

Применение флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым для прогнозирования развития гипокальциемии после тиреоидэктомии

В.К. Лядов^{1,2}, Д.Р. Пашаева¹, М.В. Неклюдова³

¹Клиническая больница № 1 ЗАО «Группа компаний «Медси»; Россия, 143400 Московская область, Красногорский район, пос. Отрадное, Пятницкое шоссе, 6-й км;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3

Контакты: Владимир Константинович Лядов vlyadov@gmail.com

Введение. Для развития протоколов ускоренного выздоровления при операциях на щитовидной железе большое значение имеет раннее определение рисков развития послеоперационной гипокальциемии. В статье описан клинический опыт применения интраоперационной флуоресценции индоцианина зеленого для решения этой задачи.

Цель исследования — определение возможности прогнозирования ранней послеоперационной гипокальциемии после тиреоидэктомии с помощью интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым.

Материалы и методы. В исследование были включены 35 пациентов со злокачественными и доброкачественными новообразованиями щитовидной железы, которым предстояла тиреоидэктомия. Интраоперационно больным вводился индоцианин зеленый по стандартной методике, после чего проводилось флуоресцентное исследование с использованием аппарата SPY SP2000 (Novadaq Technologies Inc., Канада) с визуальной оценкой васкуляризации паращитовидных желез. Отсутствие флуоресценции приравнивалось к ишемии. Уровень ионизированного кальция в крови оценивался на 4, 8 и 18–24-й часы после операции. Оценивалась достоверность различий его уровня у больных с нормальными и ишемизированными паращитовидными железами.

Результаты. У 26 больных васкуляризация паращитовидных желез признана адекватной, у 9 больных, по данным флуоресцентного исследования, железы были ишемизированы. Выявлено достоверное различие в уровне кальция крови между группами с ишемизированными и нормальными железами к началу 1-х суток после операции (в среднем $1,060 \pm 0,53$ против $1,110 \pm 0,56$, $p < 0,05$).

Заключение. Интраоперационная флуоресцентная ангиография паращитовидных желез позволяет прогнозировать уровень гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде. Необходимы дальнейшие исследования для оценки корреляции с перманентной гипокальциемией.

Ключевые слова: заболевания щитовидной железы, хирургия щитовидной железы, послеоперационная гипокальциемия, гипопаратиреоз, флуоресцентная ангиография, индоцианин зеленый

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-4-24-28

Use of fluorescent angiography with indocyanine green for prediction of hypocalcemia development after thyroidectomy

V.K. Lyadov^{1,2}, D.R. Pashaeva¹, M.V. Nekludova³

¹Clinical Hospital No. 1 of the Medsi Group; 6th km Pyatnitsky Shosse, Otradnoe, Krasnogorsk District, Moscow Region 143400, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1–1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia; 2 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Introduction. The future of thyroid gland fast-track surgery depends largely on early hypocalcemia prediction. We describe our experience of using intraoperative indocyanine green fluorescent angiography (IGFA) of parathyroid glands to assess their function in the early postoperative period.

The study objective is to evaluate the possibility of prediction of early postoperative hypocalcemia after thyroidectomy using intraoperative indocyanine green fluorescent angiography.

Materials and methods. Thirty five (35) patients with benign and malignant thyroid tumors eligible for thyroidectomy were included in the study. Intraoperative IGFA was performed using the SPY SP2000 (Novadaq Technologies Inc., Canada) device and visual assessment of vascularization of the parathyroid glands. The glands without fluorescence were considered ischemic. Ionized calcium test was performed 4, 8, and 18–24 hours after the surgery. Significance of the difference in its levels in patients with normal and ischemic parathyroid glands was evaluated.

Results. In 26 patients, vascularization was considered sufficient, in 9 patients the glands were ischemic per the fluorescent examination. Statistically significant difference of ionized calcium levels were observed between groups with ischemic and normal glands at 18 hours after the surgery (mean 1.060 ± 0.53 in ischemic vs. 1.110 ± 0.56 in normal group, $p < 0.05$).

Conclusion. Intraoperative IGFA of the parathyroid glands can successfully predict early postoperative hypocalcemia. Further studies for accessing correlation with permanent hypocalcemia are required.

Key words: thyroid neoplasms, thyroidectomy, hypocalcemia, hypoparathyroidism, fluorescein angiography, indocyanine green

Введение

Заболевания щитовидной железы занимают одно из лидирующих мест в мире в структуре эндокринологической патологии [1]. Операции на щитовидной железе являются чрезвычайно распространенным хирургическим вмешательством, в связи с чем профилактика и раннее выявление послеоперационных осложнений имеют большое медико-социальное значение. Гипопаратиреоз после тиреоидэктомии встречается часто и значительно ухудшает качество жизни. По данным различных авторов, транзиторная гипокальциемия выявляется в 2,0–33,3 % случаев. Перманентная гипокальциемия, сохраняющаяся более 6 мес после операции, регистрируется у 0,2–4,5 % пациентов [2–5]. Основной причиной гипокальциемии является снижение функции паращитовидных желез в результате интраоперационного удаления или деваскуляризации паращитовидных желез.

В качестве профилактики перманентной послеоперационной гипокальциемии при непреднамеренном удалении паращитовидных желез возможно проведение паратиреоидной аутотрансплантации. Однако оценить степень кровоснабжения паращитовидных желез визуально и прогнозировать развитие гипокальциемии непосредственно во время операции не представляется возможным [6].

В последние годы в различных областях хирургии изучаются возможности флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым для интраоперационной оценки кровотока в различных органах и тканях. Данная методика зарекомендовала себя в сердечно-сосудистой хирургии, где она применяется для оценки проходимости шунтов коронарных артерий [7], в реконструктивной хирургии молочной железы для оценки перфузии кожных лоскутов [8, 9]. В хирургии щитовидной железы продемонстрирована возможность интраоперационной детекции паращитовидных желез и оценки их кровоснабжения с помощью данной методики [10, 11]. Нами проведено пилотное исследование по применению индоцианина зеленого для оценки васкуляризации паращитовидных желез после тиреоидэктомии.

Цель работы — определить возможность прогнозирования ранней послеоперационной гипокальциемии после тиреоидэктомии с помощью интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым.

Материалы и методы

С мая 2016 г. по февраль 2017 г. в отделении хирургической онкологии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России мы применили данную методику для определения функции паращитовидных желез у 35 пациентов, перенесших тотальную тиреоидэктомию. Показаниями к операции послужили цитологически верифицированное злокачественное новообразование, узловой эутиреоидный зоб крупных размеров со смещением и сдавлением органов шеи, медикаментозно некупируемый диффузный токсический зоб. У 18 пациентов выполнена центральная лимфаденэктомия.

Для проведения флуоресцентной ангиографии использовали систему SPY модели SP2000 (Novadaq Technologies Inc., Канада) (рис. 1), в технологии которой применяется лазерный источник сигнала ближнего



Рис. 1. Система SPY для проведения флуоресцентной ангиографии
Fig. 1. SPY system for fluorescent angiography

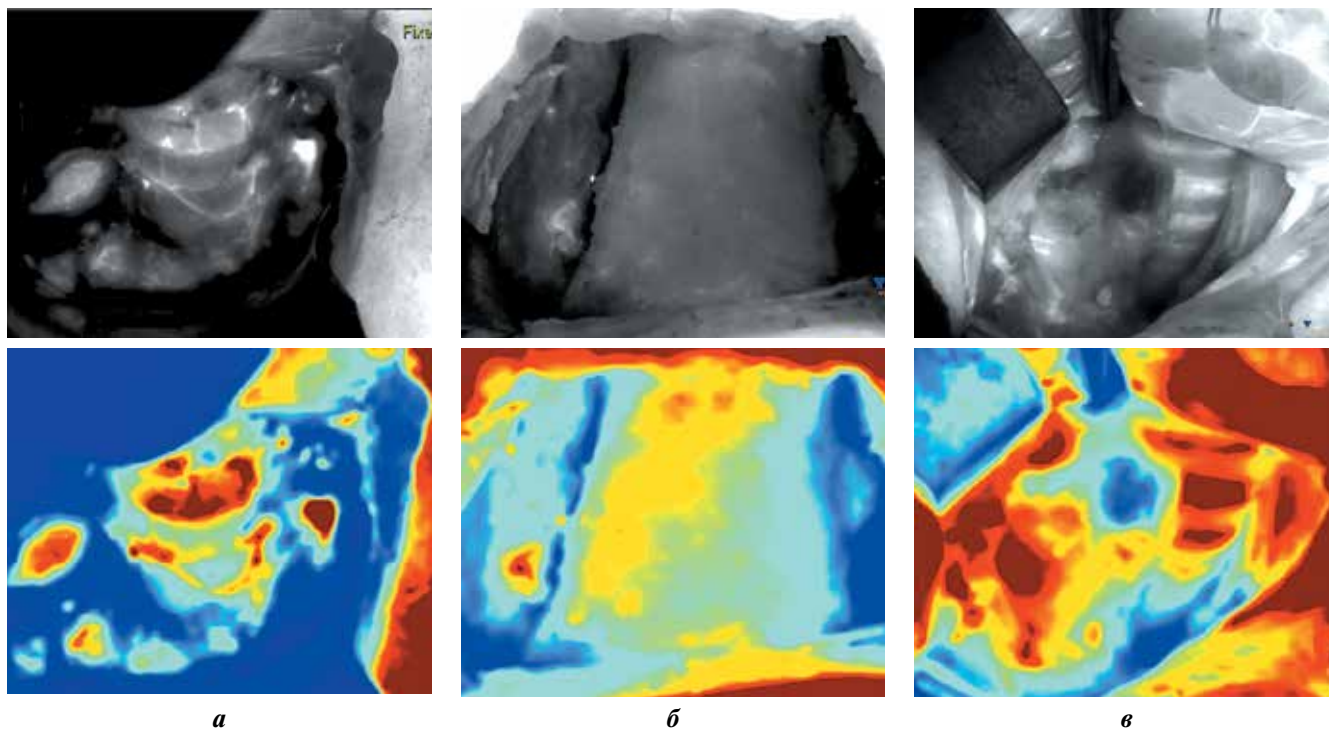


Рис. 2. Интраоперационная картина флуоресцентной ангиографии паращитовидной железы: а — хорошее кровоснабжение (ICG 2), б — частичная васкуляризация (ICG 1), в — отсутствие кровоснабжения (ICG 0)

Fig. 2. Intraoperative fluorescent angiography parathyroid gland: а — sufficient blood supply (ICG 2), б — partial vascularization (ICG 1), в — absent blood supply (ICG 0)

инфракрасного диапазона, вызывающий флуоресценцию нерадиоактивного контраста индоцианина зеленого. Препарат вводят непосредственно перед началом исследования внутривенно.

Перед введением раствора индоцианина необходимо установить лазерный детектор аппарата на фокусном расстоянии 30 см ($\pm 2,5$ см) от изучаемой области. Площадь детекции сигнала достигает $5,0 \times 7,0$ см (соответствует 35 см^2), что позволяет адекватно осмотреть всю зону оперативного вмешательства. Под воздействием лазерного излучения в ближнем инфракрасном диапазоне возникает флуоресцентная реакция индоцианина. Она регистрируется видеокамерой блока визуализации. Полученный при этом видеосигнал обрабатывается, одновременно записывается в память компьютера и выводится на видеомонитор в режиме реального времени.

Порошок индоцианина зеленого (25 мг) растворяли в 20 мл стерильной воды для инъекций, после чего вводили 5 мл раствора внутривенно (концентрация 8,3 мг на 1 исследование). Кровоснабжение паращитовидных желез начинали оценивать через 30 с после окончания введения раствора. Одно исследование продолжалось не более 34 с. Средняя продолжительность флуоресцентной диагностики составила 3–5 мин.

Результаты флуоресцентной ангиографии индоцианином зеленым (Indocyanine Green Angiography,

ICG) оценивали по следующим принципам: хорошая васкуляризация паращитовидной железы (белый цвет изображения на снимке) — ICG 2; частичная васкуляризация железы (серый или гетерогенный характер изображения) — ICG 1; отсутствие кровоснабжения (черный цвет на изображении) — ICG 0 [11] (рис. 2).

Для диагностики послеоперационной гипокальциемии мы определяли уровень ионизированного кальция в сыворотке крови в 1-й раз через 4 ч после операции, во 2-й — через 8 ч и в 3-й — на утро 1-х суток после операции (в интервале от 18-го до 24-го часа от момента операции). При лабораторном снижении уровня ионизированного кальция в крови с 1-х суток проводилась профилактическая терапия препаратами кальция.

Пациенты были разделены на 2 группы — с удовлетворительной васкуляризацией (ICG 1 и 2) и с предполагаемой гипоперфузией (ICG 0) паращитовидных желез. Данные по уровню ионизированного кальция в сыворотке крови в группах на 4, 8 и 24-м часу от момента операции проверены на нормальность в программе SPSS одновыборочным критерием Колмогорова–Смирнова, после чего на основании заключения о нормальности выборок выполнено сравнение их средних по методу Стьюдента для малых связанных выборок с уровнем значимости 0,05.

Контроль послеоперационной гипопаратиреоидной недостаточности, $p > 0,05$

Control of postoperative hypothyroid deficiency, $p > 0.05$

Показатель кровоснабжения Blood supply	Средний уровень ионизированного кальция, ммоль/л Mean ionized calcium level, $\mu\text{mol/l}$		
	через 4 ч after 4 h	через 8 ч after 8 h	через 18–24 ч after 18–24 h
ICG 2 и 1 (без нарушения), $n = 26$ ICG 2 and 1 (no abnormalities), $n = 26$	$1,21 \pm 0,41$	$1,18 \pm 0,43$	$1,11 \pm 0,56$
ICG 0 (с нарушением), $n = 9$ ICG 0 (with abnormality), $n = 9$	$1,17 \pm 0,10$	$1,11 \pm 0,56$	$1,06 \pm 0,53$

Результаты

Среднее значение уровня ионизированного кальция в крови составило 1,21; 1,15 и 1,09 ммоль/л через 4, 8 и 24 ч соответственно. Как можно увидеть по данным статистического анализа (см. таблицу), достоверные различия по группам получены уже через 18–24 ч. Это может свидетельствовать о наличии взаимосвязи между дефицитом перфузии паращитовидных желез по результатам флуоресцентной ангиографии и развитием гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде.

В послеоперационном периоде лабораторные или клинические проявления гипокальциемии потребовали назначения препаратов кальция лишь у 9 пациентов группы без нарушения кровоснабжения паращитовидных желез (ICG 2 и 1, $n = 26$), при выявленном значимом нарушении кровоснабжения паращитовидных желез (ICG 0, $n = 9$) препараты кальция потребовались всем пациентам.

Обсуждение и выводы

На основании данных исследования можно предполагать наличие статистически значимого влияния гипоперфузии паращитовидных желез после тиреоидэктомии на развитие гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде.

Имеющиеся в настоящее время лабораторные способы оценки функции паращитовидных желез (определение уровня кальция и паратиреоидного гормона в крови пациента) не позволяют прогнозировать развитие гипокальциемии непосредственно в момент окончания операции. Между тем возможность в день операции определить группу пациентов, которым в дальнейшем не потребуются препараты кальция, имеет большое прикладное значение. В современной хирургии щитовидной железы все активнее обсуждается возможность быстрого восстановления пациентов, в том числе лечение в рамках стационара 1 дня [5]. Прогнозирование риска возникновения осложнений, с нашей точки зрения, является определяющим для развития этого направления.

Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым помогает прогнозировать

развитие гипопаратиреоза сразу после удаления щитовидной железы. Так, N. Zaidi и соавт. в 2016 г. интраоперационно оценили возможность выявления паращитовидных желез у 27 пациентов. У каждого пациента было визуально определено от 5 до 7 паращитовидных желез, 84 % из них — с помощью флуоресцентной ангиографии, ложноотрицательный показатель составил 6 % [12]. В другом исследовании тех же авторов из 112 паращитовидных желез, определенных невооруженным глазом, только 104 (92,9 %) продемонстрировали хорошее поглощение индоцианина зеленого при первичном гиперпаратиреозе [13].

Интраоперационная флуоресцентная ангиография является достаточно простой и воспроизводимой методикой. Y.J. Suh и соавт. на модели собаки изучали параметры флуоресценции паращитовидных желез. Время до пика интенсивности флуоресценции составило $50,2 \pm 2,0$ с после инъекции индоцианина зеленого. С учетом интенсивности флуоресценции оптимальная доза индоцианина зеленого была рассчитана как 18,75 мкг/кг. Паращитовидные железы потеряли большую часть своей флуоресценции через $106,7 \pm 5,8$ с. Отмечена положительная корреляция интенсивности флуоресценции с индоцианином зеленым при увеличении дозы до 25 мкг/кг [14].

У 3 пациентов, перенесших повторные операции на шее по поводу первичного гиперпаратиреоза, S. Sound и соавт. использовали видеоассистированную методику с применением флуоресцентной ангиографии индоцианином зеленым. Им удалось успешно визуализировать и удалить паращитовидные железы у всех пациентов. Окружающие мягкотканые структуры не флуоресцировали, что и позволяло отличить их от паращитовидных желез [15].

Заключение

Интраоперационная флуоресцентная ангиография с использованием индоцианина зеленого позволяет не только определить расположение, но и прогнозировать функцию паращитовидных желез после тиреоидэктомии. Потенциально данная методика способна повлиять на тактику ведения пациентов, способствуя

снижению числа осложнений и сокращению пребывания пациента в стационаре.

Вместе с тем дизайн исследования не дает возможности оценить связь между показателями флуоресценции и риском развития перманентной гипопаратиреоза. Объем выборки также не позволяет

с уверенностью судить о наличии достоверной корреляционной зависимости между показателями флуоресценции и уровнем кальция в крови. В связи с этим предполагается продолжение таких исследований для разрешения вопроса об указанной взаимосвязи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Кузин М.И., Шкроб О.С., Кузин Н.М. и др. Хирургические болезни: Учебник. Под ред. М.И. Кузина. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002. ISBN 5-225-00920-4. [Kuzin M.I., Shkrob O.S., Kuzin N.M. et al. Surgical diseases: Textbook. Ed. M.I. Kuzin. 3rd Edition, updated and revised. Moscow: Medicine, 2002. (In Russ.)].
2. Слепцов И.В. Операции на щитовидной железе: Пособие для пациентов. М.: Элит, 2015. ISBN 978-5-902406-83-9. [Sleptsov I.V. Thyroid surgeries. Guidelines for patients. Moscow: Elit, 2015. (In Russ.)].
3. Venkat R., Guerrero M.A. Recent advances in the surgical treatment of differentiated thyroid cancer: a comprehensive review. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:425136. DOI: 10.1155/2013/425136. PMID: 23365543.
4. Testini M., Nacchiero M., Miniello S. et al. One-day vs standard thyroidectomy. A perspective study of feasibility. *Minerva Endocrinol* 2002;27(3):225–9. PMID: 12091797.
5. Materazzi G., Dionigi G., Berti P. et al. One-day thyroid surgery: retrospective analysis of safety and patient satisfaction on a consecutive series of 1,571 cases over a three-year period. *Eur Surg Res* 2007;39(3):182–8. DOI: 10.1159/000100904. PMID: 17363846.
6. Almquist M., Hallgrímsson P., Nordenström E., Bergenfelz A. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg* 2014;38(10):2613–20. DOI: 10.1007/s00268-014-2622-z. PMID: 24791907.
7. Desai N.D., Miwa S., Kodama D. et al. A randomized comparison of intraoperative indocyanine green angiography and transit-time flow measurement to detect technical errors in coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:585–94. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.061. PMID: 16935114.
8. Jones G.E. Bostwick's plastic & reconstructive breast surgery. St. Louis, Mo. (USA): Quality Medical Pub., 2010.
9. Komorowska-Timek E., Gurtner G.K. Intraoperation perfusion mapping with laser-assisted ICG imaging can predict and prevent complications in immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2010;125(4):1065–73. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181d17f80. PMID: 2033585.
10. Vidal Fortuny J., Karenovics W., Triponez F., Sadowski S.M. Intra-operative indocyanine green angiography of the parathyroid gland. *World J Surg* 2016;40(10):2378–81. DOI: 10.1007/s00268-016-3493-2.
11. Vidal Fortuny J., Belfontali V., Sadowski S. et al. Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg* 2016;103(5):537–43. DOI: 10.1002/bjs.10101. PMID: 26864909.
12. Zaidi N., Bucak E., Yazici P. et al. The feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for identifying and assessing the perfusion of parathyroid glands during total thyroidectomy. *J Surg Oncol* 2016;113(7):775–8. DOI: 10.1002/jso.24237. PMID: 27041628.
13. Zaidi N., Bucak E., Okoh A. et al. The utility of indocyanine green near infrared fluorescent imaging in the identification of parathyroid glands during surgery for primary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol* 2016;113(7):771–4. DOI: 10.1002/jso.24240. PMID: 27039880.
14. Suh Y.J., Choi J.Y., Chai Y.J. et al. Indocyanine green as a near-infrared fluorescent agent for identifying parathyroid glands during thyroid surgery in dogs. *Surg Endosc* 2015;29(9):2811–7. DOI: 10.1007/s00464-014-3971-2. PMID: 25427416.
15. Sound S., Okoh A., Yigitbas H. et al. Utility of indocyanine green fluorescence imaging for intraoperative localization in reoperative parathyroid surgery. *Surg Innov* 2015; pii:1553350615613450. DOI: 10.1177/1553350615613450. PMID: 26508307.

Статья поступила: 03.08.2017. **Принята в печать:** 18.09.2017.

Article received: 03.08.2017. **Accepted for publication:** 18.09.2017.