



(51) МПК
A61B 17/00 (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01)
A61P 5/18 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2009107618/14, 04.03.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 04.03.2009

(45) Опубликовано: 20.07.2010 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2004123057 А, 27.01.2006. WO 03071953 А1, 04.09.2003. РИЕДЛ К. Эффективность применения фотофлуоресценции, индуцированной 5-аминолевулиновой кислотой (АЛА), во время трансуретральной резекции неинвазивных опухолей мочевого пузыря. Учен. зап. - С.-Петербург. гос. мед. ун-та им. И.П.Павлова, 2001, т.8, №3, с.114-119. PROSST R.L. et al. (см. прод.)

Адрес для переписки:

190068, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 154, ФГУ "Северо-Западный окружной медицинский центр Минздравсоцразвития"

(72) Автор(ы):

Слепцов Илья Валерьевич (RU),
 Бубнов Александр Николаевич (RU),
 Черников Роман Анатольевич (RU),
 Семенов Арсений Андреевич (RU),
 Чинчук Игорь Константинович (RU),
 Макарьин Виктор Алексеевич (RU),
 Успенская Анна Алексеевна (RU),
 Карелина Юлия Валерьевна (RU),
 Тимофеева Наталья Игоревна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное учреждение "Северо-Западный окружной медицинский центр Минздравсоцразвития" (RU)

(54) СПОСОБ РЕЗЕКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИЕЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для резекции щитовидной железы с интраоперационной фотодинамической визуализацией околощитовидных желез. Для этого двукратно перорально вводят раствор 5-аминолевулиновой кислоты в дозе 20 мг/кг за 180±15 мин до начала операции и в дозе 10 мг/кг за 60±10 мин до начала операции. Операцию проводят при облучении ткани

поляризованным синим светом с использованием эндоскопа с системой фильтров для регистрации флуоресценции. Способ позволяет более быстро и эффективно удалить ткань щитовидной железы с сохранением функции околощитовидных желез и гортанных нервов при отсутствии осложнений, снизить травматичность операции за счет фотодинамической визуализации. 1 табл.

(56) (продолжение):

Fluorescence-guided minimally invasive parathyroidectomy: a novel detection technique for parathyroid glands. Surg. Endosc, 2006, v.20, №9, p.1488-1492.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61B 17/00 (2006.01)*A61N 5/067* (2006.01)*A61K 31/195* (2006.01)*A61P 5/14* (2006.01)*A61P 5/18* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2009107618/14, 04.03.2009**(24) Effective date for property rights:
04.03.2009(45) Date of publication: **20.07.2010 Bull. 20**

Mail address:

**190068, Sankt-Peterburg, nab. reki Fontanki, 154,
FGU "Severo-Zapadnyj okružnoj meditsinskij
tsentr Minzdravsotsrazvitija"**

(72) Inventor(s):

**Sleptsov Il'ja Valer'evich (RU),
Bubnov Aleksandr Nikolaevich (RU),
Chernikov Roman Anatol'evich (RU),
Semenov Arsenij Andreevich (RU),
Chinchuk Igor' Konstantinovich (RU),
Makar'in Viktor Alekseevich (RU),
Uspenskaja Anna Alekseevna (RU),
Karelina Julija Valer'evna (RU),
Timofeeva Natal'ja Igorevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe uchrezhdenie
"Severo-Zapadnyj okružnoj meditsinskij tsentr
Minzdravsotsrazvitija" (RU)**

(54) METHOD OF THYROID GLAND RESECTION ASSISTED BY INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC VISUALISATION OF PARATHYROID GLANDS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and can be used for thyroid gland resection assisted by intraoperative photodynamic visualisation of parathyroid glands. That is ensured by double oral introduction of 5-aminolevulinic acid in dosage 20 mg/kg 180±15 min prior to the beginning of operation and in dosage 10 mg/kg 60±10 min prior to the beginning of operation. Herewith, the tissue

is exposed to polarised blue light with using an endoscope provided with a filter system for fluorescence registration.

EFFECT: method allows more quickly and effectively removing thyroid gland tissue with preserving functions of parathyroid glands and laryngeal nerves without complications, reducing operative injures due to photodynamic visualisation.

1 tbl, 1 ex

Изобретение относится к области медицины, в частности к методам интраоперационной диагностики и оперативного лечения заболеваний щитовидной железы.

5 В настоящее время при операциях на щитовидной железе одним из наиболее важных этапов вмешательства является поиск и сохранение околощитовидных желез (ОЩЖ). Нарушение кровоснабжения или удаление этих желез приводит к развитию хронической недостаточности паратгормона и, как следствие, хроническому снижению уровня ионизированного кальция крови, что проявляется парестезиями, судорогами, снижением физической работоспособности и качества жизни пациента.

10 Для визуализации ОЩЖ в настоящее время используется несколько методик. Так, известна методика интраоперационного гамма-сканирования с радиофармпрепаратом технетрилом (Norman J. Minimally Invasive Radioguided Parathyroidectomy: An Endocrine Surgeon's Perspective // J. Nucl. Med. 1998. V.39. P.15-24). В рамках этой методики в 15 предоперационном периоде пациенту вводится внутривенно технетрил, а во время операции хирург локализует ОЩЖ путем сканирования портативным стерильным гамма-датчиком.

20 Данная методика позволяет визуализировать ОЩЖ в 29% случаев при первичных операциях и в 56% случаев при повторных вмешательствах, однако подобное сканирование требует дорогостоящего оборудования и сопровождается значительной лучевой нагрузкой на сотрудников операционной бригады, что ограничивает возможности широкого применения методики.

25 Известна методика визуализации ОЩЖ с использованием внутривенной инфузии раствора метиленового синего в предоперационном периоде с развитием синего окрашивания ОЩЖ (Klopper P., Moe R.E. Demonstration of parathyroids during surgery in dog with preliminary reports of results in some clinical cases // Surgery. 1966. V.59. P.1101). Однако эта методика не получила широкого распространения в связи с 30 ненадежностью выявления окрашивания ОЩЖ - только 46% неизмененных ОЩЖ накапливают краситель [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], а также в связи с возможностью развития острых неврологических нарушений после операции [Bradley K.W., Cameron A.J.D., Rhea Liang et al. Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and literature review // Canadian J. Anest. 2008. V.55. P.36-41. Sweet G., Standiford S. Methylene-blue - associated encephalopathy // J. Am. Coll. Surg. 2007. V.204. N 3. P.454-458].

35 5-аминолевулиновая кислота (5-АЛК) является первым метаболитом цикла образования гема, предшественником протопорфирина IX в организме человека. Она образуется в организме человека из глицина и сукцинилкоэнзима А при воздействии фермента 5-АЛК-синтетазы (реакция Шемина). При этом колебания активности 5-АЛК-синтетазы незначительны. В экспериментальных исследованиях было отмечено также усиленное накопление протопорфирина IX в ОЩЖ при оральном введении 5-АЛК лабораторным животным (Gahlen J., Winkler S., Flechtenmacher C. et al. 45 Intraoperative fluorescence visualization of parathyroid gland in rats // Endocrin. 2001. V.142. N 11. P.5031-5034). При этом было отмечено существенное накопление протопорфирина IX в опухолевых тканях.

50 Наиболее близким по технической сущности к заявляемому изобретению является способ интраоперационной визуализации аденоматозно измененных ОЩЖ путем перорального применения 5-аминолевулиновой кислоты в дозе 30 мг/кг массы тела пациента за 4 часа до начала операции с регистрацией флюоресценции ОЩЖ во время

операции (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). Данная методика заключается в однократном пероральном приеме 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) с облучением зоны операции поляризованным синим светом и регистрацией розового излучения, исходящего от аденоматозно измененной ткани ОЩЖ. В статье описана методика визуализации, примененная у одного пациента с успешной визуализацией аденомы ОЩЖ.

При введении в организм химически чистой 5-АЛК в организме происходит избыточная выработка протопорфирина IX. При облучении тканей источником поляризованного света выявляется розовое свечение тех участков, где произошло накопление протопорфирина IX. В частности, ткань аденомы ОЩЖ интенсивно накапливает 5-АЛК, в связи с чем при интраоперационном исследовании выявляется интенсивное свечение аденомы.

Однако применение методики, описанной выше, в клинической практике (методика применена в ФГУ СЗОМЦ Росздрава в 2008 году у 20 пациентов) свидетельствует о том, что нормальные ОЩЖ не выявляются при данном исследовании в 35% случаев. Возможно это связано с тем, что метаболизм в нормальной ткани щитовидной железы происходит менее активно, чем в тканях аденомы, поэтому первоначальное накопление 5-АЛК происходит в нормальной ткани менее интенсивно, и через 4 часа феномен флюоресценции не может быть зарегистрирован.

Отсутствие флюоресценции нормальных ОЩЖ в 35% случаев приводит к повышенным затратам времени на проведение оперативного вмешательства. Так, средняя длительность операции по описанной выше методике, по данным нашей клиники, составила 64 минуты.

Технической задачей, на решение которой направлено данное изобретение, является снижение травматичности операций на щитовидной железе и сокращение времени операции.

Технический результат достигается тем, что в предоперационном периоде пациент получает перорально данную дозу 5-аминолевулиновой кислоты двукратно - за 3 часа до начала операции в дозе 20 мг/кг (180±15 мин), затем - за 1 час до операции в дозе 10 мг/кг (60±10 мин). При более раннем и более позднем введении 5-АЛК фотодинамическая визуализация затрудняется в связи с тем, что протопорфирин IX либо выводится из организма, либо не успевает образоваться.

Наиболее важным результатом изобретения является возможность интраоперационного выявления ОЩЖ и различения ткани ОЩЖ от окружающей жировой клетчатки и лимфоузлов. Применение подобного метода может позволить улучшить результаты оперативного лечения пациентов с заболеваниями щитовидной железы за счет сокращения травматичности оперативного вмешательства и одновременного снижения уровня послеоперационных осложнений, а также снизить вероятность нарушения функции ОЩЖ за счет их фотодинамической визуализации с использованием 5-АЛК.

Использование заявляемого способа двукратного введения 5-АЛК позволяет визуализировать все ОЩЖ у подавляющего большинства пациентов, т.к. по сравнению с прототипом позволяет более длительно поддерживать необходимую высокую концентрацию 5-АЛК в крови пациента, повышает его накопление в тканях нормальных ОЩЖ и позволяет выявить флюоресценцию ОЩЖ в большем числе случаев.

Операция реализуется следующим образом. В полость шеи вводится эндоскоп

диаметром 5 мм с косой оптикой (30 градусов), совмещенный с системой для подачи поляризованного синего света и системой фильтров для регистрации флюоресценции. Производится фотодинамическая визуализация околощитовидных желез путем регистрации их свечения под воздействием поляризованного синего света. После визуализации ОЩЖ производится полное удаление ткани щитовидной железы с сохранением всех выявленных ОЩЖ. Операционная рана ушивается послойно наглухо.

Практическая применимость изобретения иллюстрируется следующим примером.

Пример 1. Видеоассистированная гемитиреоидэктомия с интраоперационной фотодинамической визуализацией ОЩЖ с использованием 5-АЛК была проведена 9 пациентам с узловыми образованиями щитовидной железы. Среди пациентов преобладали женщины (8 пациентов), возраст больных варьировал от 45 до 78 лет.

За 3 часа до исследования пациенты получали перорально 5-АЛК в виде порошка, растворенного в 30 мл воды (20 мг/кг). За 1 час до исследования пациенты получали вторую дозу 5-АЛК перорально (10 мг/кг).

Оперативное вмешательство проводилось в условиях затемненной операционной. Проводилась видеоассистированная гемитиреоидэктомия с эндоскопической ревизией верхнего гортанного и возвратного гортанных нервов. Длина кожного разреза составляла 2 см. 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, оценивался цвет свечения и его интенсивность. При визуализации ОЩЖ подсчитывалось их количество, оценивался размер каждой железы.

Среднее время операции составило 42 минуты, что на 34% меньше времени операции при использовании методики, описанной в качестве аналога изобретения.

В пред- и послеоперационном периоде регистрировались основные клинические показатели, проводился мониторинг уровня паратгормона и ионизированного кальция до операции, через 24, 48 ч, 1 месяц после операции (анализатор Liaison, производства DiaSorin, Италия, референсные пределы 1,48-7,63 пмоль/л).

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

Интраоперационно удалось визуализировать ОЩЖ у 9 из 9 пациентов (100%). Во всех указанных случаях регистрировалось розово-оранжевое свечение околощитовидных желез в лучах синего света (рис.1). При этом цвет остальных органов (ткань нормальной щитовидной железы, пищевод, трахея, жировая клетчатка, паратрахеальные и претрахеальные лимфоузлы) в лучах синего света был темно-синим или черным. Зарегистрировано интенсивное свечение узловых образований щитовидной железы, причем цвет свечения был также розово-оранжевым. Количество выявленных ОЩЖ приведено в таблице 1.

Таблица 1		
Количество выявленных околощитовидных желез		
Оперативное вмешательство	Количество пациентов	Количество ОЩЖ
Видеоассистированная гемитиреоидэктомия	7	2
Видеоассистированная гемитиреоидэктомия	2	2
Видеоассистированная гемитиреоидэктомия	9	17

Побочных эффектов от приема 5-АЛК не было отмечено. Случаев возникновения аллергических реакций и фототоксических дерматитов не было выявлено.

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

10 Уровень паратгормона у пациентов с заболеваниями щитовидной железы незначительно снижался в первые дни после операции и самостоятельно восстанавливался к концу 1 месяца послеоперационного периода. Активность печеночных трансаминаз крови в послеоперационном периоде сохранялась на нормальном уровне. Пациенты выписывались для амбулаторного лечения через 48 часов после вмешательства. При контрольном обследовании через 1 месяц после

15 операции у всех пациентов уровень ионизированного кальция находился в пределах нормы, уровень удовлетворенности косметическим результатом операции (визуально-аналоговая шкала) составил 94%.

20 Таким образом, применение предлагаемого способа позволило провести на 34% более быстрое и более эффективное удаление ткани щитовидной железы с сохранением функции ОЩЖ и гортанных нервов у всех пациентов из исследованной группы при отсутствии осложнений.

Формула изобретения

25 Способ резекции щитовидной железы с фотодинамической визуализацией околотщитовидных желез, включающий пероральное введение раствора 5-аминолевулиновой кислоты в предоперационном периоде и проведение операции при облучении ткани поляризованным синим светом с использованием эндоскопа с

30 системой фильтров для регистрации флюоресценции, отличающийся тем, что раствор 5-аминолевулиновой кислоты в предоперационном периоде вводят двукратно в дозе 20 мг/кг за 180 ± 15 мин и в дозе 10 мг/кг за 60 ± 10 мин до начала операции.

35

40

45

50