма 15—65)	Після операції (норма 15—65)
1	1,5	1,3	111,4	5,2
2	1,24	1,16		32,4
3	1,21	1,14		21,2

Примітка. Зниження рівня паратгормону в одному випадку до 5,2 пг/мл — це не ускладнення, а бажаний результат видалення аденоми ПЩЗ.

вищеописаних показників у пацієнок, яким виконували тотальну тиреоїдектомію, оскільки ризик травматизації ПЩЗ залоз та їхніх судинних ніжок значно вищий через більший об'єм оперативного втручання (див. таблицю).

ВИСНОВКИ

Описаний клінічний випадок свідчить про те, що використання ефекту автофлюоресценції із внутрішньовенним інтраопераційним введенням ICG дає можливість чітко візуалізувати ПЩЗ та оцінити їхню судинну трофіку. Це дуже важливо при тотальній тиреоїдектомії із розширеними дисекціями шиї, оскільки ризик ураження ПЩЗ, особливо при розміщенні останніх в межах тимуса, досить високий. Крім того, результати лабораторних аналізів, проведених у післяопераційний період, свідчать на користь ефекту автофлюоресценції, адже вона дає змогу запобігти виникненню післяопераційної транзитної гіпокальціємії.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.
Участь авторів: концепція та дизайн дослідження – О. А. Товкай, В. О. Паламарчук; обстеження, проведення оперативного лікування — В. О. Паламарчук, О. А. Товкай, О. В. Мазур, П. О. Ліщинський; збирання та обробка матеріалу — В. О. Паламарчук, О. В. Мазур, П. О. Ліщинський; написання тексту — О. В. Мазур, П. О. Ліщинський; редагування — В. О. Паламарчук, О. А. Товкай.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Benmiloud F, Rebaudet S, Varoquaux A et al. Impact of autofluorescence-based identification of parathyroids during total thyroidectomy on postoperative hypocalcemia: a before and after controlled study. *Surgery. Parathyroid.* 2018;16(1):23–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.06.022>.
2. Ladurner R, Lerchenberger M, Al Arabi N et al. Parathyroid Autofluorescence – How Does It Affect Parathyroid and Thyroid Surgery? A 5 Year Experience. *Molecules.* 2019;24(14):2560. Doi: 10.3390/molecules24142560.
3. Kose E, Kahramangil B, Aydin H et al. Heterogeneous and low-intensity parathyroid autofluorescence: Patterns suggesting hyperfunction at parathyroid exploration. *Surgery.* 2019;165(2):431–437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.08.006>.
4. Kim SW, Lee HS, Lee KD. Intraoperative real-time

localization of parathyroid gland with near infrared fluorescence imaging. *Gland Surg.* 2017;6(5):516–524. doi: 10.21037/gs.2017.05.08.

5. McWade MA, Sanders ME, Broome JT et al. Establishing the clinical utility of autofluorescence spectroscopy for parathyroid detection. Presented at the Annual Meeting of the American Association of Endocrine Surgeons on May 17–19. 2015.– Nashville.– TN. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.06.047>.

РЕЗЮМЕ

Верифікація прищитоподібних залоз з використанням засобу ідентифікації їх автофлюоресценції

О. А. Товкай, В. О. Паламарчук, П. О. Ліщинський, О. В. Мазур

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

На прикладі клінічних випадків розглянуто один з методів інтраопераційної верифікації прищитоподібних залоз (ПЩЗ) за допомогою візуалізації їхньої автофлюоресценції. ПЩЗ мають унікальну здатність до автофлюоресценції в ближньому інфрачервоному спектрі за допомогою ендогенних флюорофор, які ще досконально не охарактеризовані. Інтраопераційна візуалізація автофлюоресценції ПЩЗ можлива з використанням камери, що забезпечує лазерне збудження ближнього інфрачервоного світла і видиме біле світлодіодне світло. Без уведення будь-якої контрастної речовини спонтанна флюоресценція ПЩЗ до ближнього інфрачервоного світла дає змогу точно ідентифікувати незмінені ПЩЗ майже у всіх випадках. Ангіографію за допомогою розчину флуоресцентного барвника індоціанінового зеленого (ICG) проводять після тиреоїдектомії з метою візуалізації кровопостачання виявлених ПЩЗ та оцінки їхньої життєздатності. Описано клінічні випадки: двох пацієнок з діагнозом папілярного раку щитоподібної залози, однієї — з первинним гіперпаратиреозом і аденомою правої нижньої ПЩЗ. У всіх випадках використано вказаний метод візуалізації ПЩЗ, спочатку без контрастної речовини на етапі виділення ПЩЗ, потім з уведенням розчину ICG на заключному етапі операції. Це значно покращило візуалізацію незмінених ПЩЗ, оцінку їхньої життєздатності та прогноз можливої гіпокальціємії у ранній післяопераційний період.

Дані клінічні випадки свідчать про те, що використання ефекту автофлюоресценції із внутрішньовенним інтраопераційним введенням ICG дає можливість чітко візуалізувати ПЩЗ та оцінити їхню судинну трофіку. Це особливо важливо при тотальній тиреоїдектомії із розширеними дисекціями шиї, оскільки ризик ураження ПЩЗ, особливо при розміщенні останніх в межах тимуса, досить високий. Крім того, результати лабораторних аналізів, проведених у післяопераційний період, свідчать на користь ефекту автофлюоресценції, адже це дає змогу запобігти виникненню післяопераційної транзиторної гіпокальціємії.

Ключові слова: прищитоподібна залоза, автофлюоресценція прищитоподібних залоз, гіпокальціємія, ближнє інфрачервоне світло.

РЕЗЮМЕ

Верификация паращитовидных желез с использованием средства идентификации их автофлюоресценции

**А. А. Товкай, В. А. Паламарчук,
П. А. Лищинский, О. В. Мазур**

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

На примере клинических случаев рассмотрен один из методов интраоперационной верификации паращитовидных желез (ПЩЖ) с помощью визуализации их автофлюоресценции. ПЩЖ обладают уникальной способностью к автофлюоресценции в ближнем инфракрасном спектре с помощью эндогенных флюорофоров, которые еще досконально не охарактеризованы. Интраоперационная визуализация автофлюоресценции ПЩЖ возможна с использованием камеры, обеспечивающей лазерное возбуждение ближнего инфракрасного света и видимый белый светодиодный свет. Без введения какого-либо контрастного вещества спонтанная флюоресценция ПЩЖ к ближнему инфракрасному свету почти во всех случаях позволяет точно идентифицировать неизмененные ПЩЖ. Ангиографию с помощью раствора флуоресцентного красителя индоцианинового зеленого (Indocyanine green — ICG) проводят после тиреоидэктомии с целью визуализации кровоснабжения выявленных ПЩЖ и оценки их жизнеспособности. Описаны клинические случаи: двух пациенток с диагнозом папиллярного рака щитовидной железы и одной — с диагно-

зом первичного гиперпаратиреоза и аденомы правой нижней ПЩЖ. Во всех случаях использован указанный метод визуализации ПЩЖ, сначала без контрастного вещества, на этапе выделения ПЩЖ, затем с введением ICG на заключительном этапе операции. Это значительно улучшило визуализацию неизмененных ПЩЖ, оценку их жизнеспособности и прогноз возможной гипокальциемии в ранний послеоперационный период.

Данные клинические случаи свидетельствуют, что использование эффекта автофлюоресценции с внутривенным интраоперационным введением ICG позволяет четко визуализировать ПЩЖ и оценить их сосудистую трофику. Это особенно важно при тотальной тиреоидэктомии с расширенными диссекциями шеи, поскольку риск поражения ПЩЖ, особенно при размещении последних в пределах тимуса, достаточно высок. Кроме того, результаты лабораторных анализов, проведенных в послеоперационный период, подтверждают эффективность автофлюоресценции, что дает возможность провести анализ и предупредить послеоперационную транзиторную гипокальциемию.

Ключевые слова: паращитовидные железы, автофлюоресценция паращитовидных желез, гипокальциемия, ближний инфракрасный свет.

SUMMARY

Parathyroid glands verification using the auto-fluorescence identification tool

**O. A. Tovkai, V. O. Palamarchuk,
P. O. Lishchynskyi, O. V. Mazur**

Ukrainian scientific and practical center of endocrine surgery, transplantation of endocrine organs and tissues of Health Ministry of Ukraine, Kyiv

In the clinical cases, one of the methods of intraoperative verification of the parathyroid glands (PTG) by visualization of the autofluorescence is considered. PTG have a unique ability for near-infrared autofluorescence, using endogenous fluorophores that are not yet fully characterized. Intraoperative imaging of PTG autofluorescence is possible using a camera that provides laser excitation of near-infrared light and visible white LED light. Without the introduction of any contrast agent, the spontaneous fluorescence of PTG to near-infrared light allows accurate identification of unchanged PTG in almost all cases. Angiography using ICG fluorescence is performed to patients after thyroidectomy to visualize the blood supply of

identified PTGs and assess their viability. In clinical cases, patients were described: 2 with diagnosed with papillary thyroid cancer, 1 with a diagnosis of primary hyperparathyroidism. Adenoma of the lower right PTG. In all cases, the specified method of imaging of the thyroid gland was used, first without contrast agent at the stage of PTG extraction, then with the introduction of indocyanine green solution (ICG) at the final stage of the operation. This greatly improved the imaging of unchanged thyroid glands, the assessment of their viability and the prognosis of possible hypocalcemia in the early postoperative period.

This clinical cases suggest that the use of the effect of autofluorescence with intravenous intraoperative

administration of iodine-containing contrast agent ICG, enables a clear visualization of the parathyroid glands and the evaluation of the vascular trophism of the latter. This is especially important in cases of total thyroidectomy with extensive neck dissections, since the risk of damage to the thyroid gland, especially when the latter within the thymus, is quite high. In addition, the laboratory tests performed in the postoperative periods peak in favor of the effect of autofluorescence, since it provides data for analysis and prevention of postoperative transient hypocalcaemia.

Key words: parathyroid glands, autofluorescence of parathyroid glands, hypocalcemia, near-infrared light.

Дата надходження до редакції 09.02.2020 р.