

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Лукиянов Сергей Анатольевич

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ И  
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ

14.01.17 (хирургия)

Диссертация

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Сергийко Сергей Владимирович

Челябинск 2017

## СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АФПГ - амплитуда пульсации периферических сосудов

ГБ – гипертоническая болезнь

ГНОН – гормонально-неактивная опухоль надпочечника

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИДК – индекс доставки кислорода

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

иОПСС - индекс общего периферического сопротивления

КДИ - конечный диастолический индекс

КДО - конечный диастолический объем левого желудочка

КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка

КСРЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка

КТ – компьютерная томография

МД – мини-доступ

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЭН – множественная эндокринная неоплазия

ПКА - просвет корня аорты

РАС - раскрытие аортальных створок

РЛП - размер левого предсердия

РППЖ - размер полости правого желудочка

САД – систолическое артериальное давление

САР - снижение абсолютного риска развития неблагоприятного исхода

СИ - систолический индекс

СВ – сердечный выброс

СМАД – суточный мониторинг артериального давления

СОР - снижение относительного риска развития неблагоприятного исхода

ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

ТПСПЖ - толщина передней стенки правого желудочка

ТФЛ – торакофренолапаротомия

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объем

ФВ - фракция выброса левого желудочка

ФХЦ – феохромоцитома

ЧБНЛ - число больных, которых нужно лечить для предотвращения одного неблагоприятного события

ЧИК - частота неблагоприятных исходов в контрольной группе

ЧИЛ – частота неблагоприятных исходов в группе лечения

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭксМЖП - экскурсия межжелудочковой перегородки

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

dipper - достаточное ночное снижение артериального давления

non-dipper - недостаточное ночное снижение артериального давления

night-peaker - парадоксальная ночная гипертония

over-dipper - избыточное ночное снижение артериального давления

SatO<sub>2</sub> - сатурации тканей кислородом

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ТАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ	
(Обзор литературы).....	15
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	
2.1.Общая характеристика больных.....	31
2.2.Методы исследования.....	36
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ.....	
3.1.Особенности клинического течения феохромоцитомы.....	46
3.2.Результаты лабораторной диагностики феохромоцитом.....	50
3.3.Особенности патоморфологических изменений феохромоцитом.....	52
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	
4.1.Структурно-функциональные изменения миокарда при феохромоцитоме по данным ЭхоКГ.....	54
4.2.Особенности гемодинамических изменений у больных феохромоцитомой по данным биоимпедансной реографии .....	64

4.3. Особенности артериальной гипертензии у больных феохромоцитомой по данным суточного мониторинга АД.....	73
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ $\alpha$ -АДРЕОБЛОКАТОРАМИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВООБРАЩЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ.....	80
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ.....	92
ОБСУЖДЕНИЕ.....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Синдром артериальной гипертензии является ведущим клиническим проявлением феохромоцитомы. Ориентируясь на его выраженность, клиницисты выделяют постоянную, пароксизмальную, смешанную и бессимптомную или «немую» формы феохромоцитомы [81]. Артериальная гипертензия является важным, но не единственным симптомом заболевания. Многообразие клинических форм и проявлений феохромоцитомы приводит нередко к поздней диагностике данного заболевания [134].

Гиперсекреция катехоламинов, синтезируемых феохромоцитомой, повышает системный сосудистый тонус, увеличивает частоту сердечных сокращений и сократительную способность миокарда, приводит к развитию недостаточности кровообращения [118]. В наиболее тяжелых случаях может развиваться смертельно - опасное состояние – синдром «неуправляемой гемодинамики» [48]. При этом структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных ФХЦ изучены недостаточно [69] и без учета вариантов её клинического течения.

Своевременная диагностика и адекватное хирургическое удаление феохромоцитомы, в большинстве случаев приводит к полному излечению пациентов и предупреждает развитие осложнений, связанных с артериальной гипертензией [9]. Опасность оперативного лечения феохромоцитомы заключается в массивном выбросе катехоламинов опухолью в общий кровоток на этапе её мобилизации и внезапном резким уменьшением их концентрации в крови после перевязки сосудистой ножки и удаления феохромоцитомы, приводящим к развитию гемодинамических осложнений [35]. Особо опасны не диагностированные до операции «немые» феохромоцитомы, которые могут сопровождаться неожиданными тяжелыми нарушениями кровообращения вовремя и после операции [101].

## **Степень разработанности темы исследования**

Предоперационная подготовка  $\alpha$ -адреноблокаторами, снижающая избыточное влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему, считается необходимым этапом подготовки больных феохромоцитомой к операции [151]. В настоящее время отсутствуют единые общепризнанные критерии эффективности такой предоперационной подготовки [53]. Нередко адекватность предоперационной подготовки при феохромоцитоме по-прежнему оценивается лишь по показателям частоты пульса и уровня артериального давления, частоте и выраженности кризовых эпизодов артериальной гипертензии [26]. При этом используемый оценочный тезис – «уменьшения, либо исчезновения гипертензивных кризов» является достаточно «размытым» и лишенным конкретных объективных критериев.

Существующие алгоритмы предоперационной подготовки не конкретны, не учитывают особенностей клинического течения различных форм феохромоцитом, что вызывает ряд вопросов: Как оценить исчезновение гипертензивных кризов на фоне проводимой предоперационной подготовки у больных с постоянным повышением АД при феохромоцитоме? Как долго готовить больных к операции с пароксизмальной формой феохромоцитомы при наличии редких гипертензивных кризов? Нужно ли проводить предоперационную  $\alpha$ -адреноблокаду у пациентов с подозрением на «немую» феохромоцитому и как оценивать её эффективность?

Остается малоизученным влияние операционного доступа и технологии адреналэктомии на показатели кровообращения у больных феохромоцитомой [70]. Все вышеизложенное послужило поводом для проведения настоящего исследования.

**Цель исследования** - улучшение результатов лечения больных феохромоцитомой путем оптимизации тактики предоперационной подготовки.



### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-морфологические особенности феохромоцитом у больных с различными вариантами её клинического течения.

2. Уточнить особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных феохромоцитомой с различными вариантами клинического течения при помощи биоимпедансной реографии, суточного мониторинга артериального давления и эхокардиографии.

3. Оценить влияние предоперационной подготовки  $\alpha$ -адреноблокаторами на показатели гемодинамики и разработать алгоритм ее проведения у больных феохромоцитомой с различными вариантами её клинического течения.

4. Изучить влияние предоперационной подготовки и операционного доступа на периоперационные показатели кровообращения у больных феохромоцитомой.

### **Научная новизна работы**

На основании комплексной оценки параметров кровообращения впервые выявлены структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, характерные для больных с различными вариантами клинического течения феохромоцитомы. Максимальные нарушения микроциркуляции обнаружены у больных с постоянной и смешанной формами артериальной гипертензии, скрытая дисфункция симпато-адреналовой системы - у пациентов с «немой» феохромоцитомой.

Представлены объективные критерии эффективности предоперационной подготовки больных феохромоцитомой в зависимости от варианта клинического течения, основанные на нормализации показателей биоимпедансной реографии (индекса общего периферического сопротивления и амплитуды фотоплетизмографии).

Разработан лечебно-диагностический алгоритм предоперационной подготовки больных с различными формами клинического течения

феохромоцитомы, включающий мониторинг показателей биоимпедансной реографии в процессе её проведения.

На основании выраженности нарушений кровообращения в периоперационном периоде доказано преимущество объективных критериев оценки эффективности предоперационной  $\alpha$ -адреноблокады с использованием неинвазивных методов гемодинамических исследований.

Изучено влияние операционного доступа на периоперационные параметры кровообращения в зависимости от качества предоперационной подготовки. Обоснована возможность выполнения адреналэктомии при феохромоцитоме из мини-доступа после адекватной предоперационной подготовки.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Определены объективные критерии оценки качества предоперационной подготовки больных феохромоцитомой с различными вариантами клинического течения, основанные на мониторинге показателей неинвазивных методов оценки кровообращения.

Установлено, что продолжительность предоперационной подготовки у больных феохромоцитомой должна регламентироваться выраженностью исходных нарушений кровообращения до их нормализации под контролем показателей реографии в динамике. Разработан алгоритм предоперационной подготовки больных феохромоцитомой, учитывающий её клиническую форму, под объективным контролем эффективности лечения.

Рекомендовано выполнять оперативные вмешательства при феохромоцитомах лишь при условии адекватно проведенной предоперационной подготовки: снижении индекса общего периферического сопротивления сосудов ниже  $1600 \text{ дин.с.см}^{-5}$  и повышении амплитуды

пульсации периферических сосудов выше 40 перф.ед. соответственно без ущерба для других звеньев кровообращения.

Доказана возможность выполнения адреналэктомии при феохромоцитоме из мини-доступа после адекватной предоперационной подготовки, позволяющая начинать операцию не с выделения и перевязки надпочечниковой вены, а с мобилизации опухоли без отрицательного влияния на показатели интраоперационной гемодинамики.

### **Методология и методы исследования**

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – больные феохромоцитомой. Предмет исследования – результаты лечения больных феохромоцитомой, включающие предоперационную подготовку и оперативное лечение.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Наиболее выраженные нарушения кровообращения, а также клиническая симптоматика выявлены у пациентов со смешанной и постоянной формами феохромоцитомы. Для пациентов с «немой» феохромоцитомой характерна скрытая дисфункция симпато-адреналовой системы.

2. После достижения клинической нормализации АД и ЧСС в процессе предоперационной подготовки, у больных феохромоцитомой сохраняются опасные скрытые нарушения кровообращения, требующие продолжения приема  $\alpha$ -адреноблокаторов до нормализации показателей реографии. Более продолжительная предоперационная подготовка необходима пациентам со смешанной и постоянной формой феохромоцитомы.

3. Объективная оценка адекватности предоперационной подготовки, основанная на комплексном анализе показателей кровообращения, обеспечивает безопасное течение операции и периоперационного периода, при

этом вид хирургического доступа не оказывает существенного влияния на показатели интраоперационной гемодинамики.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены в практическую деятельность муниципального автономного учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени городская клиническая больница №1 города Челябинск (акт о внедрении «способ предоперационной подготовки больного с феохромоцитомой», выдан 3.02.2016 муниципальным автономным учреждением здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени городская клиническая больница №1 города Челябинск) и используются в учебном процессе на кафедре Общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 1.09.2015 года (протокол №1 от 30.08.2015 г.).

### **Связь работы с научными программами**

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР совершенствование многокомпонентных лучевых и комбинированных технологий диагностики и лечения злокачественных новообразований различных органов и систем (№ государственной регистрации 01201255860). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Специальность, которой соответствует диссертация**

Областью исследования представленной научной работы является изучение причин, механизмов развития и распространенности феохромоцитом, разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения

феохромоцитомы, клиническая разработка методов лечения феохромоцитомы и их внедрение в клиническую практику.

Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.17 - хирургия.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании. Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей (Бельцевич Д.Г. 2013; Краснов Л.М. 2005; Ромащенко П.Н. 2007; Ветшев П.С.2005; Дедов И.И. 2005; Калинин А.П. 2007). Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ Excel и Statistica 10.

Основные положения диссертации представлены на международном симпозиуме по малоинвазивным технологиям в хирургической эндокринологии (Санкт-Петербург, 2008), XVII Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с международным участием (Пермь, 2008), XVIII Российском симпозиуме с международным участием (Ижевск, 2009), XIX Российском симпозиуме с международным участием (Челябинск, 2010), международном научном форуме «Новообразования надпочечников и нейроэндокринные опухоли» (Санкт-Петербург, 2011), втором Украинско-Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии (Харьков, 2011), 1-ой научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального округа (Екатеринбург, 2011), XX Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с международным участием (Казань, 2012), III Украинско-Российском симпозиуме «Аспекты хирургической эндокринологии» (Запорожье, 2013),

Российском симпозиуме с международным участием «Хирургия эндокринных желез» (Санкт-Петербург 2014), XXV Российском симпозиуме с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 2015).

### **Личный вклад автора в исследование**

Работа является самостоятельным трудом соискателя. Автором разработан дизайн исследования, реализованы основные его этапы, систематизирован материал, проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов. Автор принимал участие в обследовании и оперативном лечении 32 (28,6%) больных, включенных в диссертационное исследование.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлена заявка на патент РФ «Способ предоперационной подготовки больного с феохромоцитомой» (Заявка № 2016103350 от 02.02.2016).

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация представлена на 137 страницах. Материал иллюстрирован 31 таблицей и 20 рисунками. Библиография включает 91 отечественных и 74 зарубежных источника (всего 165).

## ГЛАВА 1

### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ТАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ

Ведущим синдромом феохромоцитомы является артериальная гипертензия. В Российской Федерации заболеваемость АГ приобретает эпидемический характер. Ее распространенность оценивается около 36-40% среди населения старше 16 лет, каждый год выявляется до 500 тысяч новых случаев болезни [59]. По данным Шальной С.А. (2012 г.), по-прежнему сердечно-сосудистые заболевания остаются самыми распространенными и занимают первое место в структуре инвалидизации и смертности населения [87]. Только за последние два года в России от болезней сердечно-сосудистой системы умерло 2400 тысяч человек [32]. Смертность стабильно составляет 57%, из них около 20% больных - лица трудоспособного возраста [60]. За период 2005–2015 гг., по данным Всемирной организации здравоохранения, в нашей стране из-за преждевременных смертей от сосудистых причин, потеря ВВП может составить около 8 трлн. рублей [72]. Инсульты в России возникают в 4 раза чаще, чем в странах Западной Европы и США [89]. При этом лишь 57% больных информированы о наличии у них заболевания, лечением охвачены 30%, а эффективную терапию получают только 12-16% больных [38]. АГ является ведущей проблемой современной медицины [141]. В США повышенное АД ежегодно приводит к смерти от инсульта 175 тыс. человек [92, 95], а инвалидами остаются около 250 тыс. [104, 111, 126]. Большинство больных, которые обращаются к врачу по поводу артериальной гипертензии, не получают скрининговых обследований на предмет выявления вторичных причин АГ и долгое время получают антигипертензивные препараты, которые неспособны адекватно снизить АД и предотвратить осложнения [85]. Подобное положение частично обусловлено:

- отсутствием единых стандартов и протоколов диагностики артериальных гипертензий надпочечникового генеза [46],

- недостаточной осведомленности врачей терапевтов о данной патологии, без должного подтверждения принятие концепции идиопатической гипертензии,

- ограниченностью технических возможностей больниц по первичной диагностике симптоматических артериальных гипертензий [84].

Симптоматические АГ составляют около 25—35% среди всех причин повышенного кровяного давления, около половины из них приходится на АГ надпочечникового генеза [80]. По данным Чернышева В.Н. (2010 г.), среди заболеваний надпочечников с выраженной артериальной гипертензией наиболее часто встречаются феохромоцитома и синдром Конна [85]. На долю вторичных АГ катехоламинового генеза приходится около 3% [1, 65, 81], а по некоторым данным до 30 % среди всех новообразований надпочечников [12, 21]. Молодые люди и дети в возрасте до 20 лет составляют около 20-30 % всех случаев феохромоцитом [63, 99]. Злокачественная феохромоцитома встречается в 0,5 – 10% от общего числа хромаффинных опухолей [8, 30, 158]. Около трети больных феохромоцитомами имеют наследственную этиологию в рамках различных синдромов множественной эндокринной неоплазии и синдрома Хиппеля-Линдау [6, 23, 123]. По данным Быковой Н.М., на 100 тыс. аутопсий опухоли хромаффинной ткани выявляются в 20-150 наблюдениях [61]. В ведущих клиниках США с 1950 по 2002 около 15% феохромоцитом были диагностированы лишь на аутопсии [112], в 30-60% наблюдений диагноз феохромоцитомы устанавливается посмертно [165]. Пациенты с нераспознанными феохромоцитомами погибают от различных осложнений на фоне злокачественно протекающей АГ. Крайне опасна феохромоцитома, выявленная во время беременности [17, 36].



Значительным стимулом для дальнейших исследований в диагностике и лечении больных феохромоцитомами послужило то, что этим пациентам может быть оказана эффективная лечебная помощь [9].

В процессе эмбрионального развития хромоаффинные клетки располагаются в основном вблизи симпатических ганглиев, блуждающего нерва, параганглиях и сонных артерий, но некоторое количество хромоаффинной ткани может присутствовать в стенке мочевого пузыря, простаты, прямой кишки, половых желез, почечной и печеночной ткани. Таким образом, феохромоцитомы могут возникнуть в любой из этих структур [18, 54].

Клиническое течение феохромоцитомы крайне разнообразно: от симптоадреналовых гипертензивных кризов, которые требуют проведения неотложных мероприятий интенсивной терапии, до бессимптомных «немых» форм, когда опухоль диагностируется «случайно» [24, 133].

В патогенезе нарушений сердечно-сосудистой системы ведущую роль имеют морфологические изменения в миокарде, которые возникают на фоне гиперкатехоламинемии [117]. Частым заблуждением является гипердиагностика ишемии миокарда, которое приводит к поздней диагностике феохромоцитомы [11]. Возникновение электро- и эхокардиографических изменений у больных ФХЦ в большинстве случаев не связаны с изменениями коронарного кровообращения [81], а термины «инфаркт» и «стенокардия» не должны применяться у больных с хромоаффинами, так как стеноз сосудов не является ведущим в генезе повреждения миокарда при этой патологии [131]. Кардиотоксические изменения, на фоне гиперкатехоламинемии, возникают вследствие нарушения внутриклеточного действия ферментов, участвующих в фосфорилировании [84]. Развивается миокардиодистрофия, основными причинами которой являются изменение плотности и функции  $\beta$ -адренорецепторов миокарда, активация оксидативного стресса и индукция апоптоза кардиомиоцитов [45].

Повышенная постнагрузка на фоне кардиодистрофии у больных ФХЦ нередко приводит к возникновению острой левожелудочковой недостаточности и отеку легких [94, 155]. При этом, чем дольше существует феохромоцитома, тем выше риск прогрессирования кардиосклероза с развитием концентрической, а затем и дилатационной кардиомиопатии, приводящей к хронической сердечной недостаточности [101].

Понимание биохимии и функции катехоламинов является важнейшим условием для эффективного лечения хромаффинных опухолей [162]. Наличие у больных феохромоцитомой гиперсекреции катехоламинов повышает системный сосудистый тонус, увеличивает частоту сердечных сокращений и сократительную способность миокарда, а также приводит к венозной недостаточности [119]. Следовательно, при феохромоцитоме развивается гиперкинетическая сосудосуживающая, гиповолемическая форма артериальной гипертонии, которая способствует возникновению нарушений диастолической функции сердца [11]. При увеличении и учащении интенсивности эпизодов повышенной катехоламинемии может возникнуть синдром «неуправляемой гемодинамики» [47, 118]. В этом случае у больного возникает состояние, характеризующееся частой сменой эпизодов гипо- и гипертензии, которое плохо корректируется медикаментозно, либо появляется парадоксальный ответ на введение гипотензивных препаратов [11, 152].

Ранее наиболее широко используемым тестом диагностики хромаффинном было определение мочевой экскреции катехоламинов и измерение уровня катехоламинов в плазме [20]. Считается, что при феохромоцитоме резко увеличивается экскреция адреналина, норадреналина и продуктов их метаболизма в моче [7, 132]. Катехоламины крови имеют короткий период существования вследствие обратного захвата в синапсах и быстрого метаболизма под действием ферментов [131]. В настоящий момент, в свете новых представлений о метаболизме катехоламинов эти методы не находят своего применения [34, 73]. Внутриопухолевые катехоламины

метаболизируются в неактивные метилированные производные (норадреналин в норметанефрин, адреналин в метанефрин, дофамин в метокситирамин). Этот процесс обусловлен экспрессией в опухолевых клетках феохромоцитомы фермента катехоламин-О-метил-трансферазы (КОМТ), который метилирует адреналин и норадреналин в мозговом веществе надпочечников. Внутритропухолевое метилирование катехоламинов идет постоянно и не зависит от времени выброса катехоламинов в кровотоки [58, 162]. В связи с этим измерение суточной экскреции с мочой метанефринов считается наиболее чувствительным скрининговым исследованием при подозрении на феохромоцитому [52, 91]. По данным различных исследований чувствительность этого метода достигает 99%, а специфичность 87–90%. Высокая отрицательно-прогнозирующая ценность метода позволяет утверждать, что отрицательный результат достаточен, чтобы исключить феохромоцитому [106]. При этом ложноотрицательные результаты определения маркеров феохромоцитомы могут иметь фатальные последствия для пациента [75, 78].

В последние годы благодаря широкому внедрению и распространению высокотехнологичных методов лучевой диагностики, количество выявленных больных с феохромоцитомой неуклонно растет [2, 150].

К преимуществам УЗИ надпочечников относятся широкая доступность, отсутствие радиационной нагрузки и низкая стоимость. Недостатками метода являются зависимость результатов исследования от опыта специалиста, ограниченные возможности скрининга и малая разрешающая способность [144]. Тем не менее, ультразвуковой метод исследования надпочечников в последние два десятилетия, находит все большее применение [15]. В начале восьмидесятых годов чувствительность УЗИ в обнаружении опухолей надпочечников составляла 79 %, через 20 лет этот показатель достиг 96 % [57]. В литературе последних лет приводятся данные о высокой эффективности

ультразвукового исследования надпочечников с применением контрастных веществ [57].

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) хромоффинномы визуализируются как гетерогенные образования, овальной или округлой формы с неоднородной структурой из-за наличия участков кальцификации и некроза [56]. Средняя плотность феохромоцитом составляет 28-40 ед.Н., которая после внутривенного введения контрастного препарата повышается до 50-60 ед. Н. [50, 51, 98] Чувствительность метода МСКТ, по данным различных авторов, составляет 84-100% [46, 125, 143].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) считается лучшим методом для обнаружения феохромоцитом малых размеров (0,5-1 см) [50]. На магнитно-резонансных томограммах характерным признаком феохромоцитом является большая интенсивность сигнала (по отношению к печени) на T2-взвешенных изображениях [145], что связано с особенностями васкуляризации опухолей [122]. Интенсивность изображения опухоли в режиме с подавлением сигнала от жира также не снижается [164]. При МРТ с гадолинием феохромоцитом имеет сильный сигнал вследствие высокого накопления контрастного вещества [117, 148]. Опухоль имеет бугристый, полициклический контур и неоднородную внутреннюю структуру [97]. Чувствительность МРТ, по данным различных авторов, составляет 90-100% [152].

Наиболее сложно выявлять хромоффинномы вненадпочечникового расположения [157]. При неясной локализации ФХЦ обязательными исследованиями считаются магнитно-резонансная томография парааортальных и паравертебральных зон [135], УЗИ сердца, а также УЗИ мочевого пузыря [149] и рентгенологическое исследование грудной полости. Несмотря на высокую чувствительность КТ и МРТ, иногда необходима идентификация хромоффинной природы опухоли [121]. Наиболее часто для этой цели в настоящее время применяется сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченного изотопом I123 (МИБГ- I123). Позитронно-эмиссионная томография

при феохромоцитомах требует применения специфичных радионуклидов: [18F]-дигидроксифенилаланин (ДОФА), 6-[18F]-фтордопамин, [11C] – адреналин или [11C]-гидроксиэфедрин [110]. Последние исследования указали на преимущество этих методик по сравнению со сцинтиграфией с МИБГ–I131 и МИБГ–I123 [162]. Однако эти методы диагностики хромаффинном сложны, малодоступны и редко дополняются гемодинамическими исследованиями [103].

Современные диагностические технологии значительно улучшили выявляемость феохромоцитом. Однако, по-прежнему, с момента появления первых проявлений ФХЦ - артериальной гипертензии, до установления диагноза проходит около 3 лет [51, 61]. По данным Amar L. (2005 г.), до 75% феохромоцитом не диагностируются при жизни, а выявляются лишь на аутопсии [96].

Заподозрить феохромоцитому можно при появлении у больного с АГ таких симптомов, как сердцебиение, потливость, которые обычно наблюдаются эпизодически [82]. Артериальная гипертензия при ФХЦ сочетается с увеличением частоты сердечных сокращений, усилением сократимости миокарда, повышением сопротивления в периферических сосудах. Такие гемодинамические изменения у больных ФХЦ классифицируются как вазоконстрикторный тип артериальной гипертензии на фоне относительной гиповолемии [90].

Под влиянием стимуляции катехоламинами  $\beta$ -адренорецепторов происходит увеличение минутного объема сердца, а воздействие норадреналина на  $\alpha$ -адренорецепторы приводит к повышению общего периферического сопротивления (ОПСС) [30]. При этом у 10-15% больных феохромоцитомами с пароксизмальной формой АГ отмечался нормальный уровень катехоламинов в моче [64]. В то же время, у 15-20% больных с нормальным уровнем АД, отмечается повышение их концентрации в моче [114].

В некоторых исследованиях предпринимаются попытки патофизиологического объяснения всего многообразия клинического течения феохромоцитом. Так, E.L. Bravo в своей работе отметил, что не всегда гемодинамические нарушения при хромоффиноме являются прямым следствием гиперкатехоламии [101]. Симптомы, которые обычно связывают с увеличением продукции адреналина и норадреналина опухолью, часто обусловлены патологической работой симпатической нервной системы, а не повышением уровня катехоламинов [100].

Пациенты с феохромоцитомой не являются однородной клинической группой. Ориентируясь на выраженность синдрома артериальной гипертензии и вегетососудистых изменений отечественные [11, 81] и зарубежные [108, 128, 131] авторы выделяют бессимптомную «немую», перманентную, пароксизмальную и смешанную форму клинического течения феохромоцитомы. Наибольшие затруднения возникают при диагностике бессимптомной феохромоцитомы [139]. Бессимптомной или «немой» феохромоцитомой называют гистологически подтвержденную хромоаффинную опухоль без клинических и лабораторных признаков гиперфункции надпочечников. При этом, по мнению некоторых исследователей, несмотря на отсутствие патогномичных симптомов у пациентов с «немой» феохромоцитомой имеется дисфункция симпатoadреналовой системы [71]. Другие авторы считают повышение АД и гиперкатехоламинурию постоянными признаками заболевания, встречающимися у всех пациентов с феохромоцитомой, и отвергают существование «немых» катехоламинсекретирующих опухолей [142]. По мнению Neumann H., этот факт, естественно, притупляет должную настороженность врачей и увеличивает риск неожиданных и фатальных осложнений [147]. Результаты эпидемиологических исследований, полученных K. Расак, свидетельствуют, что бессимптомные феохромоцитомы встречаются в 5-10% наблюдений [153, 154]. По результатам других исследований, «немые» феохромоцитомы составляют 10—33% [31, 163]. Диагностика «немых» феохромоцитом весьма важна.

Операция по удалению таких опухолей, или иные операции у пациентов с недиагностированной ФХЦ, опасны из-за угрозы развития неожиданных гемодинамических осложнений [33]. В настоящее время не существует достоверных методов дооперационной диагностики «немых» феохромоцитом [39, 93].

Хирургическая операция является единственным способом радикального лечения феохромоцитомы. Опасность и риск хирургического вмешательства обусловлены выбросом катехоламинов опухолью в кровоток с возможным развитием сосудистых осложнений [35]. Даже если феохромоцитомы была «немой», во время операции могут возникнуть гипертензивный криз, аритмии и тяжелые гемодинамические нарушения [25, 67].

На I Международном симпозиуме по феохромоцитоме (ISP), который проходил в США, в виде рекомендаций были изложены положения, касающиеся спорных и актуальных проблем диагностики и лечения этой патологии [151]. Особое место при этом было отведено проблеме предоперационной подготовки [155].

Без предоперационной подготовки смертность от гемодинамических нарушений во время адреналэктомии составляла 22% [116]. В различные исторические этапы существовали разные подходы к предоперационной подготовке больных феохромоцитомой. На начальных этапах применялась тактика стабилизации артериального давления лишь при развитии синдрома «неуправляемой гемодинамики» с применением внутривенных  $\alpha$ -адреноблокаторов короткого действия. Смертность при этом подходе достигала 7,3% [9]. Применение тактики обязательной предоперационной подготовки селективными  $\alpha$ -адреноблокаторами у больных ФХЦ позволила снизить летальность до 0,5% [48].

В связи с этим, предоперационная  $\alpha$ -адреноблокада, снижающая «отрицательное» действие катехоламинов, признана необходимым и обязательным условием предоперационной подготовки больных

феохромоцитомой [151]. В то же время, продолжают споры относительно критериев эффективности и продолжительности предоперационной подготовки [48]. Из-за различий в методике применения лекарственных средств и оценке эффективности терапии, эксперты не смогли выработать единые рекомендации о предпочтительном препарате для проведения такой подготовки. Для предоперационной подготовки используются блокаторы кальциевых каналов, антагонисты  $\alpha$ -адренорецепторов и ангиотензиновых рецепторов [11]. Также рекомендованы сочетания  $\alpha$ -адреноблокаторов с блокаторами кальциевых каналов и/или  $\beta$ -блокаторами [15]. Отдельно отмечено, что использование  $\beta$ -адреноблокаторов возможно только после предварительной  $\alpha$ -адреноблокады [19].

Имеются сообщения об успешном использовании ингибитора синтеза катехоламинов -  $\alpha$ -метилпаратирозина [13]. Из побочных эффектов данного препарата необходимо отметить психастенические проявления, в связи с которыми использование  $\alpha$ -метилпаратирозина в качестве основного средства предоперационной подготовки стало ограниченным. При этом  $\alpha$ -метилпаратирозин является препаратом выбора при лечении метастазов феохромоцитомы [45]. К сожалению, до последнего времени препарат не лицензирован для применения в России.

В рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы (2015 г.) - всем пациентам показана предоперационная подготовка селективными  $\alpha$ -адреноблокаторами. Исследования подтвердили, что применение  $\alpha_1$ -адреноблокаторов обеспечивает более низкую интраоперационную частоту сердечных сокращений и улучшает исход послеоперационного периода с меньшим количеством побочных эффектов, таких как реактивная тахикардия и плохо управляемая послеоперационная гипотония [53].

В ряде случаев целесообразным считается дополнение терапии блокаторами кальциевых каналов. Некоторые специалисты предполагают их



использовать как препараты первой линии [94, 158]. При этом рандомизированных клинических исследований для сравнительной оценки эффективности неселективных и селективных  $\alpha$ -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов еще не проведено [53].

При сохраняющейся во время приема  $\alpha$ -адреноблокаторов тахикардии считается возможным дополнительное назначение  $\beta$ -адреноблокаторов. Применение  $\beta$ -адреноблокаторов возможно только после предварительного применения  $\alpha$ -адреноблокаторов, иначе возникает риск развития состояния неуправляемой гемодинамики. Также отмечено, что не существует обоснованных доказательств предпочтительного применения селективных  $\beta$ -адреноблокаторов над неселективными [53].

Некоторые специалисты считают, что пациентам с ФХЦ, имеющим нормальное артериальное давление могут не назначаться  $\alpha_1$ -адреноблокаторы [160]. Другие придерживаются противоположной точки зрения и настоятельно рекомендуют назначение  $\alpha$ -адреноблокаторов для предотвращения непредсказуемого подъема АД в ходе операции [148].

Предоперационную подготовку при феохромоцитоме  $\alpha$ -адреноблокаторами и, по показаниям,  $\beta$ -адреноблокаторами авторами рекомендаций предлагается проводить до достижения критериев ее эффективности, которые включают: нормализацию уровня АД, достижение целевой ЧСС, ликвидацию индуцированного избытком катехоламинов гиповолемического синдрома. Однако исследований, доказывающих необходимость определенного временного периода предоперационного лечения, в настоящее время нет. По данным ретроспективных исследований,  $\alpha$ -адреноблокаторы должны быть назначены минимум за 7 дней до операции [53]. Заривчацкий М.Ф. считает, что средние сроки предоперационной подготовки должны составлять от 28 до 46 суток [26]. Другие специалисты отмечают эффективность внутривенного введения феноксипропанола в течение 5 ч на протяжении 3 дней перед операцией [123].

Одним из основных условий эффективной предоперационной подготовки является восполнение объема циркулирующей жидкости [4, 35]. По мнению Л.М. Краснова критерием адекватности предоперационной подготовки должно быть восполнение величины сердечного выброса не менее 3 л/мин·м<sup>2</sup> и нормализация общего периферического сопротивления сосудов [41]. П.Н. Ромащенко считает необходимым для объективизации состояния центральной и периферической гемодинамики использовать интегральную реографию и мониторинг ЭКГ [65]. Бельцевич Д.Г. Лысенко М.А. выделяют следующие критерии подготовленности больного к оперативному вмешательству [12, 48]:

- уменьшение (исчезновение) гипертензивных приступов;
- купирование гиповолемического синдрома (клинически и по результатам предоперационного измерения центрального венозного давления);
- нивелирование нарушений ритма;
- коррекция метаболических расстройств.

При этом тезис уменьшения либо исчезновения гипертензивных кризов лишен конкретных объективных данных и является достаточно «размытым».

Основным верифицирующим критерием нормоволемии, считается измерение центрального венозного давления (ЦВД), однако длительное нахождение катетера в центральной вене достаточно небезопасно и неудобно [48].

Контроль за гиповолемическим синдромом осуществляют посредством измерения центрального венозного давления, ультразвуковой оценки размера нижней полой вены и величиной ее уменьшения на вдохе, а также по клиническим признакам (ортостатическая проба). Согласно ретроспективным исследованиям, оптимальный уровень АД должен составлять менее 130/80 мм рт. ст. в положении сидя и более чем 90 мм рт. ст. для систолического АД в положении стоя, при частоте пульса 60–70 ударов в минуту сидя для взрослых

пациентов. Определение целевых гемодинамических значений необходимо проводить в соответствии с возрастом и наличием сердечно-сосудистых заболеваний у пациента [54, 134].

Так как основное адренергическое действие катехоламинемии направлено на периферическое сосудистое русло, то одним из главных критериев готовности больного к операции считается снижение индекса общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) [41]. В работе Сергийко С.В. с целью объективизации оценки эффективности предоперационной подготовки было предложено использовать метод реографии, который позволяет оценить состояние сосудистого тонуса с анализом волемической, инотропной и вазотонической функций кровообращения. Достигнутая нормализация параметров реографии на фоне  $\alpha$ -адреноблокады свидетельствовала об уменьшении постнагрузки за счет снижения тонуса периферических сосудов и улучшении функциональной работы сердца. Наряду с нормализацией АД, наиболее значимыми критериями достаточности предоперационной подготовки явились показатели периферического сопротивления сосудов и амплитуда фотоплетизмографии [69]. Величина периферического сопротивления имеет большое значение не только для работы сердца, но и для нормального течения обменных процессов в тканях [4].

С позиций доказательной медицины было показано, что изменения параметров кровообращения после  $\alpha$ -адреноблокады способствуют улучшению работы сердца и снижению постнагрузки, за счет уменьшения периферического тонуса сосудов. При этом значительно снижается риск развития острой левожелудочковой недостаточности [12]. В то же время, увеличение амплитуды пульсации плетизмографии (АФПГ) создает угрозу развития гипотонии и диктует необходимость восполнения гиповолемии у больных феохромоцитомой перед операцией [41].

Отсутствие единых общепризнанных критериев эффективности предоперационной подготовки больных феохромоцитомой до сих пор не позволяет выработать предпочтительную тактику ее проведения [69].

В настоящее время ни одна из предложенных методик проведения и оценки качества предоперационной подготовки не адаптирована к выраженности функциональных нарушений системы кровообращения и не учитывает вариантов клинического течения феохромоцитом.

Выполнение адреналэктомии при феохромоцитоме представляет определенные трудности в связи с особенностями анатомического расположения надпочечников и риском развития гемодинамических осложнений [3, 105]. Большинство авторов считают, что показания к выбору операционного доступа у больных феохромоцитомой должны определяться с учетом секреторной активности опухоли, ее размеров [29], стороны поражения, сопутствующих заболеваний и конституциональных особенностей пациента [88, 137, 146]. При этом особое значение придается уменьшению травматичности хирургического вмешательства.

На начальных этапах развития хирургии надпочечников адреналэктомии выполнялись через открытые доступы, сопровождающиеся широким вскрытием брюшной полости. Такие доступы позволяют провести тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, удалить опухоль любого размера, при необходимости с выполнением лимфодиссекции [44, 74]. Однако такие операции подразумевают большую травматичность и зачастую приводят к развитию интра- и послеоперационных осложнений (повреждение органов и сосудов брюшной полости, спаечная непроходимость, послеоперационные грыжи) [82]. Транслюмбальные и торакофренотомические доступы характеризуются меньшей глубиной раны и шириной операционного поля, однако они также достаточно травматичны.

Среди малоинвазивных методик наибольшее распространение в настоящее время получили ретроперитонеоскопическая и трансабдоминальная

эндовидеоскопическая адреналэктомия [22, 42, 66]. Для ретроперитонеоскопической адреналэктомии предусмотрено две модификации: CORA, когда формируется три мини разреза длиной 1-3 см в поясничной области пациента и модификация SARA - один разрез длиной 3-4 см в поясничной области [3, 43].

Все эндовидеохирургические адреналэктомии имеют очевидные преимущества по сравнению с традиционными доступами. Это прежде всего минимальная травматичность, низкое число осложнений, не выраженный болевой синдром после операции, косметичность, сокращение этапа стационарного лечения и быстрая реабилитация.

К недостаткам эндоскопической хирургии традиционно относят дороговизну аппаратуры и расходных материалов, необходимость специальной подготовки хирургов. Также лапароскопическая адреналэктомия подразумевает создание напряженного пневмоперитонеума до 10-15 мм. рт. ст., а при ретроперитонеоскопических вмешательствах давление в забрюшинном пространстве создается еще выше - до 40 мм. рт. ст. Ограничением в применении эндовидеоскопической адреналэктомии является подозрение на рак и большие размеры опухолей (более 7 см) [5, 16, 37].

Альтернативным направлением малоинвазивной хирургии надпочечников являются операции из «малых» доступов [68]. Эти доступы сочетают в себе основные достоинства эндоскопических вмешательств без необходимости создания повышенного давления в брюшной полости и забрюшинном пространстве. Недостатком адреналэктомии из мини-доступа является ограничение зоны операционного пространства.

Сложная укладка пациента на операционном столе, травматичность хирургического доступа и длительное выделение опухоли сопровождаются массивным выбросом катехоламинов в кровоток [102, 120]. Перевязка центральной вены надпочечника и, как следствие, отключение опухоли от

кровотока может сопровождаться тяжелой гипотонией и коллапсом [130]. Недооценка этих особенностей хирургии феохромоцитомы может приводить к тяжелым сосудистым осложнениям, вплоть до летального исхода [69]. Поэтому правильный выбор операционного доступа нередко определяет исход лечения [113, 138].

До последнего времени основным условием, снижающим риск развития интраоперационных осложнений при феохромоцитоме, считалось максимально быстрое выделение и перевязка центральной вены надпочечника. Современные эндовидеоскопические вмешательства сопровождаются повышением внутрибрюшного давления, требуют мобилизации феохромоцитомы до перевязки центральной вены надпочечника. «Малые» доступы также сопряжены с увеличением времени выделения феохромоцитомы до перевязки ЦВН, это приводит к дополнительному выбросу катехоламинов в кровоток и повышает риск развития сосудистых осложнений [30]. Тем не менее, малоинвазивные хирургические технологии в лечении больных ФХЦ, широко и успешно применяются в настоящее время. При этом влияние операционного доступа на параметры кровообращения при феохромоцитоме остается малоизученным[70].

Выявленные разногласия и нерешенные вопросы, касающиеся тактики предоперационной подготовки больных феохромоцитомой, необходимость объективизации критериев оценки её адекватности в зависимости от вариантов клинического течения, послужили мотивом для проведения настоящего исследования.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика больных

Работа выполнена на кафедре общей хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета на базе МАУЗ ГКБ № 1 (Челябинской городской клинической больницы № 1).

Настоящее клиническое исследование проведено на основании анализа результатов хирургического лечения 112 больных с феохромоцитомами в период с 2000 по 2015 годы. В структуре хирургических заболеваний надпочечников, доля пациентов с хромаффинными опухолями составила 29%. (рис. 2.1).

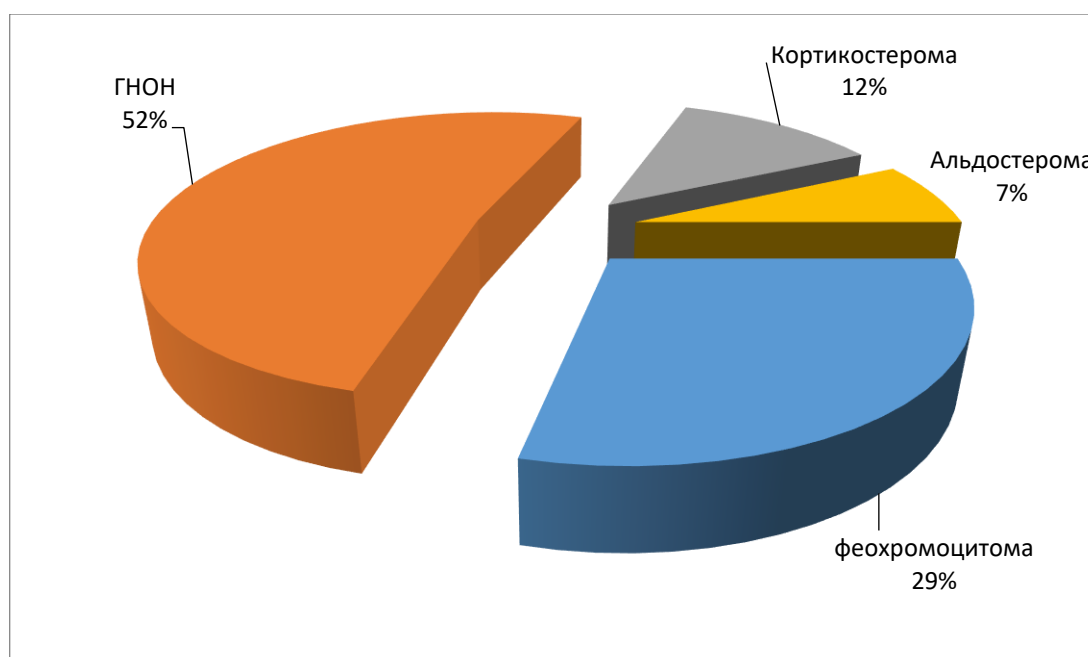


Рис. 2.1 Распределение пациентов с хирургическими заболеваниями надпочечников

Критерии для включения больных в исследование:

1. Мужчины и женщины с доброкачественными хромаффинными опухолями надпочечниковой локализации в возрасте от 18 до 67 лет.

2. Оперативное лечение - адреналэктомия с использованием различных хирургических доступов и технологий.

3. Морфологическое подтверждение феохромоцитомы в удаленной опухоли.

Критерии исключения больных из исследования:

1. Возраст больных младше 18 и старше 67 лет
2. Двухсторонние феохромоцитомы
3. Злокачественные феохромоцитомы (феохромобластомы)
4. Вненадпочечниковые хромаффинномы

Дизайн исследования (одноцентровое ретроспективное прямое сравнительное клиническое исследование) представлен на рисунке 2.2.



Рис. 2.2 Дизайн исследования



Распределение 112 пациентов с феохромоцитомой по возрасту представлено на рисунке 2.3

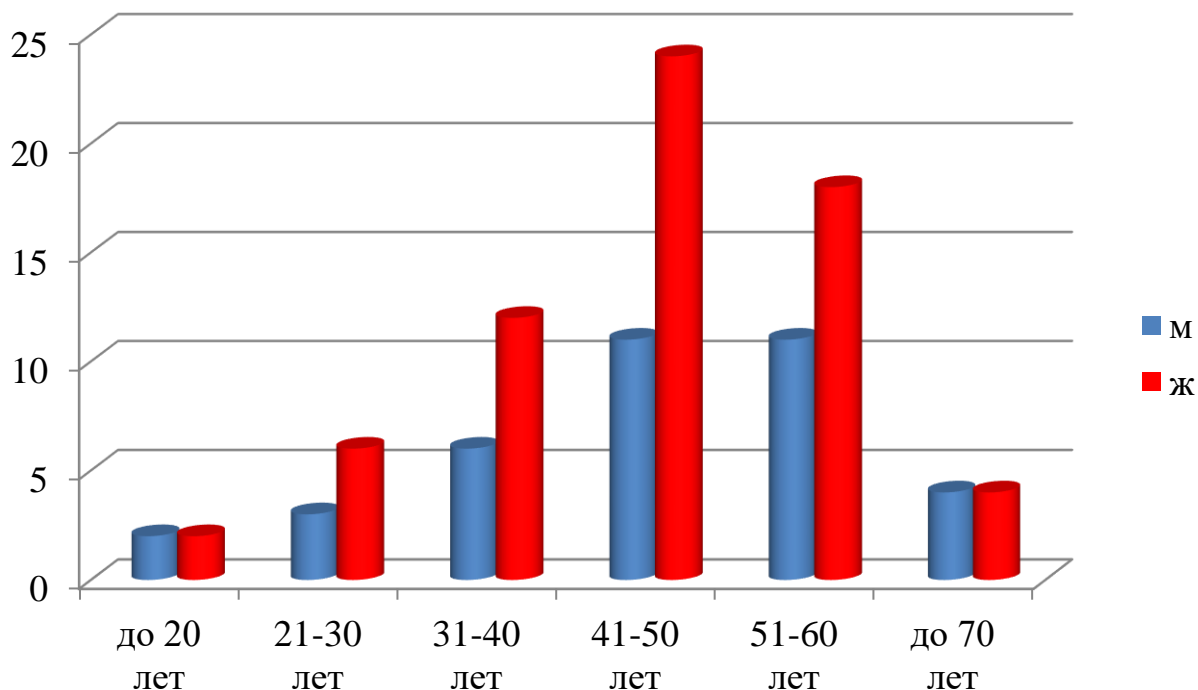


Рис. 2.3 Распределение больных феохромоцитомой по возрасту

Самому младшему пациенту было 18, старшему 67 лет. Среди них 40 мужчин и 72 женщины (соотношение мужчин и женщин 1: 1,8). Средний возраст больных составил  $44,8 \pm 12,8$  года. Большинство пациентов были в трудоспособном возрасте. У женщин заболевание встречалось чаще, с преобладанием в возрасте 41-50 лет. В правом надпочечнике опухоль локализовалась у 70 (62,5%) больных, в левом - у 42 (37,5%).

Основным клиническим проявлением феохромоцитомы являлся синдром артериальной гипертензии – 97 (86,6%) больных. В зависимости от клинических проявлений синдрома АГ, в соответствии с существующей классификацией [81], больные феохромоцитомой были разделены на 4 группы сравнения (таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Распределение пациентов с феохромоцитомой на основные клинические группы

Клиническая группа	Критерии распределения	Количество пациентов
Постоянная форма (1 группа)	Постоянное повышение систолического АД более 140 мм. рт. ст. без гипертензивных кризов	25 (22,3%)
Пароксизмальная форма (2 группа)	Отдельные кризы с подъемами АД выше 200 мм. рт. ст., АД в межкризовый период ниже 140 мм. рт. ст.	42 (37,5%)
Смешанная форма (3 группа)	Постоянное повышение АД выше 140 мм рт. ст., на фоне которого развиваются гипертензивные кризы (АД выше 200 мм. рт. ст.)	30 (26,8%)
«Немая» феохромоцитома (4 группа)	АД постоянно ниже 140 мм. рт. ст.	15 (13,4%)

На первом этапе исследования изучались клинико-морфологические особенности в основных клинических группах больных феохромоцитомой (клиническое течение, результаты лабораторной диагностики, патоморфологические изменения).

На втором этапе работы оценивалось структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных ФХЦ в сравниваемых группах (исходно, на этапах предоперационной подготовки и в периоперационном периоде).

Для изучения патологических изменений системы кровообращения у больных феохромоцитомой проведено комплексное гемодинамическое исследование, включающее эхокардиографию (ЭхоКГ), биоимпедансную реографию, суточный мониторинг артериального давления (СМАД). Контрольные группы составили 64 больных с гипертонической болезнью I – III

ст. в возрасте от 31 до 65 ( $49 \pm 2,4$ ) лет и 30 здоровых людей (средний возраст пациентов составил  $46 \pm 3,8$  лет). Пациенты контрольных групп были обследованы в отделении функциональной диагностики МАУЗ ЧГКБ №1 (заведующая отделением функциональной диагностики Палько Н.Н.).

В первой контрольной группе АГ I степени имели 38 (59,4 %) человек, II степени - 24 (37,5 %), III степени - 2 (3,1 %). У здоровых людей второй контрольной группы величина АД не превышала 130/90 мм. рт. ст.

Средний возраст пациентов с феохромоцитомой первой клинической группы составил -  $43,4 \pm 11,5$  года, во второй группе -  $46,9 \pm 12,4$  лет, в третьей -  $43,7 \pm 12,8$  лет, в четвертой группе -  $43,4 \pm 9,1$  лет. Соотношение женщин и мужчин было примерно одинаковым (рисунок 2.4).

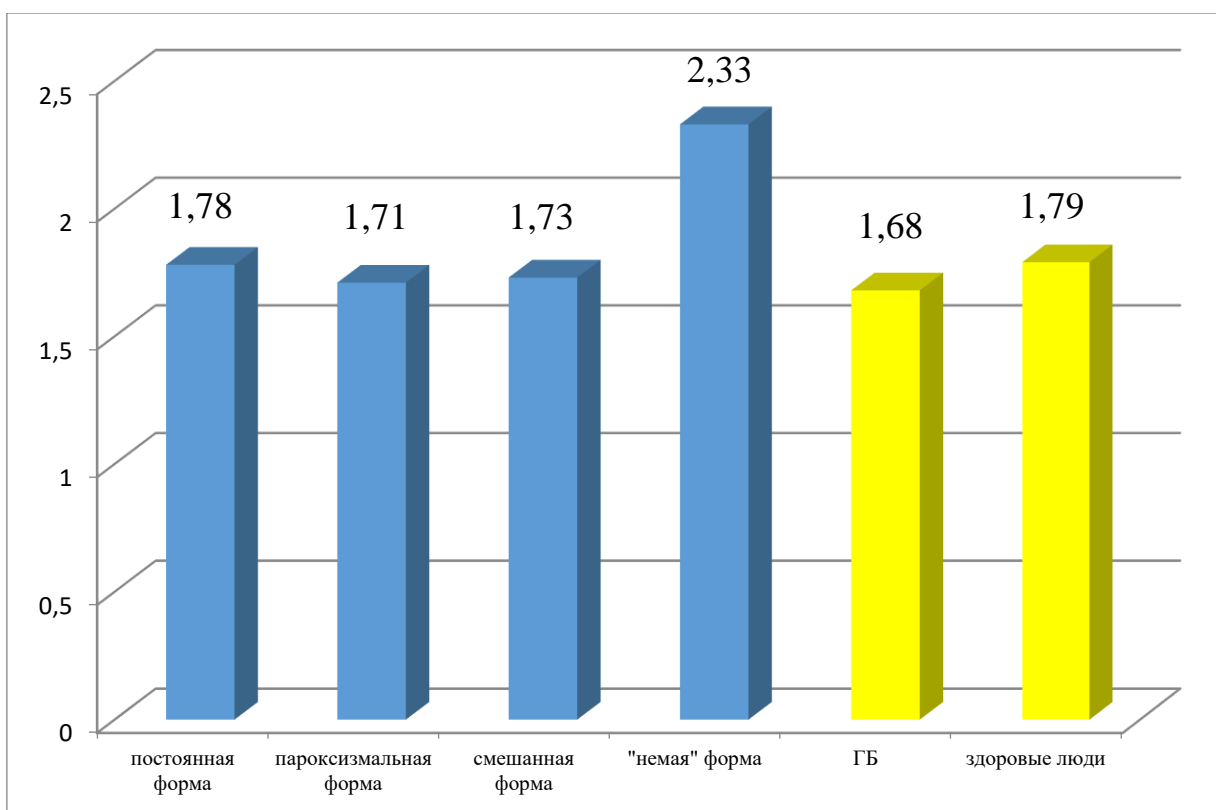


Рис. 2.4 Соотношение мужчин и женщин в сравниваемых группах

Большинство пациентов с ФХЦ имели сопутствующую соматическую патологию, которая представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Сопутствующая патология у пациентов с феохромоцитомами

Сопутствующая патология	1 группа абс.(%)	2 группа абс.(%)	3 группа абс.(%)	4 группа абс.(%)
Ишемическая болезнь сердца	2 (8%)	4 (9,5%)	3 (10%)	-
Сахарный диабет	1 (4%)	2 (4,8%)	1 (3,3%)	1 (6,7%)
Желчнокаменная болезнь	1 (4%)	1 (2,4%)	-	1 (6,7%)
Мочекаменная болезнь	1 (4%)	2 (4,8%)	1 (3,3%)	-
Остеохондроз позвоночника	2 (8%)	5 (11,9%)	1 (3,3%)	1 (6,7%)
Другие заболевания*	7 (28%)	12 (28,6%)	9 (30%)	5 (33,3%)
Всего	14 (56%)	26 (62%)	15 (50%)	8 (53,3%)

\* – другие заболевания: – язвенная болезнь 12 перстной кишки, миома матки, ожирение, хронический бронхит и др.

Среди сопутствующей патологии в клинических группах больных феохромоцитомой наиболее часто встречались остеохондроз позвоночника и ишемическая болезнь сердца.

Таким образом, сравниваемые группы больных были сопоставимы по возрасту, полу и наличию сопутствующей патологии, но отличались по клиническим проявлениям синдрома артериальной гипертензии.

## 2.2 Методы исследования

При обследовании больных учитывали клинические и анамнестические данные. Использовали лабораторные, гемодинамические, лучевые и морфологические методы исследования.

Клиническое обследование включало тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр и изучение результатов консультаций специалистов (кардиолога, невролога, эндокринолога, гастроэнтеролога). Особое внимание уделяли анамнезу и клиническим проявлениям синдрома АГ (уровню и времени повышения АД, наличию и характеру гипертонических кризов и т.д.).

Исследования катехоламинов и ванилилминдальной кислоты в суточной моче проводили на аппарате ФЛЮОРАТ. Метанефрин свободный и норметанефрин свободный в моче определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС). Исследуемым материалом являлась спонтанная моча, собранная за 24 часа. Перед сбором моче в течение 3-х дней рекомендовали не применять препараты, содержащие нитроглицерин, кофеин, этанол. Референсные значения данных показателей представлены в таблице 2.3

Таблица 2.3 - Референсные значения катехоламинов и метанефринов для людей старше 15 лет

адреналин	0 - 25 мкг/сут
норадреналин	15 - 75 мкг/сут
ванилилминдальная кислота	2,1 – 7,6 мг/сут
метанефрин	менее 320 мкг/сутки
норметанефрин	менее 390 мкг/сутки

Оценивали средние значения катехоламинов и их метаболитов, а также кратность превышения показателя относительно верхней границы нормы. Если кратность превышения нормы была больше у адреналина, то преобладающим типом секреции считали адреналиновый, если кратность превышения нормы была больше у норадреналина – то типом секреции считали норадреналиновый [27].

Инструментальные методы исследования. Всем пациентам в обязательном порядке проводили рентгенографию органов грудной клетки и электрокардиографию (ЭКГ).

Изучение структурно-функционального состояния миокарда и периферических сосудов проводили с помощью неинвазивных гемодинамических исследований. Эти методы включали в себя СМАД (суточное мониторирование артериального давления), ЭхоКГ (эхокардиографию) и биоимпедансную реографию (таблица 2.4) [4]. Гемодинамические исследования пациентам с феохромоцитомами проводились исходно и на различных этапах предоперационной подготовки.

Таблица 2.4 - Гемодинамические методы исследования у больных сравниваемых групп

Метод	ЭхоКГ	Реография «Кентавр»	СМАД
Нозология			
Постоянная форма (1 группа)	11	11	11
Пароксизмальная форма (2 группа)	20	20	20
Смешанная форма (3 группа)	10	10	10
«Немая» феохромоцитома (4 группа)	10	10	10
Гипертоническая болезнь	64	-	34
Здоровые пациенты	30	15	30

ЭхоКГ осуществляли на аппарате "Siemens G-50". Измеряли следующие параметры: РЛП (максимальный и минимальный размер левого предсердия), ТПСЖ (толщину передней стенки правого желудочка), ЭксЗС и ЭксМЖП (экскурсию межжелудочковой перегородки и задней стенки), ПКА (просвет корня аорты), РППЖ (размер полости правого желудочка), РАС (раскрытие аортальных створок), КДРЛЖ (конечно-диастолический размер) и КСРЛЖ

(конечно-систолический размер левого желудочка), ТЗСЛЖ (толщину задней стенки левого желудочка в систолу и диастолу), ТМЖП (толщину межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу), КДО (конечный диастолический объем левого желудочка), ММЛЖ (массу миокарда левого желудочка) и конечный систолический объем левого предсердия. Также вычисляли ИММЛЖ (индекс массы миокарда левого желудочка) и ФВ (фракцию выброса левого желудочка). Референсные значения для ЭхоКГ представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 - Основные эхокардиографические нормативы

ТЗСЛЖ (см)	0.8 - 1.1
ТПСПЖ (см)	0.3 - 0.5
ПКА (см)	1.8 - 3.5
ИММЛЖ	100-128
КДРППЖ (см)	0,95-2,05
ТМЖП (см)	0.6 - 1.1
ЭксЗС(см)	1,08 - 1,1
РАС (см)	1.6 - 2.2
КДО (мл <sup>3</sup> )	50.0 -147.0
ЭксМЖП (см)	0,5 - 0,95
ДЗЛК (мм рт.ст)	5 - 12
РЛП (см)	1.8 - 3.5
УО (мл)	40.0 -130.0
КСРПЛЖ (см)	3,1-4,3

Исследование суточного мониторинга артериального давления (СМАД) проводили на аппарате АВРМ 01 Meditech. Измерение АД начинали утром с интервалами 30 мин ночью и 15 мин днем. Анализировали САД (средние

значения систолического артериального давления) и ДАД (диастолического артериального давления) отдельно по фазам бодрствования и сна. Количество успешных измерений АД за сутки должно было быть не менее 85 % от всех зарегистрированных. За нормативные значения АД в ночное время принимали величины менее 120/80 мм.рт.ст., в дневное время менее 140/90 мм.рт.ст. Суточный профиль АД оценивали по общепринятым нормативам: достаточное снижение АД – «dipper» (10-20 %), парадоксальная ночная гипертензия – «night-reaker» (менее 0), недостаточное снижение АД – «non-dipper» (менее 10 %), избыточное снижение – «over-dipper» (более 20 %) [71].

Обследование больных и интерпретация данных ЭхоКГ и СМАД проводились в отделении функциональной диагностики МАУЗ ГКБ№1 (зав. отделением Палько Н.Н.).

Реографию проводили с применением монитора МАРГ 10-01 («Микролюкс», Челябинск, Россия. Регистрационное удостоверение Минздрава РФ № 29/08050902/4634-02 от 27.10.2002, сертификат соответствия № РОСС. RU. АЮ 45.В00211). Данный метод основан на регистрации пульсовых изменений сопротивления (импеданса) пальца кисти и грудной клетки, проведении корреляции между основными параметрами реографии сердечно-сосудистой системы. Фиксировали последовательные изменения за каждое сердечное сокращение в объеме 500 ударов. Оценивали следующие показатели: систолический индекс (СИ), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), амплитуду пульсации периферических сосудов (АФПГ), симпатический сосудистый тонус (S), конечный диастолический индекс (КДИ), индекс общего периферического сопротивления сосудов (иОПСС), сатурацию тканей кислородом. Также фиксировали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Референсные значения показателей реовазографии представлены в таблице 2.6. Интерпретация данных реовазографии проводились совместно с д.м.н., заведующим кафедрой анестезиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России Астаховым А.А.



Таблица 2.6 - Основные нормативы реовазографии

ЧСС (уд/мин)	60-80
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	2,72-4,08
УО (мл/уд)	55-125
АФПГ (перф. ед.)	40-80
ФВ (%)	55-80
Z <sub>0</sub> (Ом)	20-40
Sat O <sub>2</sub> (%)	95-100
иОПСС (дин.с.см-5)	1200-1600
ИДК (мл/мин/м <sup>2</sup> )	500-700

С целью топической диагностики опухолей надпочечников применяли различные лучевые методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Морфологические исследования удаленных феохромоцитом выполнены в патологоанатомическом отделении МАУЗ ЧГКБ №1. При оценке результатов гистологического исследования использовали Международную гистологическую классификацию эндокринных опухолей, 1983 г. [79].

Предоперационная подготовка, включающая применение селективного  $\alpha_1$ -адреноблокатора (доксазозин), проводилась у 102 (91,1%) из 112 пациентов с феохромоцитомами. Предоперационная подготовка не применялась у 10 больных с «немыми» феохромоцитомами.

Об эффективности и достаточности  $\alpha$ -адреноблокады в сравниваемых группах больных судили по традиционным клиническим критериям и по данным реографии:

1. Традиционные критерии оценки адекватности предоперационной подготовки. На начальных этапах нашего исследования о готовности больного к оперативному лечению судили на основании субъективных ощущений пациентов и данных аутометрии АД и ЧСС. Доза и продолжительность приёма  $\alpha$ -адреноблокаторов подбирались индивидуально до нормализации ЧСС и достижения нормального значения уровня артериального давления без гемодинамических кризов. Предоперационную подготовку начинали с назначения 2 мг доксазозина на ночь под контролем артериального давления (каждые 3-4 часа с 8 до 20 часов). При сохранении повышенного АД в течение 3 суток дозу доксазозина увеличивали на 2 мг каждые три дня до нормализации артериального давления (максимальная суточная доза 16 мг). Терминологически такой способ проведения предоперационной подготовки мы назвали «традиционным».

2. Гемодинамические критерии оценки адекватности предоперационной подготовки. Для оценки готовности больного феохромоцитомой к оперативному лечению дополнительно оценивали показатели биоимпедансной реографии. Исходно и после достижения традиционных критериев адекватности  $\alpha$ -адреноблокады, проводили биоимпедансную реографию. В дальнейшем каждые 3 дня осуществляли мониторинг биоимпедансной реографии без увеличения дозы доксазозина. Предоперационную подготовку считали достаточной после нормализации показателей иОПСС и АФПГ. Данный способ предоперационной подготовки терминологически мы назвали «гемодинамическим» способом.

Гемодинамические исследования проводили перед началом  $\alpha$ -адреноблокады, после достижения клинической стабилизации АД и ЧСС, и каждые последующие 3 дня до нормализации показателей иОПСС и АФПГ.

В зависимости от способа оценки эффективности предоперационной подготовки («традиционно» или «гемодинамически») каждая клиническая группа была разделена на две подгруппы:

1. Среди больных с постоянной формой АГ при феохромоцитоме, первую подгруппу составили 14 (56%) больных, критерием готовности к операции у которых считали нормализацию артериального давления (традиционный способ). Во вторую подгруппу вошли 11(44%) больных с постоянной формой АГ, у которых о готовности к оперативному лечению судили по данным биоимпедансной реографии (гемодинамический способ).

2. У больных с пароксизмальной формой АГ при феохромоцитоме, первую подгруппу составили 16(37,5%) больных, критерием готовности к операции у которых считали отсутствие гипертензивных кризов в течение недели (традиционный способ). Во второй подгруппе было 20 (62,5%) больных с пароксизмальной формой АГ, у которых о готовности к оперативному лечению судили по данным биоимпедансной реографии (гемодинамический способ).

3. У больных со смешанной формой феохромоцитомы, первую подгруппу составили 16 (61,5%) больных, критерием готовности к операции у которых считали достижение нормального уровня артериального давления и отсутствие гипертензивных кризов в течение недели (традиционный способ). 10 (38,5%) больных со смешанной формой АГ вошли во вторую подгруппу, у которых о готовности к оперативному лечению судили по результатам биоимпедансной реографии (гемодинамический способ).

4. Первую подгруппу больных с «немыми» феохромоцитомами составили 9(60%) пациентов, которым предоперационная подготовка не проводилась, а диагноз феохромоцитомы был установлен лишь во время операции и в дальнейшем подтвержден гистологическим исследованием. Во вторую подгруппу вошли 5(33,3%) пациентов, у которых феохромоцитома была

заподозрена на дооперационном этапе. Во всех этих 5 случаях была проведена предоперационная подготовка с использованием  $\alpha$ -адреноблокаторов в течении 7 дней (гемодинамический способ).

Все больные с феохромоцитомами были оперированы с использованием различных хирургических доступов и технологий. С использованием модифицированного торакофренолапаротомного доступа [44] оперировано 65 (58%) пациентов. Адреналэктомия из трансабдоминального мини-доступа выполнена у 31 (27,7%) пациента. Ретроперитонеальный доступ - 7 (6,3%) пациентов, лапароскопическая адреналэктомия – 9 (8%) пациентов.

Сравнительная оценка влияния операционного доступа на показатели кровообращения в зависимости от способа оценки предоперационной подготовки проведена у 65 больных, оперированных из торакофренолапаротомного доступа и 31 пациента, оперированного с использованием технологии мини-доступа.

Статистический анализ производили методами вариационной статистики на компьютере с использованием программ Excel и Statistica 10.

Для проверки гипотезы о нормальном распределении выборки использован критерий Шапиро-Уилка и/или критерий Пирсона. Параметрические данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – доверительный интервал. Относительные частоты представлены в процентах (%). При сравнении несвязанных групп применяли критерий Манна-Уитни, для связанных групп использован критерий Вилксона. Непараметрические данные представлены в виде медианы ( $Me$ ), а в качестве меры дисперсии выбран межквартильный размах и/или доверительный интервал.

Для сравнения дихотомических и категориальных показателей в двух группах использовались: при ожидаемых частотах в одной или более ячеек менее 5 - точный критерий Фишера, в противном случае - критерий  $\chi^2$ .

Для сравнения категориальных показателей в более чем двух группах первоначально использовался критерий  $\chi^2$  для доказательства интегральных различий между группами с последующим их попарным сравнением с помощью точного теста Фишера. Во всех случаях были использованы двусторонние варианты критериев. За уровень доверительной вероятности был выбран  $p=0,05$ .

Оценка статистической значимости различий при сравнении трех и более групп проводилась с использованием критерия Фридмана с последующим попарным сравнением групп с помощью критерия Манна-Уитни.

Для оценки диагностической значимости лабораторных исследований определяли чувствительность метода = истинно-положительный результат / (истинно-положительный + ложно - отрицательный результат).

Для оценки эффективности способа лечения рассчитывали:

- частоту неблагоприятных исходов в контрольной группе (ЧИК) и группе лечения (ЧИЛ) = числу неблагоприятных исходов / общее число наблюдений

- снижение абсолютного риска развития неблагоприятного исхода

(САР) = ЧИК-ЧИЛ

- снижение относительного риска развития неблагоприятного исхода  
(СОР) = ЧИК/ЧИЛ

- число больных, которых нужно лечить для предотвращения одного неблагоприятного события (ЧБНЛ) =  $1/\text{САР}$

## ГЛАВА 3.

### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ

#### 3.1 Особенности клинического течения феохромоцитомы

У 97 (86,6%) больных ведущим клиническим проявлением феохромоцитомы был синдром артериальной гипертензии. Продолжительность существования синдрома АГ до установления диагноза феохромоцитомы в зависимости от типа АГ была различной. При постоянной форме АГ она составляла в среднем  $4,2 \pm 2,1$  года, при пароксизмальной форме АГ –  $1,5 \pm 0,6$  года. У пациентов со смешанной формой АГ гипертензионный анамнез был самым продолжительным –  $6,5 \pm 2,8$  лет.

Кроме артериальной гипертензии у больных феохромоцитомой встречались и другие клинические симптомы (таблица 3.1).

Так, у 23 (92%) пациентов с постоянной формой артериальной гипертензии встречались утомляемость и слабость, у 18 (72%) - боли в области сердца и вегетососудистые нарушения (потливость и бледность кожных покровов), снижение остроты зрения отмечали 18 (72%) больных. Нередко пациенты данной группы жаловались на нарушения ритма сердца и головную боль - 12 (48%). Симптомы нарушения функции пищеварительного тракта в виде тошноты, рвоты, встречались у 8 (32%) больных. Субфебрилитет был отмечен у 1 (4%) пациента.

В группе с пароксизмальной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме, симптоматика была более выражена, чем при постоянной форме АГ. При этом большинство жалоб возникали во время гипертензивного приступа, тогда как в межкризовый период пациенты чувствовали себя относительно удовлетворительно.

Таблица 3.1 - Встречаемости различных клинических симптомов у больных феохромоцитомой в зависимости от формы АГ

Симптомы	Постоянная форма (1) n=25 Абс (%)	Пароксизмальная форма (2) n=42 Абс (%)	Смешанная форма (3) n=30 Абс (%)	«немая» форма (4) n=15 Абс (%)	Статистическая значимость различий
Нарушения ритма сердца	12(48%)	9(21,5%)	18(60%)	0(0%)	$P_{1-2}=0,03$ , $P_{1-4}<0,01$ , $P_{2-3}=0,02$ , $P_{2-4}=0,01$ , $P_{3-4}<0,01$
Кардиалгия	18(72%)	21(50%)	30(100%)	0(0%)	$P_{1-4}<0,01$ , $P_{2-3}=0,03$ , $P_{2-4}=0,01$ , $P_{3-4}<0,01$
Диспепсия	8(32%)	4(9,5%)	21(70%)	0(0%)	$P_{1-2}=0,02$ , $P_{1-3}=0,05$ , $P_{1-4}<0,01$ , $P_{2-3}=0,02$ , $P_{2-4}=0,05$ , $P_{3-4}<0,01$
Боли в поясничной области	0(0%)	18(43%)	10(33,3%)	0(0%)	$P_{1-2}<0,01$ , $P_{1-3}=0,02$ , $P_{2-4}<0,01$ , $P_{3-4}=0,02$
Головная боль	12(48%)	40(95%)	15(50%)	4(26,7%)	$P_{1-2}=0,01$ , $P_{2-3}=0,03$ , $P_{2-4}<0,01$ , $P_{3-4}=0,05$
Снижение остроты зрения	13(52%)	4(9,5%)	22(73,3%)	0(0%)	$P_{1-2}=0,02$ , $P_{1-4}<0,01$ , $P_{2-3}=0,01$ , $P_{2-4}=0,04$ , $P_{3-4}=0,01$
Субфебрильная температура	1(4%)	0(0%)	8(26,7%)	0(0%)	$P_{1-3}=0,05$ , $P_{2-3}=0,03$ , $P_{3-4}=0,04$
Вегето-сосудистые нарушения	18(72%)	24(58,5%)	30(100%)	2(13,3%)	$P_{1-4}<0,01$ , $P_{1-2}=0,05$ , $P_{2-4}=0,02$ , $P_{2-3}=0,01$ , $P_{3-4}<0,01$
Утомляемость, слабость	23(92%)	41(97,5%)	30(100%)	10(66,7%)	
Полиурия	0(0%)	8(19%)	17(56,7%)	0(0%)	$P_{1-2}=0,03$ , $P_{1-3}=0,01$ , $P_{2-3}=0,02$
Факторы, провоцирующие криз	0(0%)	10(23,8%)	11(36,7%)	0(0%)	$P_{1-2}=0,03$ , $P_{1-3}=0,02$ , $P_{2-4}=0,04$ , $P_{3-4}=0,01$

Примечание: для оценки статистической значимости различий использован точный тест Фишера

Наиболее частыми жалобами у пациентов этой группы были быстрая утомляемость – 41 (97,5%), головная боль - 40 (95%), вегетососудистые нарушения - 24 (58,5%), боли в области сердца 21 (50%). Также 18 (43%) больных отмечали появление болей в поясничной области, 9 (21,5%) – периодические нарушения ритма сердца. Наличие факторов, провоцирующих гипертонический криз отмечено у 10 (23,8%) больных, при этом у 8 (19%) из них отмечалась последующая полиурия. На снижение остроты зрения жаловалось 4 (9,5%) пациента. Диспепсические расстройства, в виде тошноты и рвоты, имелись у 4 (9,5%) больных.

У пациентов со смешанной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме имело место наибольшее количество жалоб. У 30 (100%) больных этой клинической группы отмечались боли в области сердца, вегетососудистые нарушения, утомляемость и слабость. Нарушения функций пищеварительного тракта, в виде тошноты и рвоты, присутствовали у 21 (70%) больного, сердечного ритма у 18 (60%) больных, снижение остроты зрения у 22 (73,3%). Чуть реже больные жаловались на головную боль 15 (50%), субфебрильную температуру - 8 (26,7%) и боли в поясничной области - 10 (33,3%). Наличие факторов, провоцирующих гипертензивный криз, отмечали 11 (36,7%) больных. Полиурия в послеприступном периоде присутствовала в 17 (56,7%) случаях.

Пациенты с «немыми» феохромоцитомами активных жалоб не предъявляли. Однако при тщательном сборе анамнеза установлено, что все они имели те или иные пассивные жалобы в виде утомляемости и слабости 10 (66,7%) пациентов, головной боли 4 (26,7%) пациента и вегетососудистых нарушений 2 (13,3%) пациента. Это обстоятельство требует проведения дополнительных гемодинамических обследований, которые могут обнаружить скрытую дисфункцию симпатoadреналовой системы, характерную для ФХЦ.

Сравнивая основные клинические проявления феохромоцитомы во всех группах, установлено, что наиболее часто у больных присутствовали жалобы на



утомляемость и общую слабость – 104 (92,9%). Развитие вегетососудистых реакций (появление бледности кожных покровов как во время гипертензивного криза, так и при нормальном уровне артериального давления, ощущение внутренней дрожи, потливости) проявлялись у пациентов со смешанной - 30 (100%) и постоянной - 18 (72%) формой АГ при феохромоцитоме.

Нарушения сердечного ритма отмечались у 18 (60%) пациентов со смешанной формой АГ.

Достаточно распространенным симптомом феохромоцитомы во всех клинических группах была головная боль – у 71 (63%) больного. Симптом кардиалгии отмечали 30 (100%) пациентов со смешанной формой АГ, 18 (72%) пациентов с постоянной АГ, и 21 (50%) пациент с пароксизмальной формой АГ при феохромоцитоме. Диспепсические расстройства (тошнота, рвота и боли в животе) присутствовали у пациентов со смешанной формой артериальной гипертензии – 21 (70%). Реже на тошноту жаловались пациенты с постоянной формой АГ– 8 (32%). Боли в поясничной области во время гипертензивного криза отмечали пациенты с пароксизмальной – 18 (43%) и смешанной – 10 (33,3%) формой АГ.

Снижение остроты зрения отмечали пациенты со смешанной – 22 (73,3%) и постоянной – 13 (52%) формой АГ.

Некоторые авторы указывают на присутствие каких-либо факторов, провоцирующих возникновение гипертензивного криза у больных феохромоцитомой (физическая нагрузка, стрессовая ситуация, обильный прием пищи, пальпация живота и другие) [11, 28, 81]. В нашем исследовании данный симптом встречался у 17 (36,7%) больных со смешанной и у 8 (23,8%) с пароксизмальной формой феохромоцитомы.

Таким образом, наиболее частыми симптомами, сопровождающими клиническую картину феохромоцитомы, наряду с артериальной гипертензией были утомляемость и слабость - 104 (92,9%), вегетососудистые реакции - 74

(66,1%), боли в области сердца – 69 (61,6%), снижение остроты зрения – 39 (34,8%) пациентов (рисунок 3.1). Частота встречаемости этих симптомов наиболее высокая у пациентов со смешанной и постоянной формой артериальной гипертензии при ФХЦ. Несмотря на отсутствие артериальной гипертензии, пациенты с «немыми» феохромоцитомами также предъявляли различные жалобы (утомляемость - 10 (66,7%), головные боли - 4 (26,7%), бледность кожных покровов – 2 (13,3%) пациента).



Рис. 3.1. Клинические проявления феохромоцитомы в зависимости от типа артериальной гипертензии (Абс.)

### 3.2 Результаты лабораторной диагностики феохромоцитом

В нашем исследовании у 98 больных с феохромоцитомой проводилось определение суточной экскреции катехоламинов (адреналина, норадреналина и

ванилилминдальной кислоты) в моче. Исследование конъюгированных метанефринов проведено у 23 больных, начиная с 2010 года.

У пациентов со смешанной формой АГ при феохромоцитоме чувствительность метода определения суточной экскреции катехоламинов в моче была наибольшей - 69% (истинно-положительный результат отмечен у 18 из 26 больных), чуть ниже она была у больных с постоянной формой - 59% (истинно-положительный результат отмечен у 13 из 22 пациентов). При пароксизмальной форме чувствительность метода составила 54% (истинно-положительный результат - в 20 случаях, отрицательный – в 17). У пациентов с «немыми» феохромоцитомами уровень катехоламинов не превышал верхней границы нормы. Общая чувствительность метода при всех клинических формах феохромоцитомы составила 52%.

Чувствительность метода определения конъюгированных метанефринов в суточной моче составила 100% у больных со смешанной формой феохромоцитомы (истинно-положительный результат отмечен у всех больных), 75% при постоянной форме (истинно-положительный результат отмечен у 3 из 4 пациентов) и 85,7% при пароксизмальной форме (истинно-положительный результат отмечен у 6 из 7 больных). При «немых» феохромоцитомах уровень метанефринов мочи не выходил за пределы референсных значений. Общая чувствительность метода определения уровня метанефринов мочи у больных ФХЦ составила 82,6%.

Также было проведено исследование влияния спектра синтезируемых опухолью гормонов на тип артериальной гипертензии (рис. 3.2). Если выявлялось повышение концентрации адреналина в моче при нормальном уровне норадреналина, тип секреции считался адреналиновым. При повышении концентрации норадреналина мочи, тип считался норадреналиновым. При повышении концентрации обоих гормонов в моче, тип секреции расценивался как смешанный.

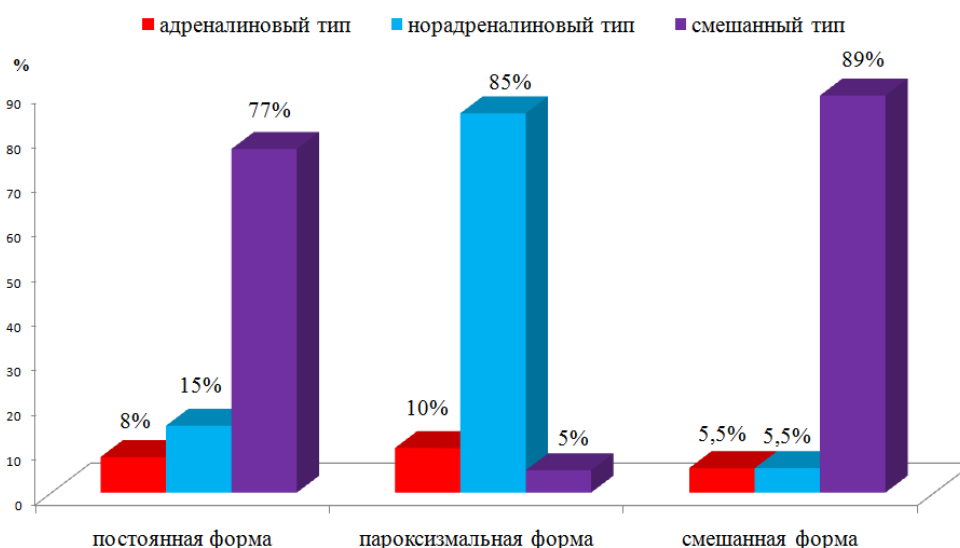


Рис. 3.2. Распределение больных в зависимости от типа секреторной активности феохромоцитомы

При анализе результатов исследования катехоламинов мочи в сравниваемых группах отмечено, что у больных с пароксизмальной формой артериальной гипертензии при ФХЦ отмечен преимущественно норадреналиновый тип секреции – 34 (85%) случаев. У пациентов с постоянной формой артериальной гипертензии выявлен смешанный тип гормональной секреции – 17 (77%) случаев. При смешанной форме АГ в 25 (89%) случаев также отмечали адреналин-норадреналиновый (смешанный) тип секреторной активности феохромоцитомы.

Установлено, что при постоянной и смешанной формах артериальной гипертензии при феохромоцитоме имелся преимущественно адреналин-норадреналиновый (смешанный тип) секреции, что вероятно и обуславливает наиболее яркую клиническую симптоматику заболевания у этих пациентов.

### 3.3. Особенности патоморфологических изменений феохромоцитом

По вариантам гистологического строения, основанного на соотношениях паренхимы и стромы, выделяли феохромоцитомы трабекулярного 11 (9,8%), солидного 58 (51,8%), альвеолярного 24 (21,4%) и смешанного 19 (17%) строения (таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Гистологическая структура ФХЦ в сравниваемых группах

Гистологический тип ФХЦ	Постоянная форма Абс (%)	Пароксизмальная форма Абс (%)	Смешанная форма Абс(%)	«немая» форма Абс (%)
Солидный	11(44)	24(57,1)	15(50)	8(53,3)
Альвеолярный	6(24)	8(19)	6(20)	4(26,7)
Трабекулярный	3(12)	6(14,3)	2(6,7)	0(0)
Смешанный	5(20)	4(9,6)	7(23,3)	3(20)

Примечание: Здесь и в таблице 3.3 статистически значимых различий между группами не обнаружено (критерий Манна-Уитни).

Статистически значимых различий по вариантам гистологического строения ФХЦ в сравниваемых группах ( $p > 0,05$ ) не было. Далее были сопоставлены размеры удаленных новообразований в сравниваемых клинических группах больных феохромоцитомой (таблица 3.3). Зависимости клинического течения феохромоцитомы от её размеров выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.3 - Размеры удаленных феохромоцитом в сравниваемых клинических группах

Группы	Постоянная форма n=25	Пароксизмальная форма n=42	Смешанная форма n=30	«немая» форма n=15
Размер опухоли М±σ	5,9±2,7	6,2±1,5	5,8±2,6	5,4±1,2

Таким образом, размеры удаленных новообразований и гистологическое строение не оказывали влияние на клинические проявления феохромоцитом ( $p > 0,05$ ).

Основным синдромом при феохромоцитоме остается артериальная гипертензия различной степени выраженности. Это вызывает тяжелые гемодинамические расстройства и обуславливает высокий риск кардио-церебральных осложнений при ее хирургическом лечении. Изучению особенностей показателей кровообращения и структурно-функциональных изменений сердца у больных феохромоцитомой с различными формами клинического течения заболевания будет посвящена глава 4.

## ГЛАВА 4.

### ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Для изучения параметров кровообращения и структурно-функциональных изменений сердца у больных феохромоцитомой были проведены гемодинамические исследования (эхокардиография, суточное мониторирование артериального давления и биоимпедансная реография) в сравниваемых группах.

#### 4.1 Структурно-функциональные изменения миокарда при феохромоцитоме по данным ЭхоКГ

У больных феохромоцитомой с постоянной формой АГ в отличие от здоровых людей, были увеличены толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) до 1,08 [1,02-1,14]см ( $p=0,02$ ), размер левого предсердия (РЛП) до 3,9 [3,6-4,2] см ( $p=0,01$ ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) до 126 [120-132]г/м<sup>2</sup> ( $p=0,01$ ) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Показатели эхокардиографии больных феохромоцитомой с постоянной формой АГ

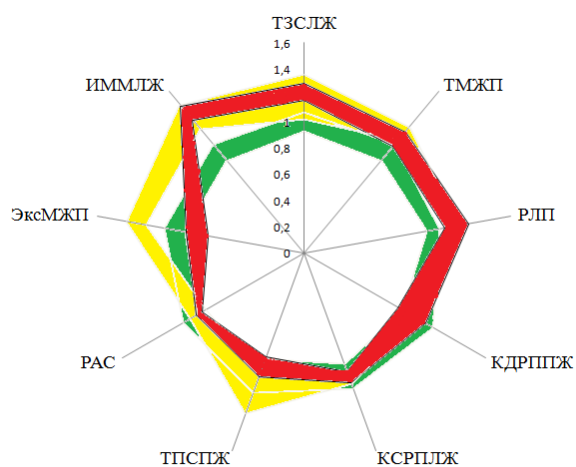
показатели ЭхоКГ	Постоянная форма(1) n=11	ГБ(2) n=64	Здоровые (3) n=30	Статистическая значимость различий	
				p <sub>1,2</sub>	p <sub>1,3</sub>
ТМЖП(см)	1,04[0,98-1,1]	1,09[1,03-1,15]	0,92[0,85-0,99]	0,21	0,31
ПКА(см)	3,45[3,3-3,6]	3,45[3,34-3,56]	3,34[3,21-3,47]	0,19	0,45
ТЗСЛЖ(см)	1,08[1,02-1,14]	1,05[0,90-1,2]	0,88[0,82-0,94]	0,12	0,02
КДО(мл)	126,6[117,3-135,9]	128,7[107,7-149,7]	110,4[96,2-124,6]	0,31	0,18
РЛП(см)	3,9[3,6-4,2]	3,80[3,65-3,95]	3,30[3,14-3,46]	0,09	0,01
УО(мл)	81,2[72,1-90,3]	70,9 [56,42-85,42]	73,3 [60,17-86,57]	0,21	0,18

## Продолжение таблицы 4.1

КСРПЛЖ(см)	3,18[3,04-3,32]	3,21[3,07-3,35]	3,16[2,83-3,49]	0,12	0,07
РАС(см)	1,86[1,81-1,91]	1,89[1,75-2,03]	2,03[1,91-2,15]	0,14	0,05
ЭксМЖП(см)	0,76[0,68-0,84]	1,19[1,12-1,26]	0,92[0,85-0,99]	0,01	0,04
ТПСПЖ(см)	0,34[0,31-0,37]	0,42[0,36-0,48]	0,37[0,32-0,42]	0,14	0,31
КДРППЖ(см)	1,88[1,63-2,13]	1,79[1,64-1,94]	1,96[1,70-2,22]	0,08	0,07
ЭксЗС(см)	1,18[1,1-1,26]	1,09[0,98-1,2]	1,09[0,99-1,19]	0,24	0,27
ИММЛЖ(г/м <sup>2</sup> )	126[120-132]	122[111-133]	90,6[83,4-97,9]	0,39	0,01
ДЗЛК(мм.рт.ст)	11,26[10,22-12,3]	13,4[12,6-14,2]	11,2[10,6-11,8]	0,04	0,39

Примечание: Здесь и далее в таблицах 4.2-4.5 приведены выборочное среднее и 95% доверительный интервал для выборочного среднего. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия Манна-Уитни.

Также у пациентов данной группы отмечено статистически значимое снижение ЭксМЖП до 0,76 [0,68-0,84] см в отличие от здоровых людей ( $p=0,04$ ) и больных гипертонической болезнью ( $p=0,01$ ) (рисунок 4.1).



■ феохромоцитома ■ здоровые ■ ГБ

Рис. 4.1. Статистически значимые различия ЭхоКГ у больных феохромоцитомой с постоянной формой АГ

Подобные изменения свидетельствуют о наличии у больных данной клинической группы гипертрофии миокарда левого желудочка (в отличие от здоровых людей) с гипокинезией межжелудочковой перегородки (в отличие от больных ГБ).

При пароксизмальной форме артериальной гипертензии у больных феохромоцитомой структурно-функциональные изменения миокарда, в отличие от здоровых людей, характеризовались утолщением межжелудочковой перегородки (ТМЖП) до 1,10 [1,03-1,17] см ( $p=0,02$ ) и увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) 120,4[109,3-131,5] ( $p=0,02$ ). При этом экскурсия межжелудочковой перегородки (ЭксМЖП) у них была достоверно ниже, чем у здоровых людей (0,92 [0,85-0,99] см.,  $p=0,02$ ) и больных ГБ (1,19 [1,12-1,26] см.,  $p=0,004$ ) и составила 0,71 [0,64-0,78] см. (таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Показатели эхокардиографии больных феохромоцитомой с пароксизмальной формой АГ

показатели ЭхоКГ	Пароксизмальная форма (1) n=20	ГБ(2) n=64	Здоровые (3) n=30	p <sub>1,2</sub>	p <sub>1,3</sub>
ПКА(см)	3,36[3,08-3,64]	3,45[3,34-3,56]	3,34[3,21-3,47]	0,17	0,09
ТПСПЖ(см)	0,44[0,37-0,51]	0,42[0,36-0,48]	0,37[0,32-0,42]	0,25	0,19
РЛП(см)	3,35[3,11-3,59]	3,80[3,65-3,95]	3,30[3,14-3,46]	0,02	0,11
КСРПЛЖ(см)	3,26[3,14-3,38]	3,21[3,07-3,35]	3,16[2,83-3,49]	0,36	0,12
ТЗСЛЖ(см)	0,95[0,88-1,02]	1,05[0,90-1,2]	0,88[0,82-0,94]	0,12	0,21
ЭксЗС(см)	1,02[0,95-1,09]	1,09[0,98-1,2]	1,09[0,99-1,19]	0,21	0,16
РАС(см)	1,95[1,89-2,01]	1,89[1,75-2,03]	2,03[1,91-2,15]	0,14	0,25
ДЗЛК(мм рт.ст)	10,08[7,26-12,9]	13,4[12,6-14,2]	11,2[10,6-11,8]	0,07	0,37



## Продолжение таблицы 4.2

ЭксМЖП(см)	0,71[0,64-0,78]	1,19[1,12-1,26]	0,92[0,85-0,99]	<0,01	0,02
КДРППЖ(см)	1,73[1,51-1,95]	1,79[1,64-1,94]	1,96[1,70-2,22]	0,33	0,26
КДО(мл)	127,5[116,9-138,1]	128,7[107,7-149,7]	110,4[96,2-124,6]	0,28	0,32
ТМЖП(см)	1,10[1,03-1,17]	1,09[1,03-1,15]	0,92[0,85-0,99]	0,09	0,02
ИММЛЖ	120 [109-131]	122[111-133]	90,6[83,4-97,9]	0,14	0,02
УО(мл)	80,6[74,3-86,9]	70,9[56,4-85,4]	73,3[60,7-86,5]	0,12	0,09

Показатели ЭхоКГ у пациентов с пароксизмальной формой артериальной гипертензии при ФХЦ свидетельствуют о наличии гипертрофии миокарда левого желудочка, а снижение экскурсии (ЭксМЖП) и утолщение (ТМЖП) межжелудочковой перегородки указывает на объемную перегрузку правого желудочка (рисунок 4.2).

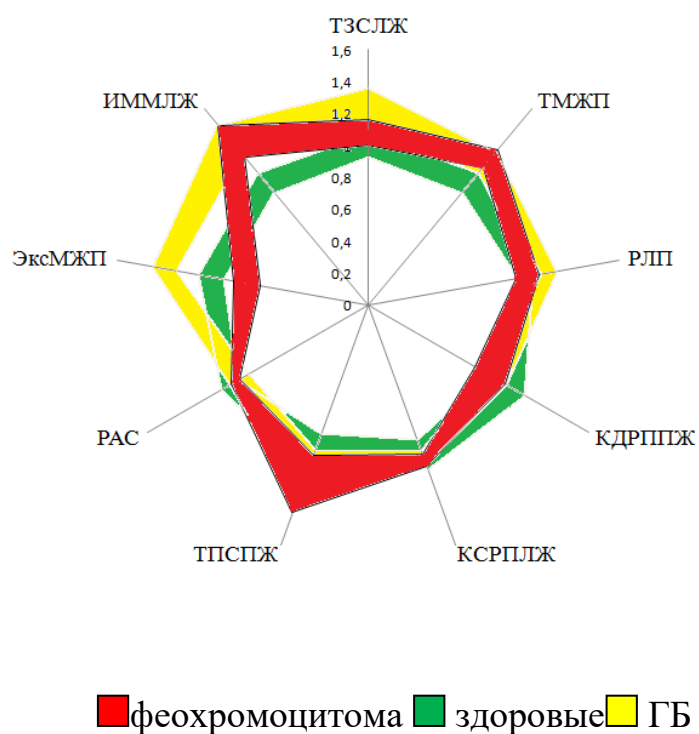


Рис. 4.2. Статистически значимые различия ЭхоКГ у больных феохромоцитомой с пароксизмальной формой АГ

По сравнению со здоровыми людьми у больных со смешанной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме оказались достоверно повышенными: ТЗСЛЖ до 1,23 [1,16-1,3] см ( $p=0,001$ ); ТМЖП до 1,07 [1,0-1,14] см ( $p=0,03$ ). ИММЛЖ у больных феохромоцитомой достоверно выше чем у здоровых людей (90,6 [83,4-97,9],  $p=0,005$ ), и больных гипертонической болезнью (122 [111-133],  $p=0,02$ ) и составил 141[134-148] (таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Показатели эхокардиографии больных феохромоцитомой со смешанной формой АГ

Показатели ЭхоКГ	Смешанная форма(1) n=10	ГБ(2) n=64	Здоровые (3) n=30	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$
ТМЖП(см)	1,07[1,0-1,14]	1,09[1,03-1,15]	0,92[0,85-0,99]	0,1	0,03
ПКА(см)	3,2[3,04-3,36]	3,45[3,34-3,56]	3,34[3,21-3,47]	0,23	0,13
РЛП(см)	3,2[2,92-3,48]	3,80[3,65-3,95]	3,30[3,14-3,46]	0,02	0,17
ЭксЗС(см)	1,15[1,08-1,22]	1,09[0,98-1,2]	1,09[0,99-1,19]	0,24	0,42
КСРПЛЖ(см)	2,8[2,47-3,13]	3,21[3,07-3,35]	3,16[2,83-3,49]	0,11	0,08
ИММЛЖ	141[134-148]	122[111-133]	90,6[83,4-97,9]	0,02	<0,01
ЭксМЖП(см)	0,64[0,54-0,74]	1,19[1,12-1,26]	0,92[0,85-0,99]	<0,01	0,04
ТПСПЖ(см)	0,4[0,34-0,46]	0,42[0,36-0,48]	0,37[0,32-0,42]	0,23	0,19
ТЗСЛЖ(см)	1,23[1,16-1,3]	1,05[0,90-1,2]	0,88[0,82-0,94]	0,08	<0,01
РАС(см)	2,07[1,99-2,15]	1,89[1,75-2,03]	2,03[1,91-2,15]	0,11	0,35
КДО(мл)	108[97,2-119,2]	128[107-149]	110[96,2-124,6]	0,31	0,16
ДЗЛК(мм.рт.ст)	11,1[10,05-12,1]	13,4[12,6-14,2]	11,2[10,6-11,8]	0,03	0,25
КДРППЖ(см)	1,4[1,13-1,67]	1,79[1,64-1,94]	1,96[1,70-2,22]	0,12	<0,01
УО(мл)	85,4[76,2-94,6]	70,9[56,4-85,4]	73,3[60,1-86,5]	0,24	0,15

У больных этой клинической группы конечный диастолический размер правого желудочка (КДРПЖ) составил 1,4 [1,13-1,67] см и оказался достоверно меньше ( $p=0,008$ ) по сравнению со здоровыми людьми. Экскурсия межжелудочковой перегородки (ЭксМЖП) была снижена до 0,64 [0,54-0,74] см по сравнению со здоровыми людьми (0,92 [0,85-0,99],  $p=0,04$ ) и пациентами с ГБ (1,19 [1,12-1,26],  $p=0,007$ ) (рисунок 4.3).

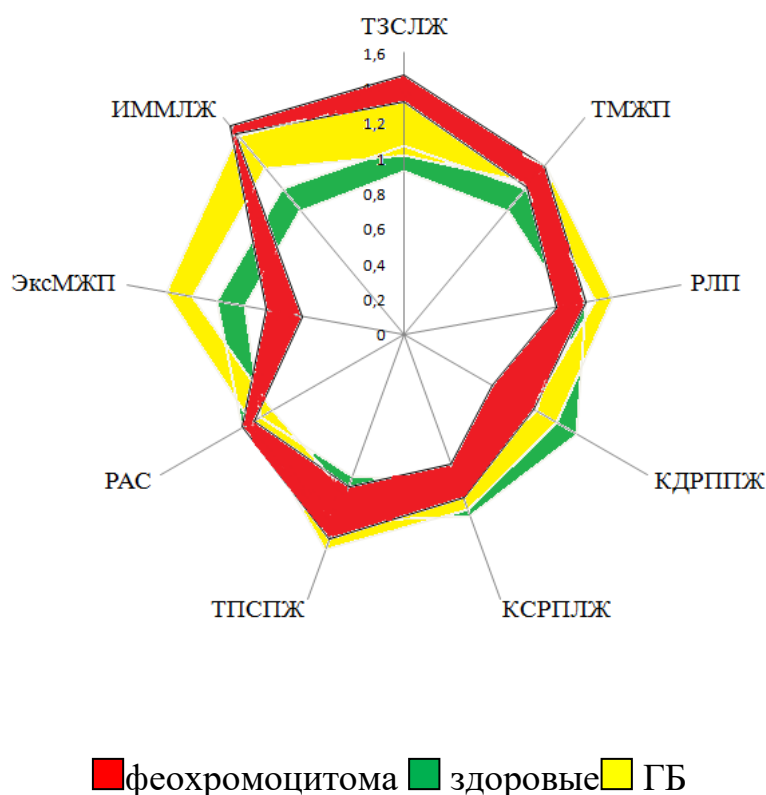


Рис. 4.3. Статистически значимые различия ЭхоКГ у больных феохромоцитомой со смешанной формой АГ

Такие изменения свидетельствуют о выраженных структурно-функциональных изменениях миокарда у больных ФХЦ со смешанной формой АГ, которые характеризуются выраженной гипертрофией левого желудочка и межжелудочковой перегородки, объемной перегрузкой правого желудочка.

У пациентов с «немой» феохромоцитомой в отличие от здоровых людей и больных ГБ достоверно снижена экскурсия межжелудочковой перегородки (ЭксМЖП) 0,6 [0,54-0,66] см ( $p=0,01$  и  $0,03$  соответственно) (таблица 4.4).

Таблица 4.4 - Показатели эхокардиографии больных с «немой»  
феохромоцитомой

показатели	«немая» форма (1) n=10	ГБ(2) n=64	Здоровые (3) n=30	p <sub>1,2</sub>	p <sub>1,3</sub>
ЭхоКГ					
ТМЖП(см)	0,82[0,75-0,89]	1,09[1,03-1,15]	0,92[0,85-0,99]	0,02	0,53
КДО(мл)	115[104,4-126]	128[107-149]	110[96,2-124,6]	0,12	0,25
ТПСПЖ(см)	0,35[0,29-0,41]	0,42[0,36-0,48]	0,37[0,32-0,42]	0,37	0,25
ЭксМЖП(см)	0,6[0,54-0,66]	1,19[1,12-1,26]	0,92[0,85-0,99]	0,01	0,02
РАС(см)	2,01[1,87-2,15]	1,89[1,75-2,03]	2,03[1,91-2,15]	0,21	0, 2
ИММЛЖ	88,5[78,7-98,3]	122[111-133]	90,6[83,4-97,9]	<0,01	0,08
КСРПЛЖ(см)	2,83[2,70-2,96]	3,21[3,07-3,35]	3,16[2,83-3,49]	0,01	0,17
РЛП(см)	3,05[2,83-3,27]	3,80[3,65-3,95]	3,30[3,14-3,46]	0,01	0,26
ПКА(см)	3,16[2,94-3,38]	3,45[3,34-3,56]	3,34[3,21-3,47]	0,16	0,14
ЭксЗС(см)	1,1[1,02-1,18]	1,09[0,98-1,2]	1,09[0,99-1,19]	0,12	0,52
ТЗСЛЖ(см)	0,81[0,75-0,87]	1,05[0,90-1,2]	0,88[0,82-0,94]	0,03	0,14
ДЗЛК(мм рт.ст)	9,66[7,9-11,42]	13,4[12,6-14,2]	11,2[10,6-11,8]	0,02	0,14
КДРППЖ(см)	1,86[1,71-2,01]	1,79[1,64-1,94]	1,96[1,70-2,22]	0,37	0,25
УО(мл)	83,6[76,9-90,3]	70,9[56,4-85,4]	73,3[60,1-86,5]	0,08	0,07

Достоверные изменения показателей ЭхоКГ при «немой» форме феохромоцитомы представлены на рисунке 4.4.

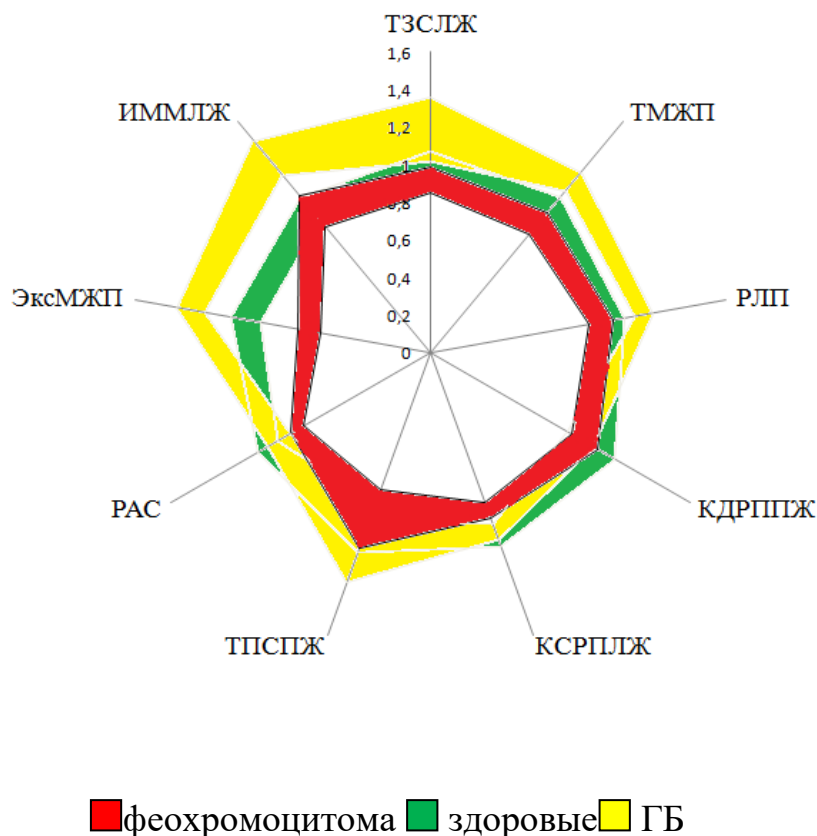


Рис. 4.4. Статистически значимые различия ЭхоКГ у больных с «немыми» феохромоцитомами

Для выявления различий структурно-функциональных изменений миокарда в зависимости от формы АГ при феохромоцитоме произведено сравнение показателей эхокардиографии в клинических группах (таблица 4.5). Гипертрофия миокарда за счет увеличения толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) была максимальной (1,23 [1,16-1,3] см.) у пациентов со смешанной формой АГ при ФХЦ, чуть меньше у пациентов с постоянной формой АГ (1,08 [1,02-1,14] см.). Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) была меньше у пациентов с «немыми» феохромоцитомами (0,82[0,75-0,89] см.). Максимальный размер левого предсердия (РЛП) отмечен у пациентов с постоянной формой артериальной гипертензии при ФХЦ (3,9 [3,6-4,2] см.), а минимальный – в группе больных с «немыми» феохромоцитомами (3,05[2,83-3,27] см.).

Таблица 4.5. – Сравнительные показатели ЭхоКГ больных феохромоцитомой

показатели ЭхоКГ	Постоянная форма(1) n=11	Пароксизма- льная форма (2) n=20	Смешанная форма (3) n=10	«немая» форма (4) n=10	Статистическая значимость различий
ТМЖП (см)	1,04 [0,98-1,1]	1,10 [1,03-1,17]	1,07 [1,0-1,14]	0,82 [0,75-0,89]	$P_{1-4}=0,02$ , $P_{2-4}=0,01$ , $P_{3-4}=0,03$
РАС (см)	1,86 [1,81-1,91]	1,95 [1,89-2,01]	2,07 [1,99-2,15]	2,01 [1,87-2,15]	$P_{1-3}=0,05$
ЭксМЖП (см)	0,76 [0,68-0,84]	0,71 [0,64-0,78]	0,64 [0,54-0,74]	0,6 [0,54-0,66]	$P_{1-4}=0,05$
РЛП (см)	3,9 [3,6-4,2]	3,35 [3,11-3,59]	3,2 [2,92-3,48]	3,05 [2,83-3,27]	$P_{1-2}<0,01$ , $P_{1-3}=0,02$ , $P_{1-4}<0,01$ , $P_{2-4}=0,04$ , $P_{3-4}=0,05$
КСРПЛЖ (см)	3,18 [3,04-3,32]	3,26 [3,14-3,38]	2,8 [2,47-3,13]	2,83 [2,70-2,96]	$P_{1-4}=0,03$ , $P_{2-3}=0,01$ , $P_{2-4}=0,02$
ТПСПЖ (см)	0,34 [0,31-0,37]	0,44 [0,37-0,51]	0,4 [0,34-0,46]	0,35 [0,29-0,41]	
ТЗСЛЖ (см)	1,08 [1,02-1,14]	0,95 [0,88-1,02]	1,23 [1,16-1,3]	0,81 [0,75-0,87]	$P_{1-2}=0,02$ , $P_{1-3}=0,03$ , $P_{1-4}=0,02$ , $P_{2-3}<0,01$ , $P_{2-4}=0,05$ , $P_{3-4}<0,01$
КДРППЖ (см)	1,88 [1,63-2,13]	1,73 [1,51-1,95]	1,4 [1,1-1,6]	1,86 [1,71-2,01]	$P_{3-4}=0,01$
ПКА (см)	3,45 [3,3-3,6]	3,36 [3,08-3,64]	3,2 [3,04-3,36]	3,16 [2,94-3,38]	
ИММЛЖ (г)	126 [120-132]	120,4 [109,3-131,5]	141 [134-148]	88,5 [78,7-98,3]	$P_{1-3}=0,03$ , $P_{1-4}=0,01$ , $P_{2-3}=0,02$ , $P_{2-4}=0,03$ , $P_{3-4}<0,01$
КДО (мл)	126,6 [117,3-135,9]	127,5 [116,9-138,1]	108,2 [97,2-119,2]	115,2 [104,4-126]	
ДЗЛК (мм рт.ст)	11,26 [10,22-12,3]	10,1 [8,26-11,9]	11,1 [10,05-12,15]	9,66 [7,9-11,42]	
ЭксЗС (см)	1,18 [1,1-1,26]	1,02 [0,95-1,09]	1,15 [1,08-1,22]	1,1 [1,02-1,18]	$P_{1-2}=0,03$
УО (мл)	81,2 [72,1-90,3]	80,6 [74,3-86,9]	85,4 [76,2-94,6]	83,6 [76,9-90,3]	

Размеры левого предсердия у больных с пароксизмальной и смешанной формами АГ при феохромоцитоме достоверно не отличались ( $p=0,11$ ).

Конечный диастолический размер полости правого предсердия (КДРППЖ) был статистически меньше у больных со смешанной формой АГ (1,4 [1,13-1,67] см.) по сравнению с «немыми» феохромоцитомами (1,86 [1,71-2,01] см.). В других клинических группах различий по этому показателю не было.

Конечный систолический размер полости левого желудочка (КСРПЛЖ) был меньше у пациентов со смешанной формой АГ (2,8[2,47-3,13] см.) и «немой» ФХЦ (2,83[2,70-2,96] см.), по сравнению с постоянной (3,18 [3,04-3,32] см.) и пароксизмальной (3,26 [3,14-3,38] см.) формами.

У больных со смешанной формой АГ при феохромоцитоме амплитуда раскрытия аортальных створок (РАС) была больше (2,07[1,99-2,15] см.), чем при постоянной форме АГ (1,86 [1,81-1,91] см.).

Экскурсия задней стенки миокарда (эксЗС) была минимальной пациентов с пароксизмальной формой АГ при феохромоцитоме (1,02 [0,95-1,09] см.). Экскурсия межжелудочковой перегородки (ЭксМЖП) была максимальной у пациентов с постоянной формой АГ (0,76[0,68-0,84] см.).

Максимально высокий индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) отмечался у пациентов со смешанной формой артериальной гипертензии при ФХЦ (141 [134-148]). В группах больных с постоянной (126 [120-132]) и пароксизмальной (120,4 [109,3-131,5]) формой АГ индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) был достоверно ниже. Нормальные значения ИММЛЖ отмечались лишь у пациентов с «немыми» феохромоцитомами (88,5[78,7-98,3]).

Таким образом, при оценке структурно-функционального состояния миокарда по данным ЭхоКГ, было установлено, что у больных феохромоцитомами, кроме группы «немых», имелась гипертрофия миокарда левого желудочка. Наиболее выраженная гипертрофия миокарда отмечалась у больных со смешанной формой ФХЦ, где она сочеталась с объемной перегрузкой правых отделов сердца. У больных с «немыми» феохромоцитомами в отличие от здоровых людей и от больных ГБ, имелась гипокинезия межжелудочковой перегородки. Несмотря на наличие структурных изменений в миокарде, явных функциональных нарушений у больных ФХЦ (изменений КДО и УО) обнаружено не было.

Обнаруженные структурно-функциональные изменения миокарда у больных феохромоцитомой свидетельствуют об их зависимости от клинической формы АГ.

#### **4.2. Особенности гемодинамических изменений у больных феохромоцитомой по данным биоимпедансной реографии**

Для комплексной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных феохромоцитомой дополнительно был использован метод биоимпедансной реографии, основанный на регистрации пульсовых изменений сопротивления (импеданса) пальца кисти и грудной клетки. Сравнение проводилось между больными с различными типами АГ при феохромоцитоме и со здоровыми людьми.

Показатели биоимпедансной реографии у больных с постоянной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме в сравнении со здоровыми людьми представлены в таблице 4.6. При постоянной форме артериальной гипертензии у больных феохромоцитомой имелось достоверное ( $p=0,02$ ) повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС)  $87,3 \pm 5,6$  уд/мин и индекса общего периферического сопротивления сосудов (иОПСС)  $1989,5 \pm 52$  дин.с.см<sup>-5</sup>м<sup>2</sup> ( $p=0,01$ ), отмечалось снижение ударного объема сердца (УО)  $68 \pm 4,1$  мл/уд



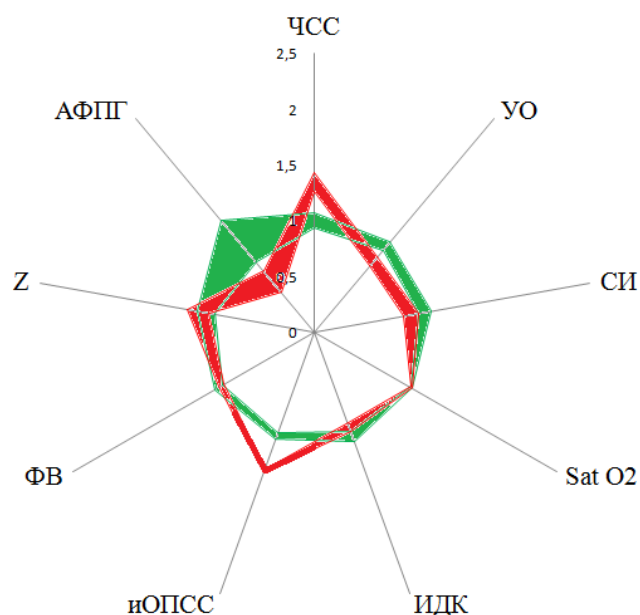
( $p=0,01$ ), амплитуды фотоплетизмографии (АФПГ)  $24,3\pm 5,2$  ( $p=0,02$ ) и сердечного индекса (СИ)  $2,8\pm 0,2$  л/мин/м<sup>2</sup> ( $p=0,01$ ).

Таблица 4.6 - Показатели биоимпедансной реографии больных с постоянной формой АГ при феохромоцитоме

Показатель	Постоянная форма (n = 11)	Здоровые люди (n=30)	Статистическая значимость различий, p
УО (мл/уд)	$68\pm 4,1$	$82,5\pm 3,8$	0,01
ЧСС (уд/мин)	$87,3\pm 5,6$	$65\pm 4,4$	0,02
ФВ (%)	$62,5\pm 1,5$	$64,7\pm 2,5$	0,17
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	$2,8\pm 0,2$	$3,2\pm 0,2$	0,01
иОПСС (дин.с.см <sup>-5</sup> м <sup>2</sup> )	$1989,5\pm 52$	$1477\pm 49$	0,01
ИДК (мл/мин/м <sup>2</sup> )	$526,4\pm 24,5$	$577,7\pm 32$	0,12
Sat O <sup>2</sup> (%)	$99\pm 0,5$	$99\pm 0,5$	0,9
АФПГ (перф. ед.)	$24,3\pm 5,2$	$41,6\pm 9,5$	0,01
Z <sub>0</sub> (Ом)	$36,2\pm 3,1$	$34\pm 3,2$	0,7

Примечание: Здесь и далее в таблицах 4.7- 4.10 представлены выборочное среднее и ошибка выборочного среднего. Для оценки статистической значимости различий использован критерий Манна-Уитни.

Такие изменения указывают на наличие периферического спазма сосудистого русла пациента на фоне постоянно повышенного артериального давления. Это приводит к увеличению постнагрузки на миокард и как следствие к снижению сердечного индекса (рисунок 4.5).



■ феохромоцитома ■ здоровые

Рис. 4.5. Диаграмма статистически значимых различий показателей реографии у больных с постоянной формой АГ при феохромоцитоме и здоровых людей.

В группе с пароксизмальной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме изменения реографии представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 - Показатели биоимпедансной реографии больных с пароксизмальной формой АГ при феохромоцитоме

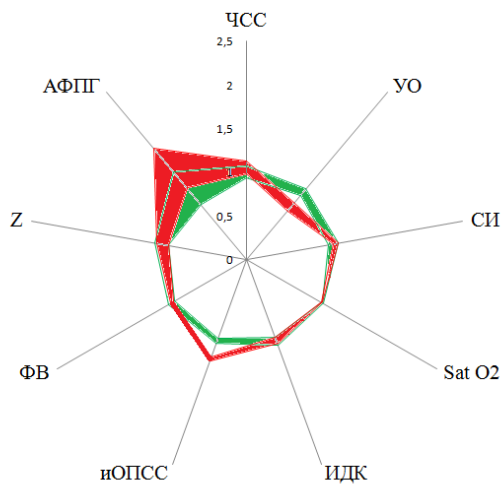
Показатель	Пароксизмальная форма (n=20)	Здоровые люди (n=30)	Статистическая значимость различий, p
УО (мл/уд)	64,4±5,2	82,5±3,8	0,03
ЧСС (уд/мин)	68,2±4,3	65±4,4	0,25
ФВ (%)	64,2±1,2	64,7±2,5	0,37
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	3,3±0,1	3,2±0,2	0,89
иОПСС (дин.с.см <sup>-5</sup> м <sup>2</sup> )	1791,6±41	1477±49	0,03

Продолжение таблицы 4.7

ИДК (мл/мин/м <sup>2</sup> )	570,6±21,7	577,7±32	0,16
Sat O <sup>2</sup> (%)	98,2±0,2	99±0,5	0,8
АФПГ (перф. ед.)	56,4±12,4	41,6±9,5	0,31
Z <sub>0</sub> (Ом)	33,4±2,4	34±3,2	0,56

Отмечено незначительное увеличение индекса общего периферического сопротивления сосудов (иОПСС) 1791,6±41 дин.с.см<sup>-5</sup>м<sup>2</sup>(p=0,03) и снижение ударного объема сердца (УО) 64,4±5,2 мл/уд (p=0,03) при нормальных значениях сердечного индекса (СИ) 3,3±0,1 л/мин/м<sup>2</sup>(p=0,89).

Такие изменения также указывают на наличие спазма периферических сосудов, несмотря на отсутствие постоянно повышенного АД в межкризовый период (рисунок 4.6).



■ феохромоцитома ■ здоровые

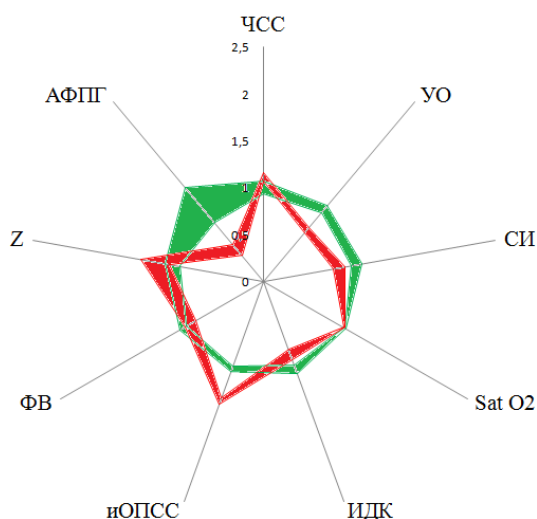
Рис. 4.6. Диаграмма статистически значимых различий показателей реографии у больных с пароксизмальной формой АГ при феохромоцитоме и здоровых людей.

У пациентов со смешанной формой АГ при феохромоцитоме отмечалось значительное повышение индекса общего периферического сопротивления сосудов (иОПСС) до  $2012,3 \pm 49$  дин.с.см<sup>-5</sup>м<sup>2</sup> ( $p=0,01$ ) и повышенное сопротивление грудной клетки до  $40,1 \pm 5,2$  Ом ( $p=0,02$ ). Также выявлены самые низкие показатели ударного объема сердца (УО)  $58,2 \pm 2,7$  мл/уд ( $p=0,005$ ), амплитуды фотоплетизмографии (АФПГ)  $18,1 \pm 3,2$  перф.ед. и сердечного индекса (СИ)  $2,6 \pm 0,2$  л/мин/м<sup>2</sup> ( $p=0,005$ ) со сниженной фракцией выброса (ФВ)  $58,5 \pm 4,3$  % ( $p=0,02$ ). Индекс доставки кислорода тканям (ИДК) был снижен до  $480,6 \pm 32,6$  мл/мин/м<sup>2</sup> ( $p=0,01$ ) (таблица 4.8).

Таблица 4.8 - Показатели биоимпедансной реографии больных со смешанной формой АГ при феохромоцитоме

Показатель	Смешанная форма (n = 10)	Здоровые люди (n=30)	Статистическая значимость различий, p
УО (мл/уд)	$58,2 \pm 2,7$	$82,5 \pm 3,8$	$<0,01$
ЧСС (уд/мин)	$72,5 \pm 3,2$	$65 \pm 4,4$	0,02
ФВ (%)	$58,5 \pm 4,3$	$64,7 \pm 2,5$	0,02
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	$2,6 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,2$	$<0,01$
иОПСС (дин.с.см <sup>-5</sup> м <sup>2</sup> )	$2012,3 \pm 49$	$1477 \pm 49$	0,01
ИДК (мл/мин/м <sup>2</sup> )	$480,6 \pm 32,6$	$577,7 \pm 32$	0,01
Sat O <sup>2</sup> (%)	$97,7 \pm 0,3$	$99 \pm 0,5$	0,02
АФПГ (перф. ед.)	$18,1 \pm 3,2$	$41,6 \pm 9,5$	0,01
Z <sub>0</sub> (Ом)	$40,1 \pm 5,2$	$34 \pm 3,2$	0,02

Спазм периферического сосудистого русла в данной клинической группе привел к снижению обеспечения тканей пациента кислородом (рисунок 4.7).



■ феохромоцитома ■ здоровые

Рис. 4.7. Диаграмма статистически значимых различий показателей реографии у больных со смешанной формой АГ при феохромоцитоме и здоровых людей.

У больных с «немой» феохромоцитомами при РВГ в отличие от здоровых людей отмечалось увеличение индекса общего периферического сопротивления сосудов (иОПСС)  $1631,2 \pm 65$  дин.с.см<sup>-5</sup>м<sup>2</sup> ( $p=0,04$ ) с незначительным снижением ( $p=0,02$ ) ударного объема сердца (УО) до  $65,1 \pm 8,5$  мл/уд (таблица 4.9).

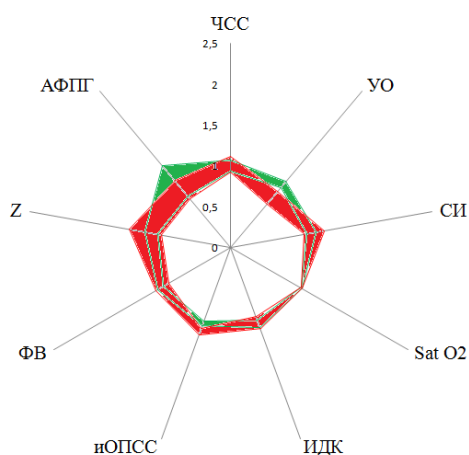
Таблица 4.9 - Показатели биоимпедансной реографии больных с «немой» феохромоцитомой

Показатель	«немая» форма (n = 10)	Здоровые люди (n=30)	Статистическая значимость различий, p
УО (мл/уд)	$65,1 \pm 8,5$	$82,5 \pm 3,8$	0,02
ЧСС (уд/мин)	$66,2 \pm 6,1$	$65 \pm 4,4$	0,21
ФВ (%)	$62,7 \pm 5,9$	$64,7 \pm 2,5$	0,32

## Продолжение таблицы 4.9

СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	3,3±0,4	3.2±0.2	0,78
иОПСС (дин.с.см <sup>-5</sup> м <sup>2</sup> )	1631,2±65	1477±49	0,04
ИДК (мл/мин/м <sup>2</sup> )	565,8±45,9	577.7±32	0,45
Sat O <sup>2</sup> (%)	99±0,5	99±0.5	0,9
АФПГ (перф. ед.)	38,4±5,9	41.6±9.5	0,15
Z <sub>0</sub> (Ом)	36,2±6,8	34±3.2	0,78

Несмотря на отсутствие клинических проявлений, у пациентов с «немой» ФХЦ, также имеется незначительный спазм сосудов на уровне микроциркуляторного русла (рисунок 4.8).



■ феохромоцитома ■ здоровые

Рис. 4.8. Диаграмма статистически значимых различий показателей реографии у больных с «немой» формой феохромоцитомы и здоровых людей.

Для сравнения гемодинамических изменений у пациентов с различными формами артериальной гипертензии при ФХЦ произведено изучение показателей биоимпедансной реографии в клинических группах (таблица 4.10).

Таблица 4.10 - Показатели биоимпедансной реографии при феохромоцитоме в зависимости от формы артериальной гипертензии

Показатель	Постоянная форма (n = 11)	Пароксизмальная форма (n=20)	Смешанная форма (n = 10)	«немая» форма (n = 10)	Статистическая значимость различий
УО (мл/уд)	68±4,1	64,4±5,2	58,2±2,7	65,1±8,5	P <sub>1-3</sub> =0,02
ЧСС (уд/мин)	87,3±5,6	68,2±4,3	72,5±3,2	66,2±6,1	P <sub>1-2</sub> =0,02, P <sub>1-3</sub> =0,03, P <sub>1-4</sub> =0,01
ФВ (%)	62,5±1,5	64,2±1,2	58,5±4,3	62,7±5,9	
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	2,8±0,2	3,3±0,1	2,6±0,2	3,3±0,4	P <sub>1-2</sub> =0,02, P <sub>2-3</sub> =0,01, P <sub>3-4</sub> =0,01
Sat O <sub>2</sub> (%)	99±0,5	98,2±0,2	97,7±0,3	99±0,5	P <sub>1-3</sub> =0,03, P <sub>2-3</sub> =0,05, P <sub>3-4</sub> =0,01
АФПГ (перф. ед.)	24,3±5,2	56,4±12,4	18,1±3,2	38,4±5,9	P <sub>1-2</sub> <0,01, P <sub>1-4</sub> =0,04, P <sub>2-3</sub> <0,01, P <sub>3-4</sub> =0,01
иОПСС (дин.с.см-5)	1989,5±52	1791,6±41	2012,3±49	1631±65	P <sub>1-2</sub> =0,05, P <sub>1-4</sub> =0,03, P <sub>2-3</sub> =0,04, P <sub>2-4</sub> =0,03, P <sub>3-4</sub> <0,01
ИДК (мл/мин/м <sup>2</sup> )	526,4±24,5	570,6±21,7	480±32,6	565±45,9	P <sub>2-3</sub> =0,05, P <sub>2-4</sub> =0,04
Z <sub>0</sub> (Ом)	36,2±3,1	33,4±2,4	40,1±5,2	36,2±6,8	

Сравнивая показатели биоимпедансной реографии в различных клинических группах, были получены следующие достоверные различия:

- частота сердечных сокращений (ЧСС) была максимальной у пациентов с постоянной формой артериальной гипертензией (87,3±5,6уд/мин), в то время у пациентов других клинических групп она не отличалась.

- ударный объём (УО) оказался минимальным у пациентов со смешанной формой АГ (58,2±2,7мл/уд) и не отличался в других клинических группах.

- сердечный индекс (СИ) был достоверно ниже у пациентов с постоянной (2,8±0,2л/мин/м<sup>2</sup>) и смешанной формами АГ при ФХЦ (2,6±0,2 л/мин/м<sup>2</sup>) в

отличие от больных с пароксизмальной формой АГ ( $3,3 \pm 0,1$  л/мин/м<sup>2</sup>) и «немыми» феохромоцитомами ( $3,3 \pm 0,4$  л/мин/м<sup>2</sup>).

- минимальная амплитуда фотоплетизмографии (АФПГ) отмечена у пациентов с постоянной ( $24,3 \pm 5,2$  перф. ед.) и смешанной формах АГ при феохромоцитоме ( $18,1 \pm 3,2$  перф. ед.) и статистически не различалась у пациентов с пароксизмальной формой АГ ( $56,4 \pm 12,4$  перф. ед.) и «немыми» ФХЦ ( $38,4 \pm 5,9$  перф. ед.).

- показатель сатурации кислорода в тканях (SatO<sub>2</sub>) был самый низкий у пациентов со смешанной формой АГ при феохромоцитоме ( $97,7 \pm 0,3\%$ ) без достоверных различий в других клинических группах.

- индекс доставки кислорода к тканям (ИДК) достоверно ниже в группе пациентов со смешанной формой АГ ( $480,6 \pm 32,6$  мл/мин/м<sup>2</sup>) в отличие от пароксизмальной формы АГ ( $570,6 \pm 21,7$  мл/мин/м<sup>2</sup>) и «немой» ФХЦ ( $565,8 \pm 45,9$  мл/мин/м<sup>2</sup>).

- индекс общего периферического сопротивления сосудов (иОПСС) был повышен у пациентов с феохромоцитомами во всех клинических группах. Этот показатель был максимальным в группах больных с постоянной ( $1989,5 \pm 52$  дин.с.см<sup>-5</sup>) и смешанной формами АГ при ФХЦ ( $2012,3 \pm 49$  дин.с.см<sup>-5</sup>). У пациентов с пароксизмальной формой АГ он составил  $1791,6 \pm 41$  дин.с.см<sup>-5</sup>, а у пациентов с «немыми» феохромоцитомами -  $1631,2 \pm 65$  дин.с.см<sup>-5</sup>.

Таким образом, у пациентов с феохромоцитомой во всех клинических группах получены достоверные различия между собой в гемодинамическом статусе. По данным биоимпедансной реографии, наибольшие нарушения на уровне микроциркуляторного русла отмечались у пациентов с постоянной и смешанной формами артериальной гипертензии при ФХЦ, причем в последнем случае эти изменения приводили к гипоксии тканей (снижение индекса доставки кислорода (ИДК)  $480,6 \pm 32,6$  мл/мин/м<sup>2</sup>).



В тоже время, показатели реографии не отличались у больных с пароксизмальной и «немой» формами феохромоцитомы. Несмотря на отсутствие явных клинических проявлений гиперфункции мозгового слоя надпочечников у пациентов с «немой» феохромоцитомой имеется скрытая дисфункция симпато-адреналовой системы, что проявляется увеличением индекса общего периферического сопротивления сосудов (иОПСС) со снижением ударного объема сердца (УО).

#### **4.3 Особенности артериальной гипертензии у больных феохромоцитомой по данным суточного мониторинга АД**

Для изучения динамики показателей АД в течении суток у больных феохромоцитомой в сравниваемых группах проведен суточный мониторинг артериального давления (СМАД). Суточный профиль АД оценивали по общепринятым нормативам: достаточное снижение АД – «dipper» (снижение АД на 10-20 %), парадоксальная ночная гипертензия – «night-peaker» (повышение ночного АД), недостаточное снижение АД – «non-dipper» (снижение АД менее, чем на 10 %), избыточное снижение – «over-dipper» (снижение АД более, чем на 20 %). Контрольную группу составили 64 пациента с гипертонической болезнью I – III ст.

В результате анализа полученных данных установлено, что 6 (54,5 %) больных с постоянной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме имели достаточное снижение ночного систолического артериального давления (Dipper по САД). Достаточное снижение ночного диастолического артериального давления (Dipper по ДАД) отмечено у 7 (63,6 %) пациентов. Недостаточное снижение ночного систолического артериального давления (Non-dipper по САД) имело место у 3 (27,3 %) пациентов и диастолического артериального давления (Non-dipper по ДАД) – у 2 (18,2 %). Избыточного ночного снижения систолического и диастолического артериального давления (Over-dipper) в данной группе больных зарегистрировано не было. Парадоксальное повышение систолического и диастолического артериального

давления в ночное время (Night-peaker) имели 2 (18,2 %) пациента (таблица 4.11).

Таблица 4.11 - Показатели суточного мониторинга артериального давления у пациентов с постоянной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме

Показатель (СМАД)	Постоянная форма (1) n=11	ГБ (2) n=64	Статистическая значимость различий, p
Систолическое артериальное давление (САД)			
Dipper	6 (54,5 %)	18 (53 %)	0,75
Non-dipper	3 (27,3 %)	8 (23,5 %)	0,9
Over-dipper	0 (0 %)	8 (23,5 %)	<0,01
Night-peaker	2 (18,2 %)	0	0,05
Диастолическое артериальное давление (ДАД)			
Dipper	7 (63,6 %)	15 (44,1 %)	0,81
Non-dipper	2 (18,2 %)	11 (32,5 %)	0,65
Over-dipper	0 (0 %)	8 (23,5 %)	<0,01
Night-peaker	2 (18,2 %)	0	0,05

Примечание: здесь и далее в таблицах 4.12-4.14 для оценки статистической значимости различий использован критерий  $\chi^2$  для таблицы 4x2 с последующим попарным сравнением с помощью критерия Фишера.

В отличие от больных гипертонической болезнью, ни у кого из пациентов с постоянной формой АГ при феохромоцитоме не отмечено избыточного (Over-dipper) снижения ночного артериального давления (0 %). При этом ночные

пароксизмы артериальной гипертензии (Night-peaker) встречались у 2 (18,2 %) больных с ФХЦ и отсутствовали при ГБ.

При оценке показателей СМАД у больных с пароксизмальной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме достаточное ночное снижение систолического артериального давления (Dipper по САД) имели – 6 (30 %) больных, достаточное ночное снижение диастолического артериального давления (Dipper по ДАД) – 5 (25 %) (таблица 4.12).

Таблица 4.12 - Показатели суточного мониторинга артериального давления у пациентов с пароксизмальной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме

Показатель (СМАД)	Пароксизмальная форма (1) n=20	ГБ(2) n=64	Статистическая значимость различий, p
Систолическое артериальное давление (САД)			
Dipper	6 (30 %)	18 (53 %)	0,7
Non-dipper	2 (10 %)	8 (23,5 %)	0,58
Over-dipper	2 (10 %)	8 (23,5 %)	0,69
Night-peaker	10 (50 %)	0	<0,01
Диастолическое артериальное давление (ДАД)			
Dipper	5 (25 %)	15 (44,1 %)	0,45
Non-dipper	3 (15 %)	11 (32,5 %)	0,12
Over-dipper	3 (15 %)	8 (23,5 %)	0,31
Night-peaker	9 (45 %)	0	<0,01

Недостаточное ночное снижение систолического артериального давления (Non-dipper по САД) отмечено у 2 (10 %) пациентов, диастолического артериального давления (Non-dipper по ДАД) – у 3 (15 %). Избыточное ночное снижение систолического артериального давления (Over-dipper) было зарегистрировано у 2 (10%) пациентов, диастолического - у 3 (15%). Парадоксальное повышение систолического артериального давления в ночное время (Night-peaker) имели 10 (50 %) пациентов, диастолического - 9 (45%).

В группе с пароксизмальной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме в отличие от ГБ имелись пациенты с ночными пароксизмами артериальной гипертензии (Night-peaker) – 10 (50 %) по САД и 9 (45 %) по ДАД.

У 1 (10 %) пациента со смешанной формой АГ при феохромоцитоме отмечено достаточное снижение ночного систолического артериального давления (Dipper по САД), достаточного снижения ночного диастолического артериального давления (Dipper по ДАД) в этой группе больных отмечено не было. Недостаточное снижение ночного систолического артериального давления (Non-dipper по САД) имелось у 2 (20 %) пациентов, диастолического артериального давления (Non-dipper по ДАД) – у 3 (30 %). Избыточное ночное снижение систолического артериального давления (Over-dipper) было зарегистрировано у 1 (10%) пациента, а диастолического у 2 (20%). Парадоксальное повышение систолического артериального давления в ночное время (Night-peaker) имели 6 (60 %), диастолического 5 (50%) пациентов. Наиболее выраженные различия показателей динамики суточного артериального давления отмечались у пациентов со смешанной формой АГ при феохромоцитоме. В этой группе нормальное снижение диастолического артериального давления в ночное время (Dipper по ДАД) не отмечено ни у одного больного, а нормальное снижение систолического артериального давления в ночное время (Dipper по САД) отмечено лишь у 1 (10 %) пациента (таблица 4.13).

Таблица 4.13 - Показатели суточного мониторинга артериального давления у пациентов со смешанной формой АГ при феохромоцитоме

Показатель (СМАД)	Смешанная форма (1) n=10	ГБ(2) n=64	Статистическая значимость различий, p
Систолическое артериальное давление (САД)			
Dipper	1 (10 %)	18 (53 %)	<0,01
Non-dipper	2 (20 %)	8 (23,5 %)	0,9
Over-dipper	1 (10 %)	8 (23,5 %)	0,75
Night-peaker	6 (60 %)	0	<0,01
Диастолическое артериальное давление (ДАД)			
Dipper	0	15 (44,1 %)	<0,01
Non-dipper	3 (30 %)	11 (32,5 %)	0,9
Over-dipper	2 (20 %)	8 (23,5 %)	0,9
Night-peaker	5 (50 %)	0	<0,01

Среди больных с «немыми» феохромоцитомами достаточное снижение ночного систолического артериального давления (Dipper по САД) имели 3 (30 %), достаточное снижение ночного диастолического артериального давления (Dipper по ДАД) отмечено у 4 (40 %). Недостаточное снижение ночного систолического артериального давления имелось у 3 (30 %) пациентов, диастолического артериального давления (Non-dipper по ДАД) – у 2 (20 %). Избыточное снижения ночного систолического артериального давления (Over-dipper) в этой группе пациентов зарегистрировано не было. Парадоксальное повышение систолического и диастолического артериального давления в ночное время (Night-peaker) имели 4 (40 %) пациента с «немыми» ФХЦ (таблица 4.14).

Таблица 4.14 - Показатели суточного мониторинга артериального давления у пациентов с «немой» формой феохромоцитомы

Показатель (СМАД)	Немая форма (1) n=10	ГБ(2) n=64	Статистическая значимость различий, p
Систолическое артериальное давление (САД)			
Dipper	3 (30 %)	18 (53 %)	0,71
Non-dipper	3 (30 %)	8 (23,5 %)	0,56
Over-dipper	0	8 (23,5 %)	0,02
Night-peaker	4 (40 %)	0	<0,01
Диастолическое артериальное давление (ДАД)			
Dipper	4 (40 %)	15 (44,1 %)	0,9
Non-dipper	2 (20 %)	11 (32,5 %)	0,65
Over-dipper	0	8 (23,5 %)	0,02
Night-peaker	4 (40 %)	0	<0,01

Пациенты с «немыми» феохромоцитомами также имели различия по показателям СМАД от больных ГБ. Несмотря на отсутствие артериальной гипертензии в дневное время, у 4 (40%) пациентов «немой» ФХЦ отмечалось парадоксальное повышение артериального давления в ночное время (Night-peaker). Избыточного снижения артериального давления ночью у пациентов с «немыми» феохромоцитомами не было, в отличие от 8 (23,5%) больных, страдающих ГБ.

В результате сравнительного анализа установлено, что показатели суточного профиля артериального давления у больных феохромоцитомой во всех клинических группах отличались от гипертонической болезни.

Показатели СМАД при феохромоцитоме различались в зависимости от клинического типа ФХЦ: самые низкие показатели достаточного ночного снижения артериального давления (dipper по САД - 10%, по ДАД - 0)

отмечались в группе пациентов со смешанной формой артериальной гипертензии; присутствие избыточного ночного снижения артериального давления было отмечено в группе больных с пароксизмальной (over-dipper - 15%) и смешанной формой ФХЦ (over-dipper 20%); количество Night-peaker по САД составило 50%, 60% и 40% при пароксизмальной, смешанной и «немой» форме ФХЦ соответственно, а при постоянной форме – всего лишь 18,2%.

Таким образом, наибольшие амплитуды колебаний артериального давления в ночное время имели пациенты с пароксизмальной и смешанной формами артериальной гипертензии при феохромоцитоме. Подобные изменения свидетельствуют о постоянно высоком тоне миокарда и недостаточном его «расслаблении» во время ночного сна. Эпизоды повышения артериального давления в ночное время характерны для 40% больных с «немой» феохромоцитомой.

Полученные в результате гемодинамических исследований данные свидетельствуют о наличии у больных феохромоцитомой опасных нарушений кровообращения, что диктует необходимость медикаментозной коррекции этих нарушений в предоперационном периоде.

## ГЛАВА 5

### **ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ $\alpha$ - АДРЕОБЛОКАТОРАМИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВООБРАЩЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ**

Особенности клинического течения и гемодинамических изменений у больных с различными формами АГ при феохромоцитоме диктуют необходимость дифференцированного подхода к предоперационной подготовке. Общеизвестно, что препаратами выбора для предоперационной подготовки являются селективные  $\alpha$ -адреноблокаторы.

Предоперационная подготовка проведена у 102 (91,1%) пациентов с феохромоцитомами. У 10 из 15 больных с «немыми» феохромоцитомами предоперационная подготовка не проводилась. У всех пациентов в качестве селективного  $\alpha_1$ -адреноблокатора использовался доксазозин.

В зависимости от использованных критериев оценки адекватности  $\alpha_1$ -адреноблокады больные с феохромоцитомой дополнительно были разделены на две группы сравнения.

В первой группе (55 больных), эффективность предоперационной  $\alpha$ -адреноблокады оценивали с учетом субъективных ощущений пациентов (частоты симпатoadреналовых кризов) и данных физикального обследования (контроль артериального давления и ЧСС, ортостатической пробы). Доза и продолжительность приёма  $\alpha$ -адреноблокаторов подбирались индивидуально. Предоперационную подготовку начинали с назначения 2 мг доксазозина на ночь под контролем артериального давления. При сохранении повышенного АД дозу доксазозина увеличивали на 2 мг. каждые три дня до нормализации артериального давления (максимальная суточная доза 16 мг).



Предоперационная подготовка считалась достаточной после нормализации АД в течении 3 суток при отсутствии симпатоадреналовых кризов.

Во второй группе (46 пациентов) дополнительно исследовали показатели кровообращения с использованием биоимпедансной реографии (РВГ) и суточного мониторинга артериального давления (СМАД). Критериями адекватности  $\alpha$ -адреноблокады дополнительно считали нормализацию иОПСС (индекса общего периферического сопротивления сосудов) и АФПГ (амплитуды фотоплетизмографии) без ущерба для других функций кровообращения и отсутствие эпизодов ночного повышения АД по данным СМАД. Гемодинамические исследования производили перед началом  $\alpha$ -адреноблокады, после достижения клинической стабилизации АД и ЧСС, и в последующие каждые 3 дня до нормализации иОПСС и АФПГ.

Анализ результатов предоперационной подготовки в обеих группах проводили с учетом клинической формы АГ при феохромоцитоме.

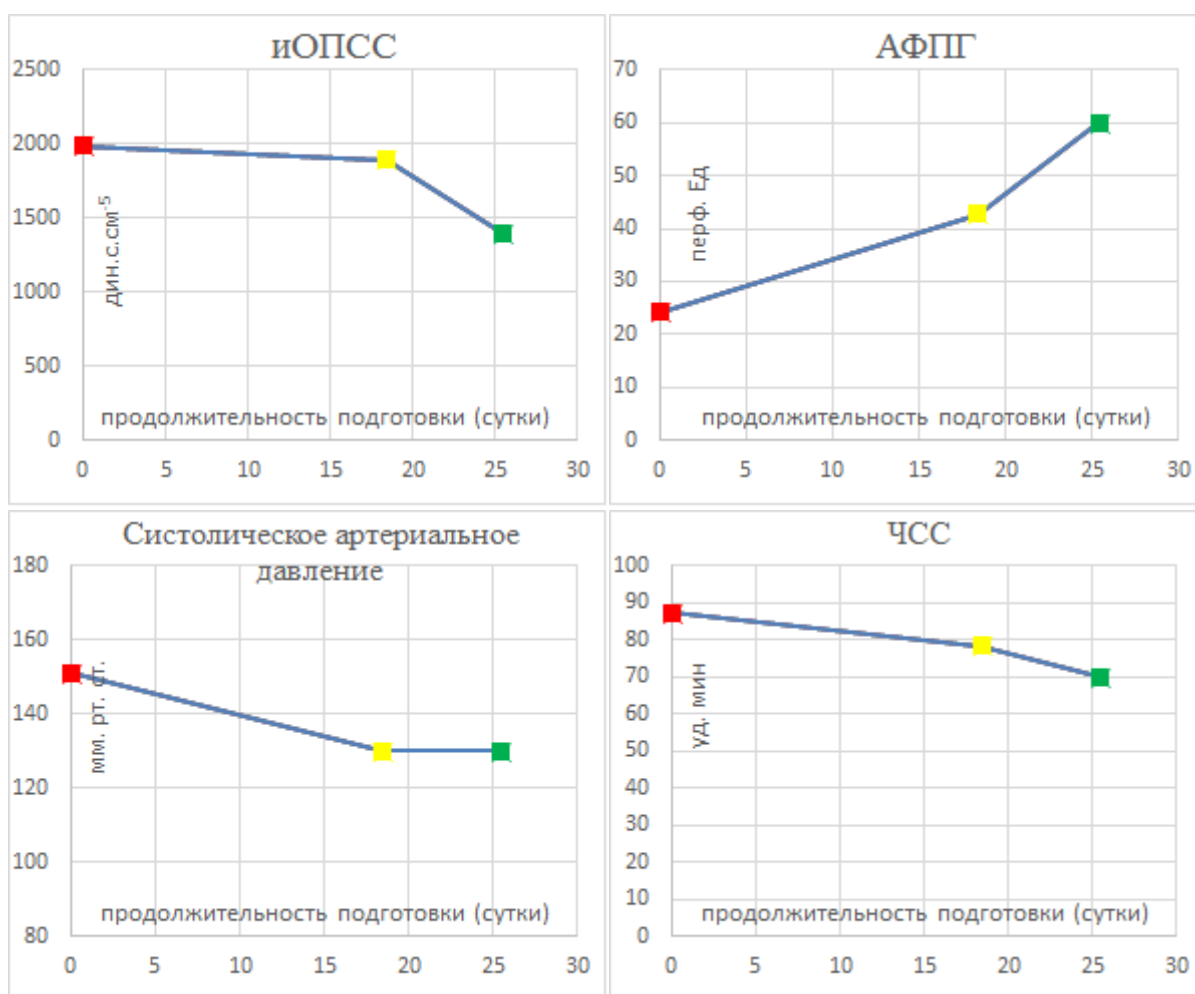
У больных с постоянной формой АГ при феохромоцитоме суточная доза  $\alpha_1$ -адреноблокаторов для достижения клинического эффекта (первая группа) составила  $7,2 \pm 1,6$  мг/сутки с продолжительностью приема  $18,4 \pm 3,1$  суток. Во второй группе больных ФХЦ с постоянной формой АГ показатели реографии на этапе клинической стабилизации артериального давления достоверно мало отличались от исходных, что потребовало продолжения приема  $\alpha_1$ -адреноблокаторов (таблица 5.1). На этапе клинической стабилизации АД у больных феохромоцитомой, несмотря на нормализацию амплитуды фотоплетизмографии (АФПГ) -  $42 \pm 7,7$  перф. ед., по данным реографии сохранялся повышенным иОПСС -  $1892,7 \pm 74$  дин.с.см<sup>-5</sup>, что свидетельствовало о сохраняющемся спазме микроциркуляторного русла, повышенной постнагрузке и скрытой гиповолемии.

Таблица 5.1 - Динамика показателей биоимпедансной реографии на этапах предоперационной подготовки у больных с постоянной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме

Показатели реовазографии	Исходные данные до приема $\alpha$ -адреноблокаторов	Этап клинической стабилизации АД	Нормативы реографии	Статистическая значимость различий, p
ЧСС(уд/мин)	87,3±5,6	78,4±8,2	60-80	0,45
иОПСС(дин.с.см <sup>-5</sup> )	1989,5±52	1892,7±74	1200-1600	0,23
СИ(л/мин/м <sup>2</sup> )	2,8±0,2	2,7±0,3	2,72-4,08	0,24
Sat O <sub>2</sub> (%)	99±0,5	99±1,0	95-100	0,9
АФПГ (перф. ед.)	24,3±5,2	42±7,7	40-80	<0,01
ФВ(%)	62,5±1,5	65±4,7	55-80	0,17
ИДК(мл/мин/м <sup>2</sup> )	526,4±64,5	628,4±59,7	500-700	0,26
УО(мл/уд)	68±4,1	71,3±10,5	55-125	0,09
Z <sub>0</sub> (Ом)	36,2±3,1	38,5±5,9	20-40	0,35

Примечание: Здесь и далее в таблицах 5.2-5.4 представлены выборочное среднее и ошибка выборочного среднего. Для оценки статистической значимости различий использован критерий Манна-Уитни.

При суточном мониторинге артериального давления исходно у 2 (18,2 %) пациентов этой группы имелось парадоксальное повышение систолического и диастолического артериального давления в ночное время (Night-peaker). После  $\alpha$ -адреноблокады, на этапе клинической стабилизации показатели СМАД нормализовались у всех больных, в отличие от показателей РВГ.



■ исходные показатели ■ этап нормализации АД и ЧСС ■ этап нормализации РВГ

Рис. 5.1. Показатели РВГ у пациентов с постоянной формой АГ при феохромоцитоме в зависимости от способа оценки эффективности предоперационной подготовки

Нормализация индекса общего периферического сопротивления сосудов (иОПСС) наступала в среднем через  $25,4 \pm 2,7$  суток, при этом среднесуточная доза  $\alpha$ -адреноблокаторов достигала  $9,3 \pm 1,3$  мг/сутки (рисунок 5.1).

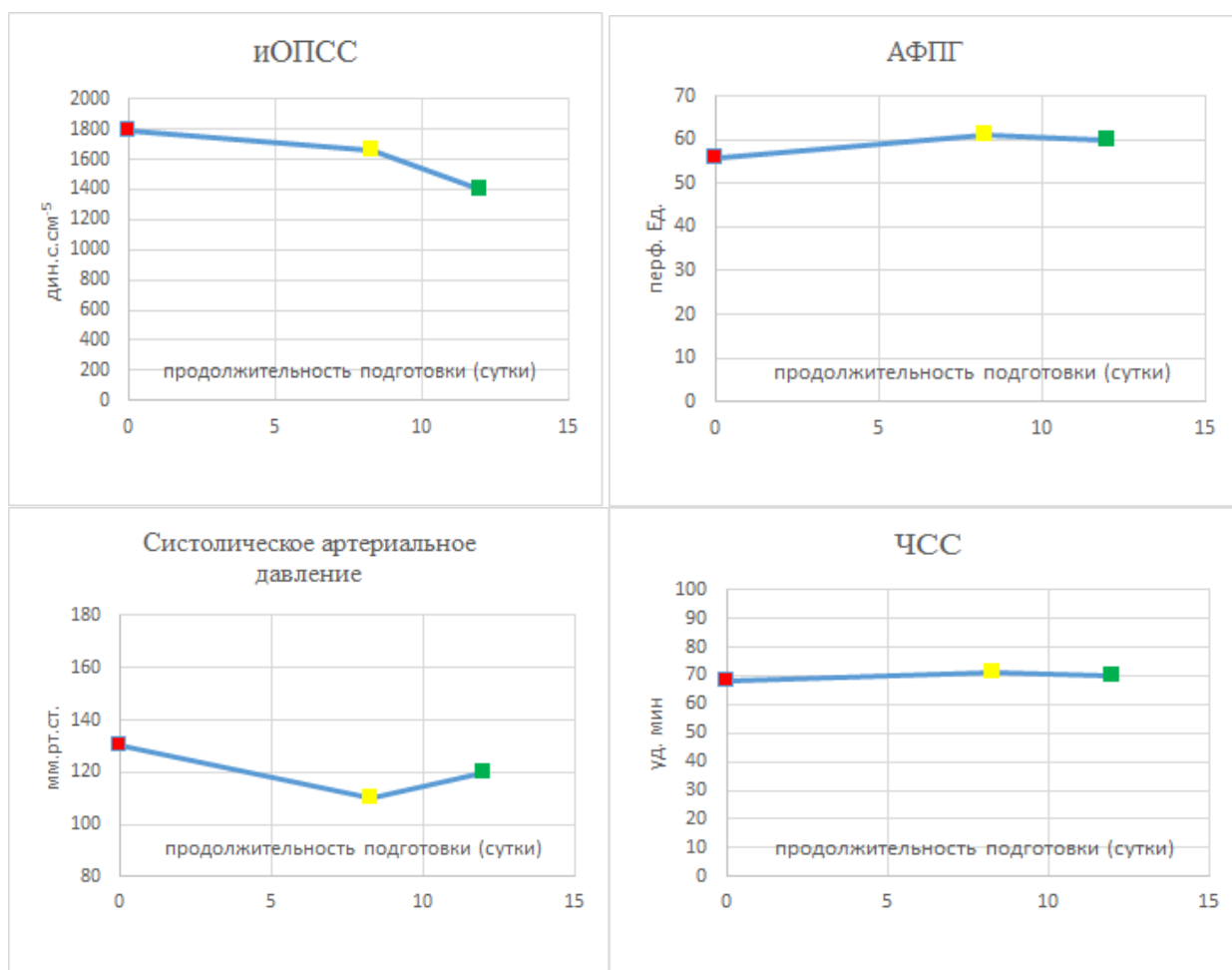
У больных с пароксизмальной формой АГ при феохромоцитоме клинический эффект  $\alpha$ -адреноблокады наступал через  $8,2 \pm 1,2$  суток при среднесуточной дозе доксазозина  $4,2 \pm 1,3$  мг/сутки. При этом, несмотря на отсутствие артериальной гипертензии и симпатoadреналовых кризов, индекс общего периферического сопротивления сосудов (иОПСС) у них оставался

повышенным ( $1657,2 \pm 39$  дин.с.см<sup>-5</sup>), а микроциркуляторное русло спазмированным (таблица 5.2).

Таблица 5.2 - Динамика показателей биоимпедансной реографии на этапах предоперационной подготовки у больных с пароксизмальной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме

Показатели реовазографии	Исходные данные до приема $\alpha$ -адреноблокаторов	Этап клинической стабилизации АД	Нормативы реографии	Статистическая значимость различий, p
ЧСС(уд/мин)	$68,2 \pm 4,3$	$71,3 \pm 6,9$	60-80	0,31
иОПСС(дин.с.см <sup>-5</sup> )	$1791,6 \pm 41$	$1657,2 \pm 39$	1200-1600	0,03
СИ(л/мин/м <sup>2</sup> )	$3,3 \pm 0,1$	$3,2 \pm 0,6$	2,72-4,08	0,65
Sat O <sub>2</sub> (%)	$98,2 \pm 0,2$	$99 \pm 1,0$	95-100	0,9
АФПГ (перф. ед.)	$56,4 \pm 12,4$	$61,9 \pm 11,3$	40-80	0,28
ФВ(%)	$64,2 \pm 1,2$	$69,4 \pm 5,7$	55-80	0,35
ИДК(мл/мин/м <sup>2</sup> )	$570,6 \pm 21,7$	$612,4 \pm 45,6$	500-700	0,24
УО(мл/уд)	$64,4 \pm 5,2$	$68,1 \pm 6,9$	55-125	0,27
Z <sub>0</sub> (Ом)	$33,4 \pm 2,4$	$38,2 \pm 4,6$	20-40	0,45

Нормализация тонуса сосудов микроциркуляторного русла достигалась лишь на 12-е сутки предоперационной подготовки при среднесуточной дозе  $\alpha_1$ -адреноблокаторов  $5,3 \pm 0,9$  мг/сутки (рисунок 5.2).



■ исходные показатели ■ этап нормализации АД и ЧСС ■ этап нормализации РВГ

Рис. 5.2. Показатели РВГ у пациентов с пароксизмальной формой АГ при феохромоцитоме в зависимости от способа оценки эффективности предоперационной подготовки

По данным СМАД 10 (50%) больных с пароксизмальной формой АГ при феохромоцитоме исходно имели эпизоды повышения систолического и диастолического артериального давления в ночное время (Night-peaker). Через 6 суток  $\alpha$ -адреноблокады количество больных категории Night-peaker уменьшилось до 7(35%), а через 12 суток – до 2(10%). Избыточного снижения АД в ночное время (Over-dipper) у пациентов с пароксизмальной формой АГ при проведении  $\alpha$ -адреноблокады не наблюдалось.

У пациентов со смешанной формой ФХЦ, среднесуточная доза  $\alpha_1$ -адреноблокаторов на этапе клинической стабилизации АД составила

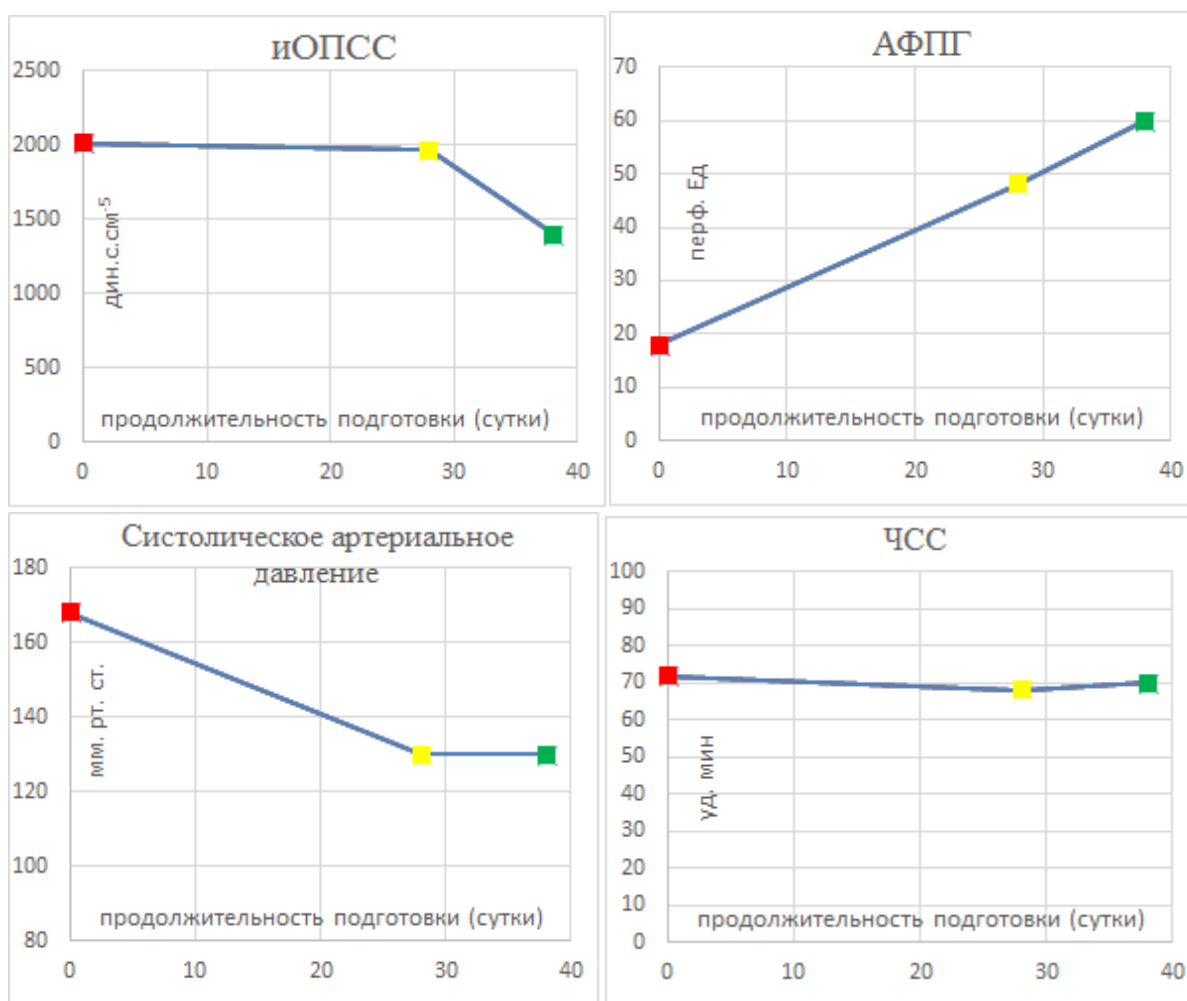
6,2±1,2мг/сутки, при продолжительности их приема до 28±6,8 суток. При этом у них сохранялись проявления гемодинамической дисфункции в виде снижения показателей сердечного индекса (СИ) 2,6±0,4л/мин/м<sup>2</sup> и индекса доставки кислорода тканям (ИДК) 508±29,1 мл/мин/м<sup>2</sup> (таблица 5.3). Сохранялся гипертонус сосудов микроциркуляторного русла (иОПСС) - 1964,5±32 дин.с.см<sup>-5</sup>, при восстановлении показателей амплитуды фотоплетизмографии сосудов (АФПГ)- 48±5,2перф. ед., (p=0,001).

Таблица 5.3 - Динамика показателей биоимпедансной реографии на этапах предоперационной подготовки у больных со смешанной формой артериальной гипертензии при феохромоцитоме

Показатели реовазографии	Исходные данные до приема α-адреноблокаторов	Этап клинической стабилизации АД	Нормативы реографии	Статистическая значимость различий, p
ЧСС(уд/мин)	72,5±3,2	68±4,2	60-80	0,14
иОПСС(дин.с.см <sup>-5</sup> )	2012,3±49	1964,5±32	1200-1600	0,72
СИ(л/мин/м <sup>2</sup> )	2,6±0,2	2,6±0,4	2,72-4,08	0,9
Sat O <sub>2</sub> (%)	97,7±0,3	98±1,0	95-100	0,18
АФПГ (перф. ед.)	18,1±3,2	48±5,2	40-80	<0,01
ФВ(%)	64,2±1,2	69,4±5,7	55-80	0,35
ИДК(мл/мин/м <sup>2</sup> )	480,6±32,6	508±29,1	500-700	0,37
УО(мл/уд)	58,2±2,7	64,4±3,2	55-125	0,24
Z <sub>0</sub> (Ом)	58,5±4,3	64±3,1	20-40	0,47

Такие изменения указывают не только на сохраняющиеся нарушения периферического кровообращения у больных ФХЦ на этапе клинической стабилизации АД, но и приводят к снижению производительности миокарда.

В данной группе больных нормализация показателей РВГ наступала значительно позже, через  $38 \pm 9,7$  суток, а среднесуточная доза доксазозина составила  $12,4 \pm 2,4$  мг/сутки (рисунок 5.3).



■ исходные показатели ■ этап нормализации АД и ЧСС ■ этап нормализации РВГ

Рис. 5.3. Показатели РВГ у пациентов со смешанной формой АГ при феохромоцитоме в зависимости от способа оценки эффективности предоперационной подготовки

По данным СМАД у 6 (60%) пациентов со смешанной формой ФХЦ имелось повышение систолического и диастолического АД в ночное время

(Night-peaker). На этапе клинической стабилизации артериальная гипертензия в ночное время сохранялась у 4 (40%) больных. При продолжении приема  $\alpha$ -адреноблокаторов достаточное снижение АД (Dipper) в ночное время достигнуто у 7 (70%) больных, а у 3 (30%) снижение АД ночью стало избыточным (Over-dipper).

У 10 из 15 пациентов с «немыми» феохромоцитомами гормональная активность опухоли была заподозрена клинически лишь во время операции и предоперационная подготовка им не проводилась.

У 5 больных феохромоцитома была заподозрена до операции на основании результатов комплексного гемодинамического исследования (по увеличению индекса общего периферического сопротивления сосудов и парадоксальному повышению АД в ночное время). Целью проведения предоперационной подготовки у этих пациентов было устранение скрытых нарушений кровообращения в микроциркуляторном русле. Для этого применялся доксазозин в дозе 2 мг на ночь. Показатели биоимпедансной реографии и СМАД контролировали через каждые 3 дня. (Таблица 5.4)

Таблица 5.4 - Динамика показателей биоимпедансной реографии у больных с «немой» феохромоцитомой после предоперационной подготовки

Показатели реовазографии	Исходные данные до приема $\alpha$ -адреноблокаторов (1)	Показатели РВГ через 3 дня адрено-блокады (2)	Показатели РВГ через 6 дней адрено-блокады (3)	Статистическая значимость различий, p
ЧСС(уд/мин)	66,2±6,1	62,7±8,9	65±6,8	
иОПСС(дин.с.см <sup>-5</sup> )	1631,2±65	1595,9±87	1217,2±109	P <sub>1-3</sub> =0,01
СИ(л/мин/м <sup>2</sup> )	3,3±0,4	3,2±0,7	3.3±0.6	
Sat O <sub>2</sub> (%)	99±0,5	99±0,5	99±0.6	



## Продолжение таблицы 5.4

АФПГ (перф. ед.)	38,4±5,9	41,5±7,5	69±14,9	P <sub>1-3</sub> <0,01
ФВ(%)	62,7±5,9	67,4±3,7	68.4±6.5	
ИДК(мл/мин/м <sup>2</sup> )	565,8±45,9	582,2±98,2	617.8±41	
УО(мл/уд)	65,1±8,5	64,9±7,2	74.5±9.8	
Z <sub>0</sub> (Ом)	36,2±6,8	37,1±9,6	34±4.8	

Через 6 дней  $\alpha$ -адреноблокады у больных с «немыми» феохромоцитомами индекс ОПСС нормализовался и составил  $1217,2 \pm 109$  дин.с.см<sup>-5</sup>, а амплитуда фотоплетизмографии (АФПГ) повысилась до  $69 \pm 14,9$  перф. ед. По данным СМАД у всех 4 пациентов, имевших парадоксальное повышение систолического и диастолического артериального давления в ночное время (Night-peaker), после предоперационной подготовки снижение АД ночью стало достаточным (Dipper).

Таким образом, судить об эффективности предоперационной  $\alpha$ -адреноблокады у больных феохромоцитомой, ориентируясь на стабилизацию артериального давления и отсутствие симпатоадреналовых кризов нельзя. Несмотря на достигнутое «благополучие», на этапе клинической стабилизации у больных ФХЦ по данным инструментальных гемодинамических исследований сохраняются скрытые нарушения кровообращения на уровне микроциркуляторного русла с эпизодами АГ в ночное время. Это диктует необходимость увеличения сроков проведения предоперационной подготовки до устранения гемодинамических нарушений, которые могут стать причиной осложнений во время операции.

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм предоперационной подготовки больных с феохромоцитомой и получена

приоритетная справка на патент «Способ предоперационной подготовки больного с феохромоцитомой» (рисунок 5.4).

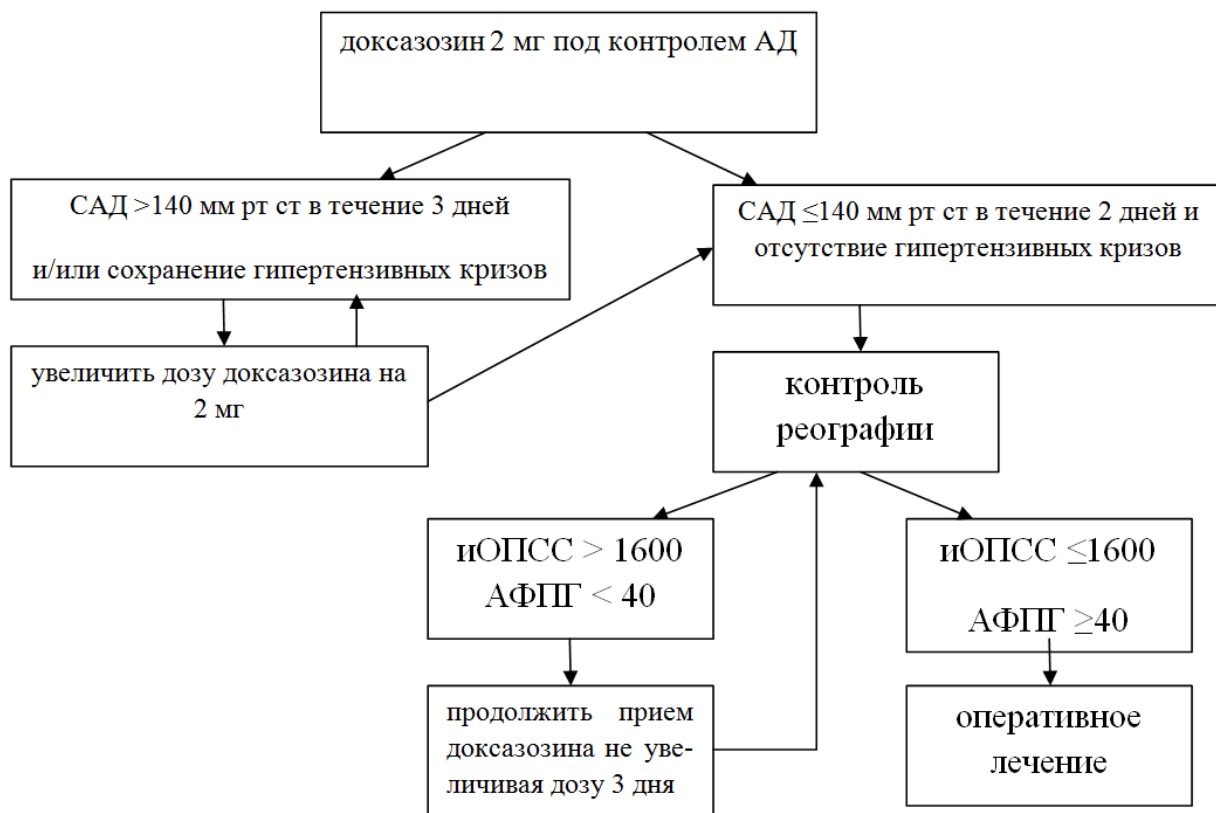


Рис. 5.4 Алгоритм проведения предоперационной подготовки

Формула изобретения состоит в следующем: пациентам с феохромоцитомой предоперационную подготовку начинали с назначения 2 мг доксазозина на ночь под контролем артериального давления (каждые 4 часа проводили контроль АД, за исключением периода ночного сна). При сохранении повышенного АД в течение 3 суток дозу доксазозина увеличивали на 2 мг каждые три дня до нормализации артериального давления (максимальная суточная доза 16 мг) и исчезновения гипертензивных кризов. После достижения нормального уровня утреннего артериального давления и ЧСС и стабилизации его в течении трех суток, проводили биоимпедансную реографию. Продолжительность приема доксазозина регламентировалась нормализацией показателей индекса общего периферического сопротивления сосудов (иОПСС) и амплитуды фотоплетизмографии (АФПГ) по данным реографии. Мониторинг показателей биоимпедансной реографии осуществляли

исходно, после достижения «клинической» стабилизации АД и ЧСС, и каждые последующие три дня, при это дозу доксазозина не увеличивали. Предоперационную подготовку считали достаточной после нормализации иОПСС и АФПГ. При подозрении на «немую» феохромоцитому (по данным комплексного гемодинамического исследования), если были исходно повышен иОПСС и/или снижен АФПГ, предоперационная подготовка состояла в назначении 2 мг доксазозина. О готовности пациента к оперативному лечению судят по нормализации иОПСС и АФПГ (ниже 1600 дин.с.см<sup>-5</sup> и выше 40 перф.ед. соответственно). Если же уровень иОПСС остается выше 1600 дин.с.см<sup>-5</sup> и/или АФПГ менее 40 перф.ед., прием  $\alpha$ -адреноблокаторов продолжают, не увеличивая дозу препарата.

## ГЛАВА 6.

### ВЛИЯНИЕ ОПЕРАЦИОННОГО ДОСТУПА И ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ

Ранее считалось, что максимально быстрое «отключение» феохромоцитомы от кровотока является основным условием безопасности оперативного вмешательства. Использование предоперационной  $\alpha$ -адреноблокады и современные хирургические технологии позволили отступить от основного правила в хирургии феохромоцитомы. Быстрое «отключение» ФХЦ от центрального кровотока при малоинвазивных вмешательствах в большинстве случаев невозможно. В этой связи изучение влияния хирургического доступа и качества предоперационной подготовки на периоперационные показатели кровообращения у больных феохромоцитомой является чрезвычайно важной задачей.

Хирургическое лечение с использованием различных технологий проведено у 112 больных феохромоцитомой. Традиционный хирургический доступ (закрытая торакофренолапаротомия) к надпочечникам использован у 65 больных, адrenaлэктомия из трансабдоминального мини-доступа у 31 пациента, ретроперитонеальный мини-доступ использован в 7 случаях, лапароскопическая адrenaлэктомия выполнена у 9 больных. С учетом малочисленности эндовидеоскопических вмешательств, в группы сравнения включили больных, оперированных традиционным (торакофренолапаротомия) и трансабдоминальным мини-доступом. Исследовали зависимость периоперационных гемодинамических нарушений от хирургического доступа и способа оценки адекватности предоперационной подготовки («традиционный» и гемодинамический способы).

Для оценки параметров кровообращения исследовались систолическое и диастолическое АД, ЧСС на следующих этапах операции:

1. укладка пациента на операционный стол;
2. доступ к надпочечнику;
3. мобилизация опухоли;
4. после лигирования центральной вены надпочечника;
5. ушивание операционной раны.

Закрытая торакофренолапаротомия обеспечивает оптимальные условия для операций на верхнем этаже забрюшинного пространства, позволяет быстро выделить ЦВН и удалить опухоль любого размера. Главными недостатками ТФЛТ являются сложная укладка пациента на операционном столе и большая травматичность (рисунок 6.1).

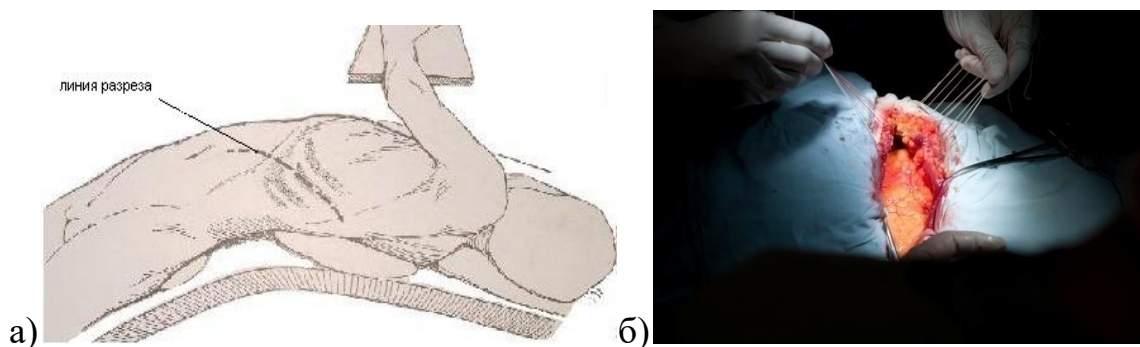


Рис. 6.1. а) положение больного на операционном столе

б) вид операционной раны

При анализе интраоперационных показателей кровообращения у пациентов, оперированных из торакофренолапаротомного доступа, независимо от способа оценки эффективности предоперационной подготовки, на этапе укладки на операционный стол значимых изменений АД и ЧСС не наблюдалось (таблица 6.1). Установлено, что на этапе торакофренолапаротомии, у пациентов в группе с «традиционным» способом оценки эффективности предоперационной подготовки, развивалась артериальная гипертензия до  $160,2 \pm 11,8 / 118,3 \pm 4,3$  мм. рт. ст. и тахикардия до  $94,5 \pm 2,5$  уд. мин.

Таблица 6.1 –Показатели АД и ЧСС на этапах адреналэктомии у пациентов, оперированных из торакофренолапаротомного доступа

1 группа - традиционный способ оценки эффективности предоперационной подготовки, 2 группа – гемодинамический способ оценки эффективности предоперационной подготовки	1 группа (n = 39)	2 группа (n = 26)	Статистическая значимость различий, p
<b>Систолическое артериальное давление (САД)</b>			
Укладка на операционный стол	124,2±6,9	126,4±5,2	0,2
Доступ к надпочечнику	160,2±11,8	131,4±9,5	0,01
Выделение опухоли	216,4±12,5	135±10,2	0,02
Перевязка ЦВН	78,5±6,5	109±7,5	0,02
Ушивание операционной раны	98,5±4,5	118,7±7,4	0,01
<b>Диастолическое артериальное давление (ДАД)</b>			
Укладка на операционный стол	88,6±2,6	86,3±4,6	0,3
Доступ к надпочечнику	118,3±4,3	81,3±9,9	0,02
Выделение опухоли	137,5±5,9	108,2±3,5	0,03
Перевязка ЦВН	45,1±2,5	72,5±5,2	0,01
Ушивание операционной раны	67,2±6,3	68,5±6,5	0,15
<b>Частота сердечных сокращений (ЧСС)</b>			
Укладка на операционный стол	78±3,3	82±3,2	0,2
Доступ к надпочечнику	94,5±2,5	78±5,5	0,02
Выделение опухоли	105±2,9	101±2,5	0,07
Перевязка ЦВН	95±2,5	94±2,6	0,2
Ушивание операционной раны	91±4,5	87±5,2	0,07

Примечание: Здесь и далее в таблицах 6.2, 6.3 представлены выборочное среднее и ошибка выборочного среднего. Для оценки статистической значимости различий использован критерий Манна-Уитни. АД в мм. рт. ст. ЧСС в уд/мин.

В группе больных, где о достаточности  $\alpha$ -адреноблокады судили по данным РВГ (гемодинамический способ), показатели АД ( $131,4 \pm 9,5 / 81,3 \pm 9,9$  мм. рт. ст.) и ЧСС ( $78 \pm 5,5$  уд. мин.) оставалась в пределах нормальных значений ( $p = 0,01, 0,02$  и  $0,02$  соответственно).

На этапе выделения и мобилизации феохромоцитомы в группе с «традиционной» оценкой эффективности предоперационной подготовки, у пациентов имело место классическое проявление катехоламинового гипертензивного криза с повышением систолического АД до  $216,4 \pm 12,5 / 137,5 \pm 5,9$  мм рт ст., чего не наблюдалось у больных 2 группы (гемодинамический способ), - АД  $135 \pm 10,2 / 108,2 \pm 3,5$  мм. рт. ст., ( $p = 0,02, 0,03$ ).

После перевязки центральной вены надпочечника у больных 1 группы развивалась тяжелая артериальная гипотония (АД  $78,5 \pm 6,5 / 45,1 \pm 2,5$  мм рт ст) продолжительностью до  $24 \pm 6,9$  минут. У пациентов второй группы снижение АД на аналогичном этапе операции было незначительным ( $109 \pm 7,5 / 72,5 \pm 5,2$  мм. рт. ст.,  $p = 0,02, 0,01$ ) и кратковременным ( $8,6 \pm 1,8$  минут).

Этап ушивания операционной раны у пациентов 1 группы сопровождался сохраняющейся артериальной гипотонией ( $98,5 \pm 4,5 / 67,2 \pm 6,3$  мм. рт. ст.), несмотря на проводимую вазопрессорную поддержку. Во 2 группе больных артериальное давление оставалось в пределах нормальных значений ( $118,7 \pm 7,4 / 68,5 \pm 6,5$  мм. рт. ст.), но отмечалась умеренная тахикардия ( $87 \pm 5,2$  уд. мин.).

Таким образом, наиболее выраженные расстройства кровообращения во время операции были отмечены у больных, где  $\alpha$ -адреноблокада продолжалась лишь до стабилизации АД и ЧСС, что свидетельствует о ее недостаточности. Адекватная предоперационная подготовка, основанная на объективных критериях реографии, позволила избежать серьезных гемодинамических осложнений во время операции.

В раннем послеоперационном периоде у пациентов, получавших предоперационную подготовку традиционным способом, сохранялась артериальная гипотония, потребовавшая длительной вазопрессорной поддержки.

31 пациент оперирован из трансабдоминального мини-доступа, который был разработан и успешно используется в клинике с 1999 года [71] (рисунок 6.2).

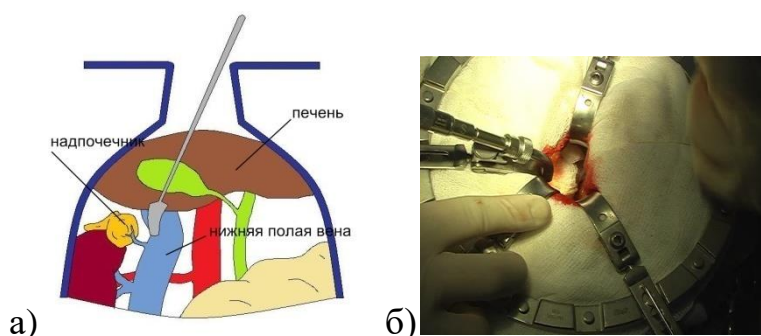


Рис. 6.2. а) схематичное изображение трансабдоминального мини-доступа к правому надпочечнику б) вид операционной раны

Несмотря на минимальную травматичность и другие преимущества трансабдоминального мини-доступа, основным его недостатком является увеличение времени, необходимого для изолированного выделения и перевязки центральной вены надпочечника, что неизбежно приводит к увеличению выброса катехоламинов в сосудистое русло.

При анализе интраоперационных показателей кровообращения у пациентов, оперированных из мини-доступа, независимо от способа оценки эффективности предоперационной подготовки, на этапе укладки на операционный стол значимых изменений АД и ЧСС не наблюдалось (таблица 6.2).



Таблица 6.2–Основные показатели кровообращения на этапах адrenaлэктомии у пациентов, оперированных из мини-доступа

1 группа - традиционный способ оценки эффективности предоперационной подготовки, 2 группа – гемодинамический способ оценки эффективности предоперационной подготовки	1 группа (n = 11)	2 группа (n = 20)	Статистическая значимость различий, p
Систолическое артериальное давление (САД)			
Укладка на операционный стол	127,4±5,3	131±9,4	0,3
Доступ к надпочечнику	190,4±17,8	118±10,2	<0,01
Выделение опухоли	210,2±18,9	132±11,6	<0,01
Перевязка ЦВН	86,4±7,2	100±7,8	0,03
Ушивание операционной раны	109,4±9,7	123±8,5	0,02
Диастолическое артериальное давление (ДАД)			
Укладка на операционный стол	88,6±2,6	83±4,6	0,3
Доступ к надпочечнику	124,3±7,8	69±4,2	0,01
Выделение опухоли	138,7±14,9	105±7,5	0,01
Перевязка ЦВН	58,6±4,5	65±4,6	0,03
Ушивание операционной раны	68,2±5,4	80±7,7	0,1
Частота сердечных сокращений (ЧСС)			
Укладка на операционный стол	82±3,3	87±6,5	0,4
Доступ к надпочечнику	102,5±7,5	82±4,9	0,04
Выделение опухоли	101±3,9	106±2,6	0,07
Перевязка ЦВН	94±4,5	92±4,3	0,1
Ушивание операционной раны	90±5,5	84±4,5	0,1

На этапе выполнения доступа к надпочечнику, у пациентов в группе с традиционным способом оценки эффективности предоперационной подготовки, АД и ЧСС повышались до  $190,4 \pm 17,8 / 124,3 \pm 7,8$  мм. рт. ст. и  $102,5 \pm 7,5$  уд. мин. соответственно. Во 2 группе, где о достаточности  $\alpha$ -адреноблокады судили по данным РВГ, показатели АД и ЧСС оставались нормальными ( $118 \pm 10,2 / 69 \pm 4,2$  мм. рт. ст.,  $82 \pm 4,9$  уд. мин.).

При мобилизации ФХЦ, артериальное давление у пациентов первой группы повышалось до  $210,2 \pm 18,9 / 138,7 \pm 14,9$  мм рт ст., а во 2 группе, где оценка эффективности предоперационной подготовки оценивалась по данным РВГ, оставалось нормальным ( $132 \pm 11,6 / 105 \pm 7,5$  мм. рт. ст.).

После перевязки ЦВН и на этапе ушивания операционной раны у больных обеих групп статистически значимых различий по АД и ЧСС не наблюдалось.

Сравнительный анализ интраоперационных показателей кровообращения показал, что удаление феохромоцитомы из мини-доступа, гемодинамически «безопасно» лишь при условии выполнения адекватной предоперационной подготовки, основанной на объективных критериях реографии.

Для изучения влияния операционного доступа на показатели интраоперационной гемодинамики произведен сравнительный анализ показателей АД и ЧСС у больных, оперированных различными способами (таблица 6.3), но с использованием гемодинамических методик проведения предоперационной подготовки. При анализе показателей гемодинамики в сравниваемых группах на этапе укладки больного на операционный стол значимых изменений АД и ЧСС не наблюдалось. Во время выполнения торакофренолапаротомного доступа у пациентов отмечалась умеренная артериальная гипертензия (АД  $131,4 \pm 9,5 / 81,3 \pm 9,9$  мм. рт. ст.), в то время как при мини-доступе АД оставалось нормальным ( $118 \pm 10,2 / 69 \pm 4,2$  мм. рт. ст.).

Таблица 6.3 - Показатели АД и ЧСС на этапах адrenaлэктомии у пациентов, оперированных традиционным и трансабдоминальным мини-доступом

1 группа - выполнение операции из мини-доступа 2 группа – выполнение операции из торакофренолапаротомного доступа	1 группа (n = 20)	2 группа (n = 26)	Статистическая значимость различий, p
Систолическое артериальное давление (САД)			
Укладка на операционный стол	131±9,4	126,4±5,2	0,24
Доступ к надпочечнику	118±10,2	131,4±9,5	0,02
Выделение опухоли	132±11,6	135±10	0,40
Перевязка ЦВН	100±7,8	109±7,5	0,25
Ушивание операционной раны	123±8,5	118,7±7,4	0,11
Диастолическое артериальное давление (ДАД)			
Укладка на операционный стол	83±4,6	86,3±4,6	0,65
Доступ к надпочечнику	69±4,2	81,3±9,9	0,05
Выделение опухоли	105±7,5	108,2±3,5	0,52
Перевязка ЦВН	65±4,6	72,5±5,2	0,06
Ушивание операционной раны	80±7,7	68,5±6,5	0,34
Частота сердечных сокращений (ЧСС)			
Укладка на операционный стол	87±6,5	82±3,2	0,36
Доступ к надпочечнику	82±4,9	78±5,5	0,09
Выделение опухоли	106±2,6	101±2,5	0,7
Перевязка ЦВН	92±4,3	94±2,6	0,52
Ушивание операционной раны	84±4,5	87±5,2	0,47

Время затраченное от начала операции до изолированной перевязки ЦВН при мини-доступе составило  $50 \pm 7,5$  минут и было достоверно больше ( $p = 0,02$ ), чем при традиционном доступе ( $32 \pm 5,4$  минуты). При этом на этапе выделения надпочечника в обеих группах больных повышение АД не наблюдалось ( $135 \pm 10,2 / 108,2 \pm 3,5$  мм. рт. ст. при торакофренолапаротомии и  $132 \pm 11,6 / 105 \pm 7,5$  мм. рт. ст. при мини-доступе соответственно).

Перевязка центральной вены надпочечника, вне зависимости от доступа, не приводила к артериальной гипотонии у пациентов в обеих группах ( $109 \pm 7,5 / 72,5 \pm 5,2$  мм. рт. ст. при ТФЛ,  $100 \pm 7,8 / 65 \pm 4,6$  мм. рт. ст. при мини-доступе).

Таким образом, установлено, что продолжительная мобилизация феохромоцитомы, предшествующая до «отключения» её от системного кровотока, не влияет на интраоперационные показатели АД и ЧСС, только в условиях адекватной предоперационной подготовки, основанной на объективных гемодинамических критериях.

Основной задачей предоперационной подготовки у больных феохромоцитомой является нормализация интраоперационных показателей артериального давления, что приводит к минимизации рисков развития гемодинамических осложнений. Для оценки эффективности предложенного способа предоперационной подготовки были рассчитаны частоты исходов лечения (ЧИК и ЧИЛ) в зависимости от способа проведения предоперационной подготовки («традиционный» и «гемодинамический»). С этой целью пациенты, принимавшие  $\alpha$ -адреноблокаторы до нормализации показателей иОПСС и АФПГ (46 больных) были разделены на две части: у 40 пациентов во время оперативного лечения, эпизодов артериальной гипертензии и гипотонии ( $100$  мм. рт. ст.  $\leq$  САД  $\leq 140$  мм. рт. ст.) не наблюдалось – «благоприятное гемодинамическое событие в группе». У 6 пациентов в интраоперационном

периоде было повышение АД выше 140 мм. рт. ст. и/или гипотония ниже 100 мм.рт.ст. – «неблагоприятное гемодинамическое событие в группе». Частота неблагоприятных исходов в группе лечения (ЧИЛ) составила  $6/46=0,13$ . Пациенты, принимавшие  $\alpha$ -адреноблокаторы до нормализации показателей АД (55 больных) также были разделены на две части: у 9 пациентов во время оперативного лечения, эпизодов артериальной гипертензии и гипотонии (100 мм. рт. ст.  $\leq$ САД $\leq$ 140 мм. рт. ст.) не наблюдалось – «благоприятное гемодинамическое событие в группе». У 46 пациентов в интраоперационном периоде было повышение АД выше 140 мм. рт. ст. и/или гипотония ниже 100 мм.рт.ст. – «неблагоприятное гемодинамическое событие в группе». Частота неблагоприятных исходов в контрольной группе (ЧИК) составила  $46/55=0,84$ .

Для прогнозирования неблагоприятных гемодинамических событий в периоперационном периоде были определены снижение абсолютного риска (САР), снижение относительного риска (СОР) и число больных, которых нужно лечить для предотвращения одного неблагоприятного события (ЧБНЛ) – таблица 6.4.

Таблица 6.4 - Эффективность предоперационной подготовки, основанной на показателях РВГ, в сравниваемых группах

Число неблагоприятных гемодинамических событий в группе исследования (ЧИЛ)	13%
Число неблагоприятных гемодинамических событий в группе сравнения (ЧИК)	84%
Снижение абсолютного риска (САР) ЧИК-ЧИЛ	71%
Снижение относительного риска (СОР) ЧИК/ЧИЛ	6,46
Число больных, которых нужно лечить для предотвращения одного неблагоприятного события (ЧБНЛ) 1/САР	1,4

Предоперационная подготовка  $\alpha$ -адреноблокаторами, проведенная до нормализации показателей реографии, позволила добиться снижения абсолютного риска развития неблагоприятных интраоперационных гемодинамических событий на 71%, снижение относительного риска – в 6,46 раз.

Результаты проведенной работы показали эффективность предложенного способа предоперационной подготовки и хирургического лечения больных феохромоцитомой.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается значительный рост выявляемости больных феохромоцитомой. По некоторым данным они составляют до 30 % среди всех новообразований надпочечников [12, 21]. Это обусловлено как совершенствованием методов лучевой и лабораторной диагностики, так и большей настороженностью практических врачей относительно симптоматических причин АГ [46, 84].

Синдром артериальной гипертензии (постоянной, пароксизмальной или смешанной формы) считается ведущим проявлением ФХЦ. Клиническое течение феохромоцитомы крайне разнообразно - от классических симпатoadреналовых кризов с вегето-сосудистыми реакциями до бессимптомных «немых» форм, когда опухоль диагностируется «случайно» во время или после операции [24, 133]. Особенностью гипертонического криза при феохромоцитоме по мнению Дедова И.И. является его непродолжительность и самокупируемость без приема гипотензивных препаратов [81]. Другим характерным признаком феохромоцитомы является наличие факторов, провоцирующих гипертонический криз (перемена положения тела, физическая нагрузка, пальпация опухоли, дефекация, прием  $\beta$ -адреноблокаторов, обильная еда или голодание, наркоз) [39, 43, 65]. Артериальная гипертензия и гиперкатехоламинемия приводят к развитию и прогрессированию кардиосклероза с исходом в хроническую сердечную недостаточность [101]. По данным Калинина А.П., у части больных в результате гипертонической спастической ангиопатии отмечается снижения зрения, вплоть до слепоты [27]. По мнению Lenders, J.W., многообразие клинических проявлений феохромоцитомы нередко приводит к поздней диагностике данного заболевания [134].

В нашем исследовании синдром артериальной гипертензии, отмеченный у подавляющего большинства больных - 104 (92,9%), был основным, но не единственным проявлением ФХЦ. Самая большая частота встречаемости

различных симптомов отмечена у пациентов со смешанной и постоянной формой артериальной гипертензии при ФХЦ. Пациенты с «немыми» феохромоцитомами также предъявляли пассивные жалобы на потливость и бледность кожных покровов, головную боль.

По мнению Бельцевича Д.Г., наличие описанных симптомов, а также семейный анамнез, либо присутствие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с феохромоцитомой, являются показанием к проведению лабораторного дообследования [12]. Ранее для этого широко использовалось определение суточной экскреции катехоламинов мочой и измерение их концентрации в плазме [20]. Кац, Л.Е. и Дедов И.И. считают этот метод малоинформативным из-за короткого периода существования катехоламинов в крови [34, 73]. В нашем исследовании общая чувствительность метода определения катехоламинов мочи у больных феохромоцитомой оказалась крайне низкой и составила всего 52%. Наиболее точным методом лабораторной диагностики ФХЦ считается измерение суточной экскреции конъюгированных метанефринов с мочой. По данным Мамедова И.С. и Харнаса С.С. чувствительность этого метода достигает 99%, а специфичность 87–90% [52, 91]. При этом ложноотрицательные результаты определения «лабораторных маркеров» феохромоцитомы могут иметь катастрофические последствия для пациента [75, 78]. В нашем исследовании чувствительность метода определения конъюгированных метанефринов составила 82,6%. У больных с «немыми» феохромоцитомами уровень метанефринов мочи не выходил за пределы референсных значений. Полученные данные соотносятся с исследованием Котельниковой Л.П., где показатель чувствительности данного метода исследования составил 76,2% [40].

Имеются работы, указывающие на корреляцию между содержанием катехоламинов в опухоли и характером артериальной гипертензии у больных ФХЦ [54,81]. При исследовании типа секреторной активности, нами было



установлено, что для пароксизмальной формы феохромоцитомы характерен норадреналиновый тип секреции, а для постоянной и смешанной формы ФХЦ - адреналин-норадреналиновый (смешанный), что вероятно и обуславливает наиболее яркую клиническую симптоматику у этих больных и соответствует данным, полученным Калининым А.П. [28]. Размеры феохромоцитомы и гистологическое строение не оказывали влияния на её клинические проявления, что не противоречит другим исследованиям [83, 124].

Гиперсекреция катехоламинов, синтезируемых ФХЦ, повышает общий сосудистый тонус и увеличивает частоту сердечных сокращений, что приводит к развитию недостаточности кровообращения [118]. Считается, что при феохромоцитоме развивается гиперкинетическая сосудосуживающая, форма АГ, которая способствует возникновению нарушений диастолической функции сердца [11]. Повышенная постнагрузка на миокард у больных ФХЦ приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка с последующим развитием хронической сердечной недостаточности [81]. При этом структурно-функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, которые могут стать причиной развития грозных осложнений у этих больных, изучены недостаточно [69] и без учета вариантов её клинического течения. В нашей работе, при оценке структурно-функционального состояния миокарда по данным ЭхоКГ, было установлено, что у всех больных феохромоцитомой, за исключением группы «немых», имелась в различной степени выраженности гипертрофия миокарда левого желудочка, что соответствует данным, полученными Bravo, E.L. и Расак, К. [100, 152]. Наиболее выраженная гипертрофия миокарда отмечалась у больных со смешанной формой ФХЦ, где она сочеталась с эхокардиографическими признаками объемной перегрузки правых отделов сердца. У пациентов с «немыми» феохромоцитомами в отличие от здоровых людей и больных ГБ, имелась гипокинезия межжелудочковой перегородки.

В работе Сергийко С.В. было показано, что у пациентов с феохромоцитомой исходно имеется снижение показателей ударного объема сердца и фракции сердечного выброса с повышенной постнагрузкой на фоне высокого общего периферического сопротивления сосудов [69]. Мы дополнительно изучили показатели РВГ в зависимости от клинической формы АГ и установили, что наиболее выраженные нарушения кровообращения в виде спазма микроциркуляторного русла, высокой постнагрузки на миокард со снижением индекса доставки кислорода к тканям (ИДК) отмечаются у больных со смешанной формой ФХЦ. При постоянной форме АГ аналогичные изменения были менее выражены и не приводили к развитию гипоксии тканей. При пароксизмальной форме феохромоцитомы, имеющееся повышение иОПСС не приводило к нарушению сократительной функции миокарда. Характерные изменения показателей биоимпедансной реографии были обнаружены и у больных с «немыми» феохромоцитомами (повышение иОПСС и снижение АФПГ), что позволило использовать их как её косвенные диагностические критерии.

Целуйко В.И. считает, что для больных феохромоцитомой характерно избыточное ночное повышение АД [84]. Для изучения особенностей синдрома АГ у больных феохромоцитомой мы провели суточное мониторирование артериального давления. Полученные результаты подтверждают, что избыточное повышение АД в ночное время отмечено во всех клинических группах больных ФХЦ, что соответствует данным других исследователей [49, 85]. В тоже время, у части пациентов со смешанной и пароксизмальной формой феохромоцитомы, дополнительно выявлено парадоксальное - избыточное снижение ночного АД.

Таким образом, обнаруженные изменения сердечно-сосудистой системы у больных ФХЦ значительно отличались не только от здоровых людей и больных с гипертонической болезнью, но и зависели от варианта клинического течения феохромоцитомы.

В результате комплексных гемодинамических исследований у больных ФХЦ было установлено, что выявленные нарушения кровообращения имеют различную выраженность и зависят от варианта её клинического течения. Это обстоятельство диктует необходимость дифференцированного подхода к предоперационной подготовке больных феохромоцитомой.

В настоящее время  $\alpha$ -адреноблокада признана обязательным условием предоперационной подготовки больных феохромоцитомой. Для оценки адекватности предоперационной подготовки клиницисты ориентируются в основном на показатели артериального давления и пульса, а также частоту и выраженность гипертензивных кризов [53]. Также верифицирующим критерием достаточности предоперационной подготовки считается нормализация центрального венозного давления [14]. Однако исследований, обосновывающих необходимость индивидуальной временной продолжительности предоперационной подготовки до настоящего времени, не было. В клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы,  $\alpha$ -адреноблокаторы должны быть назначены минимум за 7 дней до операции. Одним из основных условий эффективной предоперационной подготовки является восполнение объема циркулирующей жидкости [4, 35]. По мнению Л.М. Краснова критерием адекватности предоперационной подготовки должно быть восполнение величины сердечного выброса не менее 3 л/мин·м<sup>2</sup> и нормализация общего периферического сопротивления сосудов [41]. П.Н. Ромащенко считает необходимым для объективизации состояния центральной и периферической гемодинамики использовать интегральную реографию и мониторинг ЭКГ [65]. Бельцевич Д.Г. и Лысенко М.А. критериями подготовленности больного к оперативному вмешательству считают уменьшение гипертензивных приступов, купирование гиповолемического синдрома (клинически и по результатам предоперационного измерения центрального венозного давления), нивелирование нарушений ритма, коррекция метаболических расстройств [12, 48]. При этом тезис

«уменьшения, либо исчезновения гипертензивных кризов» является достаточно размытым и лишенным объективных критериев оценки.

Нами установлено, что несмотря на мнимое «клиническое благополучие» после достижения нормальных значений АД и ЧСС в процессе предоперационной подготовки, у больных ФХЦ по данным РВГ сохраняются нарушения кровообращения на уровне микроциркуляторного русла, свидетельствующие о некомпенсированной гиповолемии. Это обстоятельство диктует необходимость увеличения сроков проведения предоперационной подготовки  $\alpha$ -адреноблокаторами до устранения этих нарушений.

Длительность предоперационной подготовки и доза  $\alpha$ -адреноблокаторов у пациентов с различными формами АГ при ФХЦ различались. Самая длительная предоперационная подготовка требовалась пациентам со смешанной формой АГ при феохромоцитоме, чуть меньше при постоянной форме. Быстрее всего показатели РВГ нормализовались у пациентов с пароксизмальной формой АГ при ФХЦ. Полученные нами данные соответствуют исследованиям Ромащенко П.Н., указывающим на необходимость наиболее длительной предоперационной подготовки больных ФХЦ со смешанной формой АГ [65].

В литературе нет упоминаний о необходимости предоперационной подготовки  $\alpha$ -адреноблокаторами больных с «немыми» ФХЦ. Это вероятно объясняется отсутствием диагностических критериев её обнаружения до операции. В нашем исследовании по данным РВГ у больных с «немыми» феохромоцитомами были выявлены характерные скрытые нарушения кровообращения, что потребовало проведения краткосрочной предоперационной подготовки минимальными дозами  $\alpha$ -адреноблокаторов до их нормализации.

Угроза развития гемодинамических осложнений, вызванных операционным стрессом, является основной проблемой хирургического лечения феохромоцитомы [3, 105]. При этом особое значение уделяется уменьшению травматичности хирургического вмешательства [88, 137, 146].

До последнего времени основным условием, снижающим риск развития интраоперационных гемодинамических осложнений при феохромоцитоме, считалось максимально быстрое выделение и перевязка центральной вены надпочечника, что невозможно при эндовидеоскопических вмешательствах [30]. Тем не менее, малоинвазивные хирургические технологии в лечении больных ФХЦ, широко и успешно применяются в настоящее время. При этом влияние операционного доступа на параметры кровообращения у больных феохромоцитомой остается малоизученным [70].

Традиционные хирургические доступы позволяют быстро выделить и перевязать ЦВН, провести тщательную ревизию органов брюшной полости и забрюшинного пространства и удалить опухоль любого размера, однако они сопровождаются большей травматичностью [44, 74]. Эндовидеоскопические технологии адреналэктомии имеют очевидные преимущества перед традиционными, но сопровождаются созданием напряженного пневмо- или ретроперитонеума, что негативно влияет на параметры кровообращения у больных ФХЦ [5, 16, 37]. Альтернативой традиционным и эндовидеохирургическим вмешательствам является трансабдоминальный минидоступ, который обеспечивает минимальную травматичность операции без создания пневмоперитонеума, но его использование ограничено зоной операционного пространства и как следствие невозможностью быстрой перевязки ЦВН [68].

Проведенные нами исследования показали, что в условиях адекватной предоперационной подготовки, операционный доступ не влияет на интраоперационные параметры кровообращения. Необходимости в быстрой и первоочередной перевязке ЦВН, ранее считавшейся «ключевым» условием безопасного выполнения адреналэктомии у больных феохромоцитомой также нет [28].

Таким образом, остаются спорные и нерешенные вопросы, касающиеся диагностики, предоперационной подготовки и хирургического лечения

больных феохромоцитомой. Учитывая вышеизложенное, считаем, что гемодинамическая безопасность при выполнении адреналэктомии по поводу ФХЦ, возможна лишь при условии выполнения адекватной предоперационной подготовки, основанной на нормализации показателей АД, ЧСС и биоимпедансной реовазографии. Внедрение новых малоинвазивных методик хирургического лечения феохромоцитомы, должно сопровождаться изучением их влияния на показатели интраоперационной гемодинамики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика и оперативное лечение позволяет предотвратить развитие осложнений артериальной гипертензии у больных феохромоцитомой. Основной причиной поздней диагностики ФХЦ является вариабельность её клинических проявлений и отсутствие настороженности у клиницистов в отношении симптоматических причин синдрома артериальной гипертензии.

Первой задачей нашего исследования был анализ особенностей клинических проявлений и морфологической структуры феохромоцитомы. Кроме синдрома артериальной гипертензии, который был диагностирован у подавляющего большинства больных ФХЦ (92,9%), дополнительные жалобы встречались чаще у пациентов со смешанной и постоянной формой артериальной гипертензии. Несмотря на отсутствие характерной клинической картины, «немые» ФХЦ были ассоциированы с повышенной утомляемостью в 66,7% и головными болями – в 26,7%.

По нашим данным, чувствительность метода определения конъюгированных метанефринов в суточной моче различалась в зависимости от типа клинического течения ФХЦ и составила при смешанной форме - 100%, при пароксизмальной форме - 85,7%, а при постоянной форме - 75%. Полученные данные свидетельствуют, что нормальный уровень метанефринов в моче не может полностью исключить диагноз феохромоцитомы. При исследовании типа секреторной активности ФХЦ, было установлено, что для пароксизмальной формы феохромоцитомы характерен норадреналиновый тип секреции, а для постоянной и смешанной формы ФХЦ - адреналин-норадреналиновый (смешанный) тип. Размеры феохромоцитомы и гистологическое строение не оказывали влияния на её клинические проявления.

Следующей задачей нашего исследования стало изучение структурно-функциональных изменений системы кровообращения у больных феохромоцитомой, в зависимости от варианта её клинического течения. Результаты анализа структурно-функциональных изменений миокарда по данным ЭхоКГ показали, что у всех больных феохромоцитомой, за исключением группы «немых», имелась в различной степени выраженности гипертрофия миокарда левого желудочка. Максимальные изменения обнаружены у больных со смешанной формой ФХЦ, где они сочетались с эхокардиографическими признаками объемной перегрузки правых отделов сердца. У пациентов с «немыми» феохромоцитомами в отличие от здоровых людей и больных ГБ, выявлено наличие гипокинезии межжелудочковой перегородки.

По данным биоимпедансной реографии установлено, что в группе больных со смешанной формой феохромоцитомы имеется выраженный спазм микроциркуляторного русла, приводящий к увеличению постнагрузки на миокард и, как следствие, к снижению индекса доставки кислорода тканям (ИДК). У больных с постоянной формой феохромоцитомы также имеется снижение сердечного индекса на фоне спазма периферических сосудов, но без развития гипоксии тканей. При пароксизмальной и «немой» формах феохромоцитомы, повышение иОПСС не приводило к нарушению сократительной функции миокарда. Характерные изменения показателей РВГ (повышение иОПСС и снижение АФПГ) позволили использовать их как косвенные диагностические критерии «немой» феохромоцитомы.

По данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД) избыточное повышение АД в ночное время, характерное по данным литературы для больных феохромоцитомой, отмечалось во всех клинических группах больных ФХЦ. Кроме того, у части пациентов со смешанной и пароксизмальной формой АГ при феохромоцитоме, дополнительно выявлено



парадоксальное избыточное снижение ночного АД (Over-dipper) – у 15% с пароксизмальной формой и у 20% со смешанной ФХЦ.

Выявленные нарушения кровообращения у больных феохромоцитомой имеют различную выраженность и зависят от варианта её клинического течения, что требует индивидуального подхода к предоперационной подготовке. Изучению влияния предоперационной подготовки  $\alpha$ -адреноблокаторами на систему кровообращения у больных ФХЦ в зависимости от варианта её клинического течения, посвящена следующая задача нашего исследования.

Было установлено, что после достижения нормальных значений АД в процессе предоперационной подготовки, несмотря на мнимое «клиническое благополучие», у больных ФХЦ сохраняются скрытые нарушения кровообращения на уровне микроциркуляторного русла. Это обстоятельство диктует необходимость увеличения сроков проведения предоперационной подготовки  $\alpha$ -адреноблокаторами до устранения этих нарушений под контролем реографии. Выявленные нарушения кровообращения у больных с «немыми» феохромоцитомами также требуют медикаментозной коррекции в предоперационном периоде. Длительность предоперационной подготовки и доза  $\alpha$ -адреноблокаторов у пациентов с ФХЦ были различны - у больных с постоянной формой феохромоцитомы  $25,4 \pm 2,7$  суток, при среднесуточной дозе  $\alpha$ -адреноблокаторов  $9,3 \pm 1,3$  мг/сутки, с пароксизмальной формой - 12 суток, при дозе  $5,3 \pm 0,9$  мг/сутки, со смешанной формой феохромоцитомы -  $38 \pm 9,7$  суток и  $12,4 \pm 2,4$  мг/сутки, при подозрении на «немую» феохромоцитому – 2 мг в течении 6 суток. На основании полученных данных был разработан алгоритм проведения предоперационной подготовки больных феохромоцитомой.

Для уточнения эффективности предложенного способа предоперационной подготовки, была изучена динамика показателей АД и ЧСС во время операции и в раннем послеоперационном периоде у больных ФХЦ, что стало следующей задачей исследования. Оценивались интенсивность

эпизодов артериальной гипертензии и/или гипотензии, а также показатели ЧСС на основных этапах оперативного вмешательства в зависимости от способа проведения предоперационной подготовки. В сравнительном аспекте было показано, что предоперационная подготовка больных феохромоцитомой, эффективность которой оценивалась по данным биоимпедансной реографии, позволила избежать опасных гемодинамических осложнений в периоперационном периоде. При этом абсолютный риск развития неблагоприятных интраоперационных гемодинамических событий снизился на 71%, а относительный риск – в 6,5 раз.

После адекватно проведенной предоперационной подготовки, основанной на мониторинге показателей биоимпедансной реографии, у части больных с феохромоцитомами адrenaлэктомия была выполнена через передний трансабдоминальный мини-доступ. Значимых и достоверных интраоперационных различий АД и ЧСС, зависящих от способа операции выявлено не было, а это значит, что малоинвазивная хирургия может применяться у больных феохромоцитомой, без риска развития гемодинамических осложнений во время операции. Было установлено, что в условиях адекватной предоперационной подготовки необходимости в быстром «отключении» ФХЦ от центрального кровотока нет.

Анализ полученных результатов подтверждает необходимость увеличения сроков предоперационной подготовки у больных феохромоцитомой. Главными критериями качества и эффективности предоперационной подготовки можно считать достижение нормоволемии и исчезновение симпатикотонии (на основании нормализации показателей иОПСС и АФПГ), судить о которых позволяет мониторинг реографии.

Предложенный алгоритм предоперационной подготовки больных феохромоцитомой с различными вариантами клинического течения, обеспечивает безопасное хирургическое лечение, в том числе с использованием малоинвазивных хирургических технологий.

## ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости патогномичных клинических симптомов ФХЦ самая высокая у пациентов со смешанной и постоянной формой артериальной гипертензии, для которых характерен преимущественно смешанный адреналин-норадреналиновый тип секреции. У больных с «немыми» феохромоцитомами клинически не всегда определяются симптомы дисфункции симпатoadреналовой системы. Размер и гистологическое строение феохромоцитомы не влияют на её клинические проявления.

2. Наиболее выраженные структурно-функциональные изменения сердца и гемодинамические нарушения имеют пациенты со смешанной формой АГ при феохромоцитоме. Для больных с «немыми» феохромоцитомами характерны нарушения гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла в виде повышения иОПСС и снижения АФПГ.

3. Продолжительность предоперационной подготовки и дозы  $\alpha$ -адреноблокаторов зависят от выявленных исходных гемодинамических нарушений и требуют индивидуального подбора в каждой клинической группе до нормализации показателей реографии – индекса общего периферического сопротивления и амплитуды фотоплетизмографии. У больных с постоянной формой феохромоцитомы продолжительность предоперационной подготовки составила  $25,4 \pm 2,7$  суток, при среднесуточной дозе  $\alpha$ -адреноблокаторов  $9,3 \pm 1,3$  мг/сутки. У больных с пароксизмальной формой - 12 суток, при дозе  $5,3 \pm 0,9$  мг/сутки. При смешанной форме феохромоцитомы продолжительность  $\alpha$ -адреноблокады составила  $38 \pm 9,7$  суток и средней дозе в  $12,4 \pm 2,4$  мг/сутки.

4. Комплексная оценка адекватности предоперационной подготовки больных феохромоцитомой, основанная на нормализации показателей реографии (иОПСС и АФПГ), позволят добиться снижения абсолютного риска

развития неблагоприятных интраоперационных гемодинамических событий на 71%, снижение относительного риска – в 6,5 раз.

5. Трансабдоминальный мини-доступ, сохраняя свои преимущества малотравматичности, не оказывает влияния на течение интраоперационного периода по сравнению с «традиционными» доступами у больных феохромоцитомой, при условии адекватной предоперационной подготовки.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для эффективного выявления феохромоцитом необходимо проводить комплексный анализ показателей системной гемодинамики, включающий ЭхоКГ, СМАД и биоимпедансную реографию.

2. Наиболее длительная предоперационная подготовка должна проводиться больным феохромоцитомой со смешанной формой артериальной гипертензии. Продолжительность приема  $\alpha$ -адреноблокаторов должна регламентироваться нормализацией гемодинамических показателей по данным РВГ в соответствии с предложенным алгоритмом.

3. При наличии скрытых нарушений кровообращения, выявленных на основании показателей РВГ, пациентам с «немыми» феохромоцитомами необходимо проводить предоперационную подготовку до их устранения.

4. Оперативные вмешательства при феохромоцитомах необходимо выполнять лишь при условии адекватно проведенной предоперационной подготовки. При этом оперативный доступ не влияет на показатели кровообращения в периоперационном периоде.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдулгасанов, Р.А. Феохромоцитома: современные методы диагностики и лечения / Р.А. Абдулгасанов, В.С. Аракелян, А.А. Рахимов // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2014. – Т. 15, № S6. – С. 135.
2. Араблинский, А.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний надпочечников / А.В. Араблинский // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2011. – Т.5, №1. – С. 95-103.
3. Аристархов, В.Г. К вопросу о ретроперитонеоскопическом доступе при операциях на надпочечниках / В.Г. Аристархов, С.В. Бирюков, Д.А. Пузин // Актуальные вопросы клинической медицины : сб. науч. тр., посвященный 80-летию профессора П.Г. Швальба. – Рязань, 2012. – С. 22-26.
4. Астахов, А.А. Регуляция периферической гемодинамики у хирургических больных / А.А. Астахов, Е.В. Мозгунов, А.С. Нагорная // Материалы XIX Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. – Челябинск, 2010. – С. 31-34.
5. Баталов, И.Х. Оценка риска и выбор эндовидеохирургического доступа у больных с патологией надпочечников : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Х. Баталов. – Санкт-Петербург, 2008. – 24 с.
6. Безуглова, Т.В. Феохромоцитома при множественной эндокринной неоплазии типа 2 : сопоставление иммуногистохимических прогностических маркеров и гистологических градаций малигнизации / Т.В. Безуглова, Г.А. Полякова, Г.С. Молчанова // Хирург. – 2013. – № 1. – С. 48-54.

7. Белобородов, В.А. Эффективность дифференциальной диагностики новообразований надпочечников / В.А. Белобородов, В.Ф. Высоцкий // Сибирский мед. журн. – 2011. – №1. – С. 59-61.
8. Белошицкий, М.Е. Клинико-морфологические критерии злокачественности феохромоцитомы / М.Е. Белошицкий, Т.А. Бритвин, Г.А. Поялкова // усилий: сб. тез. VII Всероссийского диабетологического конгресса. – Москва, 2015. – С. 338-339.
9. Бельцевич, Д.Г. Феохромоцитома / Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, М.А. Лысенко [и др.] // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 9. – С. 88-94.
10. Бельцевич, Д.Г. Инциденталома надпочечников / Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, Т.В. Солдатова [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2009. – № 1 (4). – С. 19-23.
11. Бельцевич, Д.Г. Особенности обследования и ведения больных феохромоцитомой / Д.Г. Бельцевич, М.А. Лысенко // Материалы XIV Российского онкологического конгресса. – Москва: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – С. 186-195.
12. Бельцевич, Д.Г. Феохромоцитома / Д.Г. Бельцевич, Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина // Пробл. эндокринологии. – 2010. – № 1. – С. 63-71.
13. Бельцевич, Д.Г. Катехоламининдуцированная кардиомиопатия у больных с феохромоцитомой / Д.Г. Бельцевич, А.Б. Кузнецов, М.А. Лысенко [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2013. – № 1. – С. 16-22.
14. Бельцевич, Д.Г. Предоперационная подготовка больных феохромоцитомой / Д.Г. Бельцевич, М.А. Лысенко, Н.С. Кузнецов // Пробл. эндокринологии. – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 3-7.
15. Бокерия, Л.А. Феохромоцитомы: современные методы диагностики и хирургического лечения / Л.А. Бокерия, Р.А. Абдулгасанов // Анналы хирургии. – 2011. – №2. – С. 5-10.
16. Бондаренко, В.О. Топографическая диагностика и хирургические вмешательства при гигантских феохромоцитомах надпочечника / В.О.

- Бондаренко, О.Э. Луцевич // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 3. – С. 13-18.
17. Вартанов, В.Я. Феохромоцитома и аспирационный синдром при абдоминальном родоразрешении (клиническое наблюдение) / В.Я. Вартанов, Н.Н. Хуторская, Л.В. Кругова // Тольяттинский мед. консилиум. – 2012. – № 3-4. – С. 90-95.
18. Волкова, Н.И. Особенности клиники и диагностики феохромоцитомы на современном этапе / Н.И. Волкова, О.И. Кит, М.И. Поркшеян [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 24-30.
19. Гаибов, А.Д. Диагностика и лечение феохромоцитомы / А.Д. Гаибов, О.Н. Садриев, Ш.С. Анварова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 52-56.
20. Гончаров, Н.Н. Современные биохимические методы диагностики феохромоцитомы / Н.П. Гончаров, Г.В. Кация, Н.М. Малышева // Клиническая эндокринология. – 2012. – №2. – С. 12-16.
21. Джериева, И.С. Болезни современных технологий или «эпидемия» инциденталом надпочечников / И.С. Джериева, М.И. Антоненко, С.О. Оруджов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 29-30.
22. Емельянов, С.И. Эндохирургия новообразований надпочечников : клиническое руководство / С.И. Емельянов, Д.Ю. Богданов. – Москва : Изд-во Панфилова, 2012. –168 с.
23. Ершова, Е.В. Синдром фон хиппеля-линдау / Е.В. Ершова, М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 2. – С. 65-68.
24. Заривчацкий, М.Ф. Случай успешного лечения пациента с недиагностированной («немой») феохромоцитомой / А.П. Колеватов, Е.В. Шевчук, А.А. Косяк [и др.] // Материалы XIX Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. – Челябинск, 2010. – С. 126-127.



25. Заривчацкий, М.Ф. Недиагностированная феохромоцитома: представление клинического случая и обсуждение / М.Ф. Заривчацкий, А.П. Колеватов, Е.В. Шевчук [и др.] // Пермский мед. журн. – 2011. – Т. 28, № 5. – С. 132-138.
26. Заривчацкий, М.Ф. Интраоперационная и периоперационная безопасность в эндокринной хирургии / М.Ф. Заривчацкий, С.А. Блинов, С.А. Денисов // Пермский мед. журн. – 2013. – Т. 30, №5. – С. 86-92.
27. Калинин, А.П. Феохромоцитома и сердечно-сосудистая система / А.П. Калинин, И.В. Давыдова // Терапевт. арх. – 1982. – Т. 54, № 5. – С. 143-148.
28. Калинин, А.П. Надпочечниковые и внемочечниковые катехоламинсекретирующие опухоли / А.П. Калинин, О.П. Богатырев, Г.А. Полякова [и др.] // Анналы хирургии. – 2007. – №6. – С. 30-35.
29. Калинин, А.П. Опыт использования эндовидеоскопической адреналэктомии при различных заболеваниях надпочечников / А.П. Калинин, М.Е. Белошицкий, Т.А. Бритвин [и др.] // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». – Санкт-Петербург, 2008. – С. 56-58.
30. Калинин, А.П. Морфологические и иммуногистохимические маркеры злокачественности феохромоцитомы надпочечников / А.П. Калинин, Г.А. Полякова // Хирург. – 2011. – № 1. – С. 62-66.
31. Каменева, О.С. Особенности хирургической тактики при случайно выявленных опухолях надпочечников : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.С. Каменева. – Екатеринбург, 2009. – 22 с.
32. Капустина, А.В. Изучение витального статуса и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на проспективном этапе когортного исследования "эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах российской федерации (эссе-рф)" / А.В. Капустина, С.Е. Евстифеева, Г.А. Муромцева [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 26-31.

33. Караченцев, С.Б. Хирургическое лечение феохромоцитомы / С.Б. Караченцев // Украинский медицинский журнал. – 2000. – Т. 19, № 5. – С. 131-133.
34. Кац, Л.Е. Метилированные производные катехоламинов в диагностике феохромоцитомы : дис. ... канд. мед. наук / Л.Е. Кац. – Москва, 2007. – С. 12-25.
35. Колеватов, А.П. Анестезиологические аспекты безопасности хирургического лечения феохромоцитом : проблемы вчера, сегодня, завтра / А.П. Колеватов, М.Ф. Заривчацкий, Е.В. Шевчук [и др.] // Материалы XVIII Всероссийского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. – Ижевск, 2009. – С. 111-114.
36. Колеватов, А.П. Феохромоцитома, ассоциированная с беременностью: обзор литературы / А.П. Колеватов, Е.В. Шевчук, М.Ф. Заривчацкий // Пермский мед. журн. – 2013. – Т. 30, № 1. – С. 121-127.
37. Колосков, В.В. Адреналэктомия при метастатических опухолях надпочечников : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Колосков. – Москва, 2011. – 20 с.
38. Концевая, А.В. Социально-экономический ущерб, вызванный избыточной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в зимний период в регионах российской федерации с различными климатогеографическими характеристиками / А.В. Концевая, М.М. Лукьянов, Ю.А. Баланова Ю.А. [и др.] // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 21-25.
39. Котельникова, Л.П. Клинико-морфологические особенности хромоаффинных опухолей / Л.П. Котельникова, А.Н. Федачук, Г.Ю. Мокина // Мед. альманах. – 2014. – № 5 (35). – С. 142-145.
40. Котельникова, Л.П. Диагностическая ценность определения метанефринов в суточной моче при опухолях хромоаффинной ткани / Л.П.

- Котельникова, А.Н. Федачук // Пермский мед. журн. – 2015. – Т. 32, № 6. – С. 31-35.
41. Краснов, Л.М. Основные принципы диагностики и лечения хирургических заболеваний надпочечников : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.М. Краснов. – Санкт-Петербург, 2005. – 42 с.
42. Краснов, Л.М. Эволюция адреналэктомии : сравнительный анализ 718 случаев хирургического лечения надпочечников за 19 лет / Л.М. Краснов, В.Ф. Русаков, Е.А. Федоров // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XXV Рос. симп. с участием терапевтов-эндокринологов, посвящаются 85-летию клиник Самарского гос. мед. ун-та. – Самара, 2015. – С. 354-359.
43. Краснов Л.М., Семенов В.А., Непомнящая С.Л., Федоров Е.А. Эндовидеохирургические операции при феохромоцитоме // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. - Т.7, №1, 2012.- С.89-90
44. Крижановский, В.А. Закрытая лапаротомия / В.А. Крижановский, В.А. Привалов, А.И. Буянов // Клиническая хирургия. – 1979. – № 12. – С. 46.
45. Кузнецов, А.Б. Риск периоперационного повреждения миокарда и острой левожелудочковой недостаточности у больных феохромоцитомой / А.Б. Кузнецов, Д.Г. Бельцевич, М.А. Лысенко // Пробл. эндокринологии. – 2013. – № 3. – С. 17-19.
46. Кузнецов, Н.С. Дифференциальная диагностика инциденталом надпочечников / Н.С. Кузнецов, Д.Г. Бельцевич, В.Э. Ванушко // Эндокринная хирургия. – 2011. – № 1. – С. 5-16.
47. Левитская, З. Феохромоцитома : трудный диагноз / З. Левитская // Врач. – 2009. – № 10. – С. 78-80.
48. Лысенко, М.А. Диагностика, предоперационная подготовка и интраоперационное ведение больных феохромоцитомой : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.А. Лысенко. – Москва, 2013. – 36 с.

49. Люсов, В.А. Этиологические и патогенетические факторы в развитии гипертонических кризов у больных с первичной артериальной гипертензией / В.А. Люсов, Е.М. Евсиков, Ю.М. Машукова [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2008. – № 4 (72). – С. 5-15.
50. Магнитно-резонансная томография : рук. для врачей / под ред. Г.Е. Труфанова, В.А. Фокина. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2007. – 688 с.
51. Майстренко, Н.А. Компьютерно-томографические технологии в хирургии надпочечников / Н.А. Майстренко, И.С. Железняк, П.Н. Ромащенко // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175, № 1. – С. 30-36.
52. Мамедов, И.С. Новый метод хроматографического анализа метаболитов катехоламинов и серотонина в лабораторной диагностике различных заболеваний / И.С. Мамедов, П.Б. Глаговский, И.В. Золкина // Вопр. биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – Т. 12, № 7. – С. 59-63.
53. Мельниченко, Г.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы / Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Д.Г. Бельцевич [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2015. – Т. 9, №3. – С.15-33.
54. Мохорт, Т.В. Феохромоцитома: современные подходы к диагностике и лечению / Т.В. Мохорт, Е.И. Велесевич, Е.Г. Мохорт // Международные обзоры : клиническая практика и здоровье. – 2016. – № 1 (19). – С. 4-23.
55. Намитоков, А.М. Рецидив феохромоцитомы вненадпочечниковой локализации / А.М. Намитоков, К.В. Скалецкий, М.Х. Лепشوкова // Кардиология : новости, мнения, обучение. – 2015. – № 3 (6). – С. 103-106.
56. Непомнящая, С.Л. Компьютерная томография в определении хирургической тактики при патологических образованиях надпочечников / С.Л. Непомнящая, Н.С. Бельчикова, К.Л. Старосельцев // Материалы

- XIX Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. – Челябинск, 2010. – С. 226-229.
57. Новиков, Н.Е. Контрастно-усиленные ультразвуковые исследования. История развития и современные возможности [Электронный ресурс] / Н.Е. Новиков // Рос. электронный журн. лучевой диагностики. – 2012. – Т. 2, № 1 (5). – С. 20-28. – Режим доступа :<http://www.rejr.ru/english-version/vol-2-1-2013.html> (дата обращения : 21.11.2016).
58. Нолашенко, Н.В. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) / Н.В. Нолашенко, М.Ю. Юкина, Т.В. Солдатова [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2010. – №1. – С. 48-56.
59. Оганов, Р.Г. Стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Клиническая медицина. – 2012. – № 3. – С. 4-7.
60. Ощепкова, Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001-2006 гг. и пути по ее снижению / Е.В. Ощепкова // Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 67-72.
61. Привалов, Ю.А. Диагностика и хирургическое лечение феохромоцитом у пациентов с инциденталоматами надпочечников / Ю.А. Привалов, Л.К. Куликов, Н.М. Быкова [и др.] // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 5. – С. 24-30.
62. Рентгеновская компьютерная томография : рук. для врачей / под ред. Г.Е. Труфанова, С.Д. Рудя. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. –1202 с.
63. Романчишен, А.Ф. Двусторонняя феохромоцитома у ребенка 6 лет / А.Ф. Романчишен, Д.Б. Чистяков, З.С. Матвеева // 22 (24) Российский симпозиум с международным участием «Эндокринная хирургия 2003-2014 гг». – Санкт-Петербург, 2014. – С. 150-151.
64. Ромащенко, П.Н. Отдаленные результаты оперативных вмешательств при хромоаффиномах / П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко // Майстренко, Н.А. Хромоаффинные опухоли / Н.А. Майстренко. – Санкт-Петербург : Наука, 2007. – Гл. 7. – С. 193-217.

65. Ромащенко, П.Н. Современные подходы к хирургическому лечению хромоффинных опухолей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П.Н. Ромащенко. – Санкт-Петербург, 2007. –41 с.
66. Ромащенко, П.Н. Одноэтапная ретроперитонеоскопическая адреналэктомия при двусторонней феохромоцитоме / П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, А.С. Прядко // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы XXV Рос. симп. с участием терапевтов-эндокринологов, посвящаются 85-летию клиник Самарского гос. мед. ун-та / под общ. ред. И.В. Макарова, Т.А. Бритвина. –Самара, 2015. – С. 493-498.
67. Садчиков, Д.С. Особенности анестезии при адреналэктомии / Д.С. Садчиков, А.М. Гурьянов, С.Н. Котов // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 23-26.
68. Сергейко, С.В. Новые перспективы малоинвазивной хирургии надпочечников / С.В. Сергейко // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы восьмого (десятого) Рос. симп. по хирургической эндокринологии. – Москва, 1999. – С. 288-290.
69. Сергейко, С.В. Диагностические возможности биоимпедансной реовазографии при обследовании больных с феохромомоцитомой / С.В. Сергейко, В.А. Привалов, С.А. Лукьянов // Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы второго Украинско-Российского симп. по хирургической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С. 389-393.
70. Сергейко, С.В. Влияние операционного доступа на интраоперационную гемодинамику у больных с феохромоцитомой / С.В. Сергейко, С.А. Лукьянов, В.А. Привалов // Практическая медицина. – 2012. – №9 (65). – С. 109-112.
71. Сергейко, С.В. Особенности гемодинамических изменений, диагностической и лечебной тактики у больных с «немыми»

- феохромоцитомами / С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов, В.А. Привалов // Сучасні медичні технології. – 2013. – №3(19). – С. 190-192.
72. Смертность населения Российской Федерации (статистические материалы). – Москва : Минздрав РФ, 2006. – 36 с.
73. Современные методы гормональной диагностики патологии надпочечников методическое пособие для врачей и врачей-лаборантов / под ред. И.И. Дедова; М-во здравоохранения и социального развития Рос. Федерации, ФГУ Эндокринологический науч. центр. – Москва, 2010. – 28с.
74. Созон-Ярошевич, А.Ю. Анатомо-клиническое обоснование хирургических доступов к внутренним органам / А.Ю. Созон-Ярошевич. – Москва ; Ленинград : Медгиз, 1954. – 180 с.
75. Способ верификации диагноза феохромоцитомы и/или параганглиомы у пациентов с ранее выявленным уровнем суточной экскреции конъюгированного метанефрина и/или конъюгированного норметанефрина, превышающим верхнюю границу нормы : пат. 2449288 Рос. Федерация / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина. – № 2011101229/15 ; заявл. 13.01.2011 ; опубл. 27.04.2012, Бюл. 20.
76. Тимербулатов, М.В. Лапароскопическая адреналэктомия при заболеваниях надпочечников / М.В. Тимербулатов, З.М. Субхангулов, Э.Ф. Гимаев [и др.] // Материалы XIX Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. – Челябинск, 2010. – С. 363-365.
77. Трофимова, Т.Н. Возможности лучевых методов исследования в дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников различного гистологического строения / Т.Н. Трофимова, Н.В. Смоленцева, Н.В. Ворохобина[и др.] // Мед. визуализация. – 2004. – № 1. – С. 68-76.
78. Трошина, Е.А. Лабораторная диагностика феохромоцитомы / Е.А. Трошина, Д.Г. Бельцевич, М.Б. Юкина // Пробл. эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 4. – С. 39-43.

79. Уильямс, Е.Д. Гистологическая классификация опухолей эндокринной системы : пер. с англ. / Е.Д. Уильямс ; ВОЗ. – Москва : Медицина, 1983. – 86 с.–(Международная гистологическая классификация ; № 23)
80. Устюгова, А.В. Клинико-экономический анализ эффективности скринингового обследования пациентов с инциденталомиями надпочечников: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Устюгова. – Москва, 2008. –28 с.
81. Феохромоцитома / И.И. Дедов, Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов [и др.]. – Москва : Практическая медицина, 2005. –230 с.
82. Хирургия надпочечников / А.Г. Вавилов, В.С. Довганюк, С.А. Калашников [и др.] ; под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко. – Москва : Медицина, 2000. –215 с.
83. Хмельницкая, Н.М. Клинико-морфологические аспекты диагностики феохромоцитом надпочечника / Н.М. Хмельницкая, Е.В. Ильинская, О.В. Филиппова // Архив патологии. – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 36-40.
84. Целуйко, В.И. Вторичная артериальная гипертензия / В.И. Целуйко, Н.Е. Мишук // Лики Украины. – 2010. – № 1 (137). – С. 8-12.
85. Чернышев, В.Н. Опухоли надпочечников и артериальная гипертензия – проблема социальной значимости / В.Н. Чернышев, А.М. Аюпов, Г.В. Михеев // Материалы XIX Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. – Челябинск, 2010. – С. 388-392.
86. Чихладзе, Н.М. Вторичные формы артериальной гипертензии / Н.М. Чихладзе, И.Е. Чазова // Доктор.Ру. – 2011. – № 1 (60). – С. 5-10.
87. Шальнова, С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «эпидемиология сердечнососудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради, Ю.А. Карпов [и др.] // Рос. кардиологический журн. – 2012. – № 5 (97). – С. 6-11.



88. Шевченко, Ю.Л. Малоинвазивная хирургия опухолей надпочечников: от эндовидеотехнологий к операциям из минидоступов / Ю.Л. Шевченко, П.С. Ветшев, А.А. Знаменский [и др.] // Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии». – Санкт-Петербург, 2008. – С. 111-114.
89. Школьникова, М.А. Основные тенденции заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний детей и подростков в Российской Федерации / М.А. Школьникова, И.В. Абдулатипова, С.Ю. Никитина [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53, № 4. – С. 4-14.
90. Шустов, С.Б. Некоторые аспекты ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных феохромоцитомой до и после хирургического лечения / С.Б. Шустов, В.Л. Баранов // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 64-69.
91. Эндокринная хирургия / под ред. С.С. Харнаса. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 490 с.
92. Abourazzak, S. Cerebral ischaemic stroke and bilateral pheochromocytoma / S. Abourazzak, S. Atmani // BMJ Case Reports. – 2010. – Vol. 2010. – pii: bcr1220092535.
93. Alberti, C. Some aetiopathogenetic and diagnostic considerations about the neuro-endocrine tumours, with particular attention to those pertinent of urology / C. Alberti // Recenti Progressi in Medicina. – 2011. – Vol. 102, № 6. – С. 267-277.
94. Alderazi, Y. Phaeochromocytoma : Current concepts / Y. Alderazi // Med J Aust. – 2005. – Vol.183. – P. 201-204.
95. Ali, M. Stroke outcome in clinical trial patients deriving from different countries / M. Ali, S. Atula, K. Lees [et al.] // Stroke. – 2009. – Vol. 40, № 1. – P. 35-40.
96. Amar, L. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma / L. Amar, A.

- Servais, A.P. Gimenez-Roqueplo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 2110-2116.
97. Anagnostis, P. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge / P. Anagnostis, A. Karagiannis, K. Tziomalos [et al.] // *Hormones (Athens)*. – 2009. – Vol. 8, №3. – P. 163-184.
98. Bae, K.T. Adrenal masses: CT characterization with histogram analysis method / K.T. Bae, P. Fuangtharnthip, S.R. Prasad [et al.] // *Radiology*. – 2003. – Vol. 228, № 3. – P. 735-742.
99. Barontini, M. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population / M. Barontini // *Ann N Y Acad Sci.* – 2006. – Vol.1073. – P. 30-37.
100. Bravo, E.L. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma / E.L. Bravo // *Endocr. Rev.* – 1994. – Vol. 15. – P. 356-368.
101. Bravo, E.L. Pheochromocytoma : state-of-the-art and future prospects / E.L. Bravo, R. Tagle // *Endocr Rev.* – 2003. – Vol. 24. – P. 539-553.
102. Brunaud, L. Robotic-assisted adrenalectomy: what advantages compared to lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy? / L. Brunaud, L. Bresler, A. Ayav [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2008. – Vol. 195, № 4. – P. 433-438.
103. Castellucci, P. PET/CT in neuroendocrine tumors / P. Castellucci, V. Ambrosini, G. Montini // *PET Clinics*. – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 197-205.
104. Denolle, T. What tests should be conducted for secondary arterial hypertension in hypertensive patients resistant to treatment? / T. Denolle, O. Hanon, C. Mounier-Vehier [et al.] // *Arch. Mai Coeur. Vaiss.* – 2000. – Vol. 90. – P. 1037-1039.
105. Dimas, S. Feasibility of laparoscopic adrenalectomy for large pheochromocytomas / S. Dimas, N. Roukounakis, I. Kafetzis [et al.] // *JSLs*. – 2007. – Vol. 11. – P. 30-33.
106. Eisenhofer, G. Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma / G. Eisenhofer, T.T. Huynh, M.

- Hiroi // *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. – 2001. – Vol. 2, № 3. – P. 297-311.
107. Eisenhofer, G. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress / G. Eisenhofer, S.R. Bornstein, F.M. Brouwers [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2004. – Vol. 11. – P. 423-436.
108. Eisenhofer, G. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma : incidence, pre-vention and management / G. Eisenhofer, G. Rivers, A.L. Rosas [et al.] // *Drug Safety*. – 2007. – Vol.30. – P. 1031-1062.
109. Erlic, Z. Familial pheochromocytoma / Z. Erlic // *Hormones*. – 2009. – Vol.8. – P. 29-38.
110. Eschun, G.M. Localization of a presumed catecholamine-secreting glomus tumor by 123i-metaiodobenzyl guanidine (mibg) single photon emission computed tomography (spect) scanning – a personal perspective / G.M. Eschun, S.M. Ludwig, W. Leslie // *American Journal of Hypertension*. – 1998. – Vol. 11, № 2. – P. 258-262.
111. Feigin, V.L. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review / V.L. Feigin, C.M. Lawes, D.A. Bennett [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol. 8, №4. – P. 15-18.
112. Frazzetta, M. Adrenal incidentaloma: case report and synthesis of indication and thresholds of surgery therapy / M. Frazzetta, A. Tornambé, T. Barrera [et al.] // *G. Chir.* – 2010. – Vol. 31, №11-12. – P. 534-536.
113. Furuta, N. Clinical study of laparoscopic adrenalectomy for adrenal pheochromocytoma / N. Furuta, H. Sasaki, J. Miki [et al.] // *Acta Urol. Jap.* – 2009. – Vol. 55, № 5. – P. 245-248.
114. Gong, J. Adrenal and extra-adrenal nonfunctioning composite pheochromocytoma/paraganglioma with immunohistochemical ectopic hormone expression : comparison of two cases / J. Gong, X. Wang, X. Chen [et al.] // *Urol. Int.* – 2010. – Vol. 85, №3. – P. 368-72.

115. Grumbach, M.M. Management of the clinically inapparent adrenal mass / M.M. Grumbach, B.M. Biller, G.D. Braunstein // *Ann Intern Med.* – 2004. – Vol. 140, № 5. – P. 401-402.
116. Hume, D.M. Pheochromocytoma in the adult and in the child / D.M. Hume // *Am J Surg.* – 1960. – Vol. 99. – P. 458-496.
117. Ilias, I. Diagnosis and management of tumors of the adrenal medulla / I. Ilias, K. Pacak // *Hormone and Metabolic Research.* – 2005. – Vol. 37, № 12. – P. 717-721.
118. Ilias, I. A clinical overview of pheochromocytomas, paragangliomas and carcinoid tumors / I. Ilias // *Nucl Med Biol.* – 2008. – Vol.35. – P. 27-34.
119. Ilias, I. Diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma in MEN 2 syndrome / I. Ilias, K. Pacak // *Endocr. Regul.* – 2009. – Vol. 43, №2. – P. 89-93.
120. Ippolito, G. Safety of laparoscopic adrenalectomy in patients with large pheochromocytomas : A single institution review / G. Ippolito // *World J Surg.* – 2008. – Vol.32. – P. 840-846.
121. Jacobson, A.F. <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis / A.F. Jacobson, J. Lombard, H. Deng [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2010. – Vol. 95, № 6. – P. 2596-2606.
122. Jacques, A.E. Adrenal phaeochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function / A.E. Jacques // *EurRadiol.* – 2008. – Vol.18. – P. 2885-2892.
123. Jankovic, R.J. Can a patient be successfully prepared for pheochromocytoma surgery in three days? / R.J. Jankovic, S.M. Konstantinovic, D.J. Milic [et al.] // *A case report. Minerva Anesthesiol.* – 2007. – Vol. 73. – P. 245-248.
124. Joel, T. Pheochromocytoma: Current Approaches and Future Directions / T. Joel, Y. Goswin, C. Herbert [et al.] // *The Oncologist.* – 2008. – Vol. 13. – P. 779-793.

125. Johnson, P.T. Adrenal imaging with multidetector CT: evidence-based protocol optimization and interpretative practice / P.T. Johnson, K.M. Horton, E.K. Fishman // *Radiographics*. – 2009. – Vol. 29, №5. – P. 1319.
126. Johnston, S.C. Global variation in stroke burden and mortality : estimates from monitoring, surveillance, and modeling / S.C. Johnston, S. Mendis, C.D. Mathers // *Lancet Neurol*. – 2009. – Vol.8, №4. – P. 345-354.
127. Kaplinsky, E. Significance of left ventricular hypertrophy in cardiovascular morbidity and mortality / E. Kaplinsky // *Cardiovasc. Drugs Therapy*. – 1994. – Suppl. 3. – P. 549-556.
128. Kappes, A. Lithium ions: A novel treatment for pheochromocytomas and paragangliomas / A. Kappes, A. Vaccaro, M. Kunnimalaiyaan [et al.] // *Surgery*. – 2007. – Vol.141. – P. 161-165.
129. Kearney, P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol.365. – P. 217-223.
130. Kinney, M.A. Perioperative management of pheochromocytoma / M.A. Kinney, B. Narr, M.A. Warner // *J Cardiothorac Vase Anesth*. – 2002. – Vol.16. – P. 359-369.
131. Klingler, H.C. Pheochromocytoma / H.C. Klingler, P. Klingler, Jr. Martin [et al.] // *Urology*. – 2001. – Vol.57. – P. 1025-1032.
132. Kvacheniuk, A.N. Clinical-laboratory characteristic of adrenal incidentalomas / A.N. Kvacheniuk, L.A. Lutsenko, O.I. Galuzinskaia // *Klin. Khir*. – 2011. – №8. – P. 59-61.
133. Lenders, J.W. Pheochromocytoma / J.W. Lenders // *Lancet*. – 2005. – Vol.366. – P. 665-675.
134. Lenders, J.W. Pheochromocytoma and paraganglioma : An endocrine society clinical practice guideline / J.W. Lenders, Q.Y. Duh, G. Eisenhofer [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 99, №6. – P. 1915-1942.
135. Lin, J.C. Cardiac pheochromocytoma: resection after diagnosis by 111-indium octreotide scan – comparison of mr imaging with ct and i-131 mibg

- scintigraphy / J.C. Lin, B.A. Palafox, H.A. Jackson [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1999. – Vol. 67, № 2. – P. 555-558.
136. Lombardi, C.P. Endoscopic adrenalectomy – indications, technique, benefit and complications / C.P. Lombardi // *Материалы международного научного симпозиума «Малоинвазивные технологии в эндокринной хирургии»*. – Санкт-Петербург, 2008. – С. 121-122.
137. Lubikowski, J. Laparoscopic adrenalectomy for functioning and non-functioning adrenal tumours / J. Lubikowski, B. Kiedrowicz, M. Szajko [et al.] // *Endokrynol. Pol.* – 2011. – Vol. 62, №6. – P. 512-516.
138. Maestroni, U. Is laparoscopy contraindicated in giant adrenal masses? / U. Maestroni, F. Ziglioli, F. Dinale [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2010. – Vol. 20, №4. – P. 288-90.
139. Manger, W.M. The vagaries of pheochromocytomas / W.M. Manger // *Am J Hypertens.* – 2005. – Vol.18. – P. 1266-1270.
140. Martiniuk, A.L. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region / A.L. Martiniuk, C.M. Lee, C.M. Lawes [et al.] // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 73-79.
141. McCarron, M.O. Secular stroke trends: early life factors and future prospects / M.O. McCarron // *Qjm: an international journal of medicine.* – 2006. – Vol. 99, №2. – P. 117.
142. Mettler, J. Hypertension and hyperhidrosis. Pheochromocytoma / J. Mettler // *Praxis.* – 2008. – Vol. 97, № 2. – P. 73-76.
143. Mignon, F. Pheochromocytomas and CT: can size predict malignancy? / F. Mignon, B. Mesurolle, A. Laplanche // *J. Radiol.* – 2002. – Vol. 83, № 11. – P. 1765-1768.
144. Mittendorf, E.A. Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment / E.A. Mittendorf, D.B. Evans, J.E. Lee [et al.] // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2007. – Vol.21. – P. 509-525.

145. Nakamura, S. Characterization of adrenal lesions using chemical shift MRI: comparison between 1.5 Tesla and two echo time pair selection at 3.0 Tesla MRI / S. Nakamura, T. Namimoto, K. Morita [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2012. – Vol. 35, №1. – P. 95102.
146. Nambirajan, T. Laparoscopic adrenal surgery for recurrent tumours in patients with hereditary pheochromocytoma / T. Nambirajan // *Eur Urol.* – 2005. – Vol. 47. – P. 622626.
147. Neumann, H. Pheochromocytoma / H. Neumann // *Harrison's Principles of Internal Medicine.* – New York : The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008. – P. 353.
148. Oleaga, A. Pheochromocytoma: diagnostic and therapeutic update / A. Oleaga, F. Goñi // *Endocrinologia y Nutricion.* – 2008. – Vol. 55, № 5. – P. 202-216.
149. Onishi, T.Y. Pheochromocytoma of the urinary bladder without typical symptoms / T.Y. Onishi, S. Yonemura, Y. Sugimura // *International Journal of Urology.* – 2003. – Vol. 10, № 7. – P. 398-400.
150. Ozturk, E. Computed tomography findings in diseases of the adrenal gland / E. Ozturk, H. OnurSildiroglu, M. Kantarci [et al.] // *Wien KlinWochenschr.* – 2009. – Vol. 121, №11-12. – P. 372-381.
151. Pacak, K. Феохромоцитома :клиническиерекомендации I Международногосимпозиума (ISP) / К. Pacak, G. Eisenhofer, H. Ahlman[идр.] [подготовлено и переведено по материалам I Международного симпозиума Д.Г. Бельцевичем] // *Эндокринная хирургия.* – 2007. – № 1 . – С. 3-11.
152. Pacak, K. Clinical presentation of pheochromocytoma / K. Pacak, G. Eisenhofer // *Pheochromocytoma : diagnosis, localization and treatment.* – Maiden, MA : Blackwell, 2007. – P. 8-29.
153. Pacak, K. Current trends in biochemical diagnosis of pheochromocytoma / K. Pacak, G. Eisenhofer // *Pheochromocytoma, diagnosis, localization and treatment.* – Maiden, MA : Blackwell, 2007. – P. 72-92.

154. Pacak, K. Current trend in genetics of pheochromocytoma / K. Pacak // Pheochromocytoma : diagnosis, localization and treatment / K. Pacak, G. Eisenhofer. – Maiden, MA : Blackwell, 2007. – P. 30-40.
155. Pacak, K. Pheochromocytoma : recommendations for clinical practice from the First International Symposium / K. Pacak, G. Eisenhofer // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 3. – P. 92-102.
156. Peterson, Z.D. Determination of catecholamines and metanephrines in urine by capillary electrophoresis-electrospray ionization-time-of-flight mass spectrometry / Z.D. Peterson, D.C. Collins, C.R. Bowerbank [et al.] // Journal of Chromatography B : Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences. – 2002. – T. 776, № 2. – P. 221-229.
157. Petri, B. Pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas / B. Petri, R.R. Krijger // British Journal of Surgery. – 2009. – Vol. 96, №12. – P. 1381-1392.
158. Scholz, T. Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma / T. Scholz, G. Eisenhofer, K. Pacak // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol.92. – P. 1217-1225.
159. Sidhu, S.B. Pheochromocytoma and paraganglioma / S.B. Sidhu, G.Y. Meyer-Rochow // Cancer treatment and research. – 2010. – Vol. 153. – P. 135-162.
160. Shao, Y. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma / Y. Shao, R. Chen, Z. Shen [et al.] // Hypertens. – 2011. – Vol. 29, №12. – P. 2429-2432.
161. Taieb, D. Does iodine-131 meta -iodobenzylguanidine (mibg) scintigraphy have an impact on the management of sporadic and familial pheochromocytoma? / D. Taieb, F. Sebag, J. Hubbard [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2004. – Vol. 61, №1. – P. 102-108.
162. Van Braeckel, P. Perioperative management of pheochromocytoma / P. Van Braeckel, S. Carlier, P.J. Steelant [et al.] // Acta Anaesthesiol. Belg. – 2009. – Vol. 60, № 1. – P. 55-66.



163. Wilhelm, S.M. Analysis of large versus small pheochromocytomas: operative approaches and patient outcomes / S.M. Wilhelm, R.A. Prinz, A.M. Barbu // Surgery. – 2006. – Vol.140, №4. – P.553-560.
164. Willatt, J.M. Radiologic evaluation of incidentally discovered adrenal masses / J.M. Willatt, I.R. Francis // Am. Fam. Physician. – 2010. – Vol. 81, №11. – P. 1361-1366.
165. Zuber, S.M. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment / S.M. Zuber, K. Pacak, V. Kantorovich // Endocrinology and metabolism clinics of North America. – 2011. – № 2. – P. 295-311.