

П. С. Ветшев, К. Е. Чилингариди, Л. И. Инполитов, С. С. Харнас, В. Б. Лощенов,
Д. И. Габаидзе, А. Ю. Дуплик

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАЗЕРНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Факультетская хирургическая клиника им. Н. Н. Бурденко (дир. — проф. Н. М. Кузин) ММА
им. И. М. Сеченова

Для рассмотрения эффективности метода интраоперационной лазерной аутофлуоресцентной спектроскопии (ИОЛАС) авторами было обследовано 46 пациентов с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) различной этиологии. Возраст обследованных пациентов колебался от 30 до 65 лет. По морфологическому типу заболеваний ЩЖ обследованные больные распределились следующим образом: доброкачественные узловые образования выявлены у 42 больных, рак ЩЖ — у 4 пациентов, папиллярный рак T1N0M0 — у 2, фолликулярный рак T1N0M0 — у 2. Среди доброкачественных образований у 36 пациентов выявлен многоузловой коллоидный зоб, у 6 больных — аденомы из фолликулярных клеток.

В результате применения ИОЛАС у данной группы больных у 8 (17,4%) из 36 пациентов с многоузловым коллоидным зобом интраоперационно был поставлен диагноз рака ЩЖ, в связи с чем возникла необходимость в расширении предполагаемого объема оперативного вмешательства — субтотальная резекция была расширена до тиреоидэктомии. Во всех наблюдениях данные ИОЛАС были подтверждены результатами срочного, а впоследствии и планового гистологического исследования.

Благодаря примененной методике удалось избежать выполнения повторных операций, обусловленных необходимостью расширения объема в связи с полученными данными планового гистологического исследования, и предотвратить возможные осложнения повторных операций на ЩЖ.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что применение ИОЛАС позволило уточнить характер поражения ЩЖ и его морфологическую форму и на основании этих данных выбрать адекватный объем хирургического вмешательства.

Первый опыт применения метода лазерного флуоресцентного исследования в качестве оптической биопсии представляется весьма перспективным в плане улучшения интраоперационной экспресс-диагностики заболеваний ЩЖ.

For assessing the efficacy of intraoperative laser autofluorescent spectroscopy (IOLAS), 46 patients with thyroid diseases of different etiology are examined. The patients' aged varied from 30 to 65 years. The following morphological types of diseases were observed: benign nodular formations in 42 patients, thyroid cancer in 4, papillary T1N0M0 in 2, and follicular cancer T1N0M0 in 2 cases. Out of benign formations, 36 were multinodular colloid goiter and 6 follicle-cell adenomas. As a result of using IOLAS, thyroid cancer was diagnosed during surgery in 8 (17.4%) out of 36 patients with multinodular colloid goiter; this diagnosis necessitated more extensive intervention than was planned: subtotal resection had to be extended to thyroidectomy. In all the cases IOLAS data were confirmed by urgent and later planned histological analyses. Due to this method, no reoperations were needed, which previously had to be performed because of the data of planned histological analysis, and therefore, the probable complications of reoperations were prevented. Our data indicate that IOLAS more accurately identifies the type and morphology of thyroid involvement and helps choose adequate volume of intervention. The first experience with laser fluorescent study as optic biopsy holds good promise as regards improvement of intraoperative rapid diagnosis of thyroid diseases.

В последние годы в инфраструктуре эндокринных заболеваний неуклонно прогрессируют болезни щитовидной железы (ЩЖ), обуславливая повышенный интерес к этой проблеме врачей различных специальностей.

Несмотря на обилие диагностических методов (ультразвуковое исследование — УЗИ, цветное доплеровское картирование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, радионуклидная сцинтиграфия, инфракрасная термография, лимфография и др.), до конца не решена проблема своевременной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований ЩЖ, продолжают активные дискуссии, касающиеся объема оперативного вмешательства при их различных морфологических вариантах [1, 7—9, 11—15]. Сохраняет свою актуальность проблема своевременной диагностики злокачественных опухолей ЩЖ, все еще существует различная трактовка тактики лечения аутоиммунного тиреоидита. К этому следует добавить отсутствие дифференцированного подхода к лечению узлового коллоидного зоба и аденом из фолликулярных клеток, которые в широкой клиниче-

ской практике часто объединяют термином "узловой эутиреоидный зоб", что и является показанием к оперативному лечению. Вместе с тем именно под "маской" так называемого "узлового эутиреоидного зоба" протекают, как известно, и злокачественные новообразования ЩЖ. При этом нередко объем выполненного оперативного вмешательства оказывается неадекватным (завышенным или заниженным) в связи с неполноценной предоперационной диагностикой либо неправильной трактовкой ее результатов [1—6].

На современном этапе развития эндокринной хирургии для успешного лечения узловых образований ЩЖ в первую очередь необходимо иметь адекватную информацию об их морфологической структуре. В связи с этим особую значимость приобретает совпадение дооперационного, интраоперационного и окончательного клинического диагноза, основанного на результатах планового гистологического исследования. Именно в этой цепи клинических событий, как показывает практика, и возникает наибольшее число ошибок, приводящих к неадекватному объему оперативного

го вмешательства, более частым рецидивам и необходимости повторных операций [3, 7—9, 15].

Не будет преувеличением сказать, что пути улучшения результатов лечения этой категории больных во многом связаны с оптимизацией интраоперационного этапа диагностики, с доведением его точности до уровня планового гистологического исследования, так как именно на этапе интраоперационной ревизии принимаются наиболее ответственные решения, при этом чрезвычайно важно, чтобы они были адекватными и окончательными. Вместе с тем арсенал применяемых на практике методов (пальпация, осмотр и даже срочное цитологическое и гистологическое исследование) пока не в полной мере удовлетворяет хирургов. Необходимы новые быстровыполняемые и достаточно точные диагностические процедуры. Однако в последние годы в литературе эта проблема освещается явно недостаточно, а в практическом ее решении, как правило, преобладают трафаретные подходы [4, 7, 11 и др.].

Традиционно объем операции на ЩЖ устанавливается на основании данных тонкоигольной аспирационной биопсии и срочного гистологического исследования. Однако указанные методы имеют известные ограничения при дифференциальной диагностике между злокачественными и доброкачественными изменениями. Достаточно широко обсуждаемой проблемой являются технические погрешности при заборе материала в случаях, когда имеется очаг малигнизации небольших размеров (малый рак, микрофокус рака), расположенный позади крупного доброкачественного узла, или при локализации его частично в кистозном узле и др. По имеющимся сведениям, неопределенные результаты тонкоигольной аспирационной биопсии и срочного гистологического исследования чаще всего наблюдаются при фолликулярных и Хертль-клеточных опухолях. Диагноз, как правило, основывается на выявлении инвазии капсулы или сосудов. В данном случае тонкоигольная аспирационная биопсия оказывается неинформативной. Для выявления инвазии требуется исследование всей капсулы. В частности, при срочном гистологическом исследовании вероятность выявления инвазии капсулы повышается с увеличением количества срезов гистологического материала. Эта процедура занимает достаточно много времени и поэтому малопривлекательна для хирургов. Более того, ориентация по свежемороженом тканевым препаратам достаточно трудна, а артефакты, связанные с быстрой заморозкой гистологического материала, снижают качество срочного гистологического исследования. Даже при окончательном гистологическом исследовании может потребоваться большое количество срезов для выявления инвазии капсулы и сосудов.

В случаях же папиллярной карциномы, когда типичные папиллярные структуры слабо выражены, при тонкоигольной аспирационной биопсии и срочном гистологическом исследовании возможны ложноотрицательные результаты. Фолликулярный вариант папиллярной карциномы ЩЖ в ряде случаев также выявляется с трудом в связи с тем, что характерные для него изменения в ядрах клеток можно выявить лишь при плановом гистологическом исследовании.

Одними из наиболее перспективных в этом плане являются методики, основанные на применении аутофлуоресцентной спектроскопии, применяемой в настоящее время в качестве так называемой "оптической биопсии" [10]. Вместе с тем в доступной литературе мы не встретили сообщений о применении лазерной спектроскопии в хирургии ЩЖ с целью интраоперационной верификации диагноза.

Суть метода заключается в регистрации фотонов, испускаемых атомами при переходе из электронно-возбужденного в основное состояние. Возбуждение атомов, как правило, происходит при поглощении ими квантов лазерного излучения и протекает в течение промежутка времени, равного примерно 0,1 с. Затем происходит переход атомов в основное состояние, при этом в течение 0,1 с испускаются кванты светового излучения. Данный процесс и получил название флуоресценции.

Различают аутофлуоресценцию, т. е. способность к флуоресценции веществ, входящих в состав тканей (витамины, сложные белки), и вторичную флуоресценцию, суть которой заключается во взаимодействии с компонентами клеток особых веществ (люминофоров), способных к более интенсивной флуоресценции, чем аутофлуоресценции тканей. Способностью к аутофлуоресценции обладают в основном следующие виды биологических молекул.

1. НАДН, НАДФН (аутофлуоресценция в диапазоне 400—500 нм), флавиносодержащие молекулы (аутофлуоресценция в диапазоне 500—600 нм). Эти вещества участвуют во многих важных внутриклеточных процессах, таких как гликолиз, цикл Кребса, тканевое дыхание, в связи с чем изменения метаболизма клетки можно выявить при флуоресцентном анализе.

2. Эндогенные порфирины (аутофлуоресценция в диапазоне 600—750 нм). Эндогенные порфирины в основном входят в состав цитохромов клеточных митохондрий. Кроме того, к порфиринам относятся такие вещества, как пероксидаза, каталаза, гемоглобин, миоглобин. Клетки злокачественных новообразований содержат в несколько раз больше эндогенных порфиринов по сравнению со здоровыми тканями, соответственно интенсивность аутофлуоресценции в диапазоне 600—750 нм значительно возрастает. При этом для опухоли характерно наличие двух пиков флуоресценции — в районе 630 и 690 нм, что не наблюдается на неповрежденных участках [5, 12, 13].

Нельзя не отметить ряд несомненных преимуществ метода аутофлуоресцентной диагностики. Во-первых, длина волны применяемых при этом источников лазерного излучения укладывается в диапазон от 600 до 1200 нм. Это позволяет достичь наиболее глубокого проникновения излучения в ткани и диагностировать опухоли с незначительной площадью поражения. Во-вторых, указанная методика не требует предварительного введения пациенту специальных диагностических препаратов, позволяя тем самым избежать токсических эффектов и аллергических реакций.

Материалы и методы

Обследовано 46 пациентов с заболеваниями ЩЖ различной этиологии. Возраст обследованных колебался от 30 до 65 лет (средний возраст $46 \pm 3,8$ года). По морфологическому типу заболеваний ЩЖ обследованных распределили следующим образом: доброкачественные узловые образования выявлены у 42 (91%) больных, рак ЩЖ — у 4 (8,5%), папиллярный рак — у 2, фолликулярная аденокарцинома — у 2. Среди доброкачественных образований у 36 (79%) пациентов выявлен узловой коллоидный зоб, у 6 (12,5%) — аденомы из фолликулярных клеток.

Все пациенты были оперированы. Для уточнения характера поражения ЩЖ и выбора адекватного объема оперативного вмешательства интраоперационно проводили лазерную аутофлуоресцентную спектроскопию (ИОЛАС). Воздействию лазерного облучения подвергали точки в зоне видимого поражения, а также нормальную (визуально) ткань на разном удалении от пораженных участков. Регистрировали спектр флуоресценции из каждой точки. Оценивали соотношение интенсивности флуоресценции и так называемой лазерной линии (интенсивность излучения, диффузно отраженного от тканей). Для получения более надежных результатов проводили несколько измерений каждой из точек. Использовали портативные приборы: гибкий многоканальный оптический катетер диаметром 1,5 мм и многоканальный лазерный спектральный анализатор "Lesas-5" производства фирмы "Biospek" (Россия), при этом возбуждение флуоресценции осуществляли портативным гелий-неоновым лазером с длиной волны 632,8 нм. Время исследования не превышало 1,5–2 мин. ИОЛАС осуществляли путем непосредственного контакта оптического катетера с пораженными участками и с неизменной тканью ЩЖ, что определяли на основании результатов комплексного предоперационного исследования, включающего тонкоигольную аспирационную биопсию с ультразвуковым наведением, а также данных интраоперационной визуальной и пальпаторной ревизии и интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ). Результаты ИОЛАС сопоставляли с данными срочного и планового гистологического исследования, а также с результатами предоперационной тонкоигольной биопсии.

Результаты и их обсуждение

Анализ нормализованных спектров флуоресценции, измеренных в пораженной и нормальной ткани, показывает, что интенсивность максимума флуоресценции в измененной ткани в 2–3 раза превосходит таковую в интактной ткани.

При анализе кальцинированных участков пораженной ткани ЩЖ с помощью флуоресцентной диагностики прослеживается такая же тенденция. По нашим предварительным результатам выявлено, что интенсивность максимума флуоресценции при узловом коллоидном зобе приблизительно в 1,7–2 раза выше, чем в норме (рис. 1, 2). Наиболее любопытные результаты получены при сравнении спектров флуоресценции узлового коллоидного зоба и рака ЩЖ. При злокачественных поражениях ЩЖ наблюдается изменение не

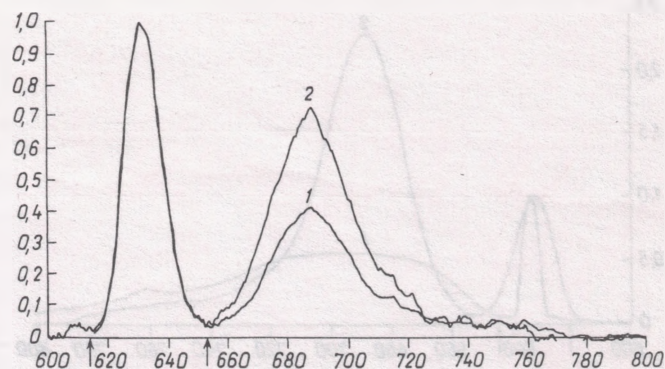


Рис. 1. Спектрограмма больной С., 39 лет. Диагноз: многоузловой эутиреоидный коллоидный зоб.

1 — нормальная ткань ЩЖ; 2 — узловой коллоидный зоб. Здесь и на рис. 2–4: по осям ординат — интенсивность флуоресценции (в отн. ед.); по осям абсцисс — длина волны (в нм).

только интенсивности флуоресценции, но и самой формы спектра. Спектр флуоресценции при узловом коллоидном зобе, как правило, уплощен, не имеет выраженного максимума, пиковые значения флуоресценции при этом в 5 раз ниже, чем при раке ЩЖ ($p < 0,001$) (рис. 3, 4). Вместе с тем соотношение пиков возбуждения флуоресценции и пиков флуоресценции свидетельствует о резких различиях светорассеивающих свойств тканей доброкачественных и злокачественных образований.

В зависимости от интраоперационных находок (наличие дополнительных узлов, не обнаруженных при дооперационном УЗИ, появление на спектрограммах признаков, не характерных для доброкачественных образований ЩЖ либо подозрительных в отношении рака ЩЖ) уточняли окончательный объем оперативного вмешательства.

В 17,4% наблюдений, учитывая результаты ИОЛАС, пришлось расширить объем оперативного вмешательства в связи с тем, что зарегистрированные спектрограммы оказались характерными для злокачественных новообразований. У 2 больных с дооперационным диагнозом "многоузловой коллоидный зоб" интраоперационно выявлены дополнительные образования диаметром до 0,9 см, а спектрограммы наиболее измененных участков не соответствовали таковым при доброкачественных узловых поражениях. Учитывая вышесказанное, пациенткам вместо предполагаемой субто-

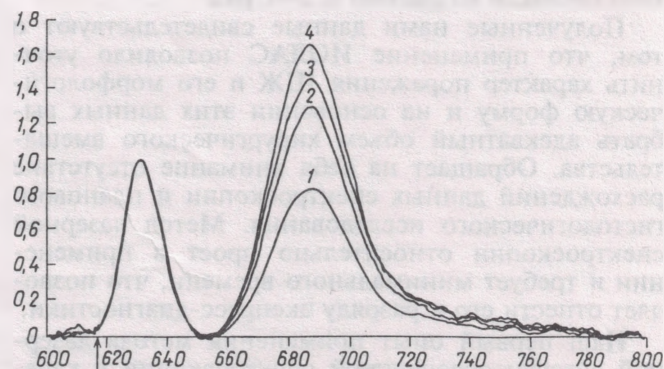


Рис. 2. Спектрограмма больной И., 61 года. Диагноз: многоузловой коллоидный зоб.

1 — нормальная ткань ЩЖ; 2, 3, 4 — коллоидные узлы.

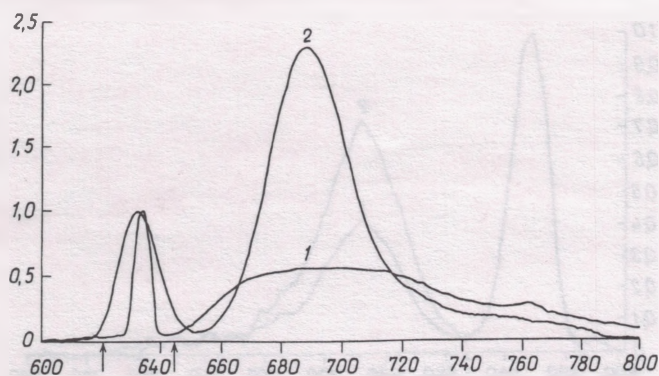


Рис. 3. Спектрограмма больной П., 48 лет. Диагноз: папиллярный рак ЩЖ на фоне многоузлового коллоидного зоба.

1 — коллоидный узел; 2 — микрофокус папиллярного рака.

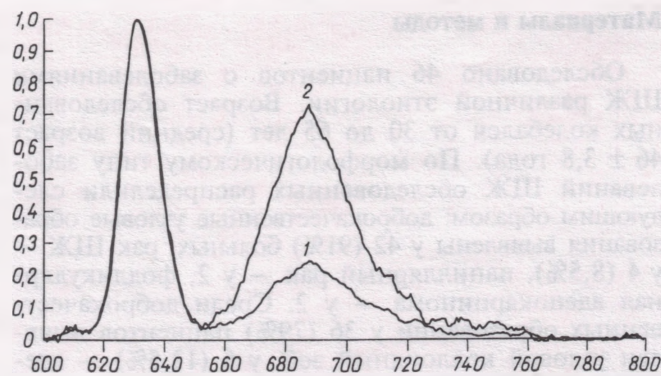


Рис. 4. Спектрограмма больной К., 52 лет. Диагноз: многоузловой коллоидный зоб. Фолликулярная аденокарцинома левой доли ЩЖ.

1 — коллоидный узел; 2 — фолликулярная аденокарцинома.

тальной резекции ЩЖ, исходя из онкологических критериев, произвели тиреоидэктомию. При срочном гистологическом исследовании в одном случае получена картина многоузлового микромакрофолликулярного зоба с микрофокусом раннего папиллярного рака, в другом — фолликулярная аденокарцинома на фоне многоузлового микромакрофолликулярного зоба. На основании полученных при интраоперационном исследовании спектрограмм объем хирургического вмешательства был расширен еще у 6 больных с заболеваниями ЩЖ различной этиологии.

Таким образом, в 8 (17,4%) из 46 наблюдений на основании данных ИОЛАС, подтвержденных результатами срочного, а впоследствии и планового гистологического исследования, возникла необходимость в изменении запланированного объема операции. В 7 случаях вместо субтотальной резекции ЩЖ выполнена тиреоидэктомия, в 1 случае левосторонняя гемитиреоидэктомия расширена до тиреоидэктомии.

Благодаря примененной методике (комбинация широко используемого нами ИОУЗИ с ИОЛАС) удалось избежать выполнения повторных операций, обусловленных необходимостью расширения объема в связи с полученными данными планового гистологического исследования, и предотвратить такие весьма вероятные осложнения операции на ЩЖ, как повреждение возвратных гортанных нервов, трахеи, крупных сосудов шеи, удаление околощитовидных желез, частота которых при выполнении повторных хирургических вмешательств возрастает в 5—7 раз.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что применение ИОЛАС позволило уточнить характер поражения ЩЖ и его морфологическую форму и на основании этих данных выбрать адекватный объем хирургического вмешательства. Обращает на себя внимание отсутствие расхождений данных спектроскопии и планового гистологического исследования. Метод лазерной спектроскопии относительно прост в применении и требует минимального времени, что позволяет отнести его к разряду экспресс-диагностики.

Наш первый опыт применения метода лазерной аутофлуоресцентной спектроскопии в качестве оптической биопсии представляется весьма перспективным в плане улучшения интраоперационной экспресс-диагностики заболеваний ЩЖ.

Дальнейшее накопление клинического материала позволит более аргументированно высказаться о возможностях и месте лазерной спектроскопии в диагностике и лечении различных заболеваний ЩЖ.

Выводы

1. ИОЛАС является весьма перспективным методом интраоперационной экспресс-диагностики заболеваний ЩЖ.

2. Применение ИОЛАС позволяет уточнить характер морфологического поражения ЩЖ и на основании этих данных выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства.

3. При интерпретации данных ИОЛАС для постановки правильного интраоперационного диагноза необходимо учитывать результаты комплексного предоперационного исследования, включающего тонкоигольную аспирационную биопсию под контролем ультразвука.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П. С., Кузнецов Н. С., Чилингарики К. Е. и др. // Пробл. эндокринол. — 1998. — № 2. — С. 4.
2. Дедов И. И., Герасимов Г. А., Гончаров Г. Ф. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы. — М., 1994.
3. Заболевания щитовидной железы / Ветшев П. С. и др. — М., 1996.
4. Калинин А. П., Левит И. Д., Рафибеков Д. С. // Хирургия. — 1993. — № 12. — С. 3—8.
5. Кузин М. И., Кузин Н. М., Шкроб О. С. и др. // Хирургия. — 1995. — № 5. — С. 35—37.
6. Семиков В. И. Прогностический индекс и выбор объема оперативного вмешательства у больных дифференцированным раком щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995.
7. Belanger R., Matte R., Garipey G. // Ann. Endocrinol. — 1995. — Vol. 56, N 2. — P. 107—110.
8. Gal I., Solymosi T., Lukacs Gy. // World Congress of Surgery, 36-th: Abstracts. — Lisbon, 1995. — P. 197; N 788.
9. Hurley D. L., Gharib H. // Geriatrics. — 1995. — Vol. 50, N 6. — P. 24—26; 29—31.
10. Lassaletta Atienza L., Melchor Diaz M. A., Gavilanes Plasencia J. et al. // Acta otorinolaringol. esp. — 1997. — Vol. 48, N 3. — P. 220—224.
11. Rodriguez J. V., Parilla P., Sjla J. et al. // Brit. J. Surg. — 1994. — Vol. 81. — P. 1151—1154.
12. Sloan D. A., Schwartz R. W., McGrath P. C., Kenady D. E. // Curr. Opin. Oncol. — 1995. — Vol. 7, N 1. — P. 47—55.
13. Torshina N. L., Kusin N. M., Posypanova A. M. et al. // Joint Meeting of the European Laser Association and the Biomedical Optics Society: Abstracts. — Vienna, 1996.
14. Van-Hee R., Ysebaert D., Roeyen G. et al. // Acta chir. belg. — 1995. — Vol. 95, N 2. — P. 67—71.
15. Yamashita H., Noguchi S., Watanabe S. et al. // Surg. Today. — 1997. — Vol. 27, N 6. — P. 495—499.

Поступила 28.05.98