

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Федачук Алексей Николаевич

**ДИАГНОСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОПУХОЛЕЙ ХРОМАФФИННОЙ ТКАНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
РАЗЛИЧНЫХ ДОСТУПОВ**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель –

доктор медицинских наук, профессор

Котельникова Людмила Павловна

Пермь 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ.

ВВЕДЕНИЕ.....	4-15
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16-38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	39-52
ГЛАВА 3. Особенности клиники и диагностики опухолей хромаффинной ткани.....	53-73
3.1 Особенности клинического течения опухолей хромаффинной ткани.....	53-59
3.2. Лабораторная диагностика опухолей хромаффинной ткани.....	59-67
3.3. Топическая диагностика опухолей хромаффинной ткани.....	67-73
ГЛАВА 4. Хирургическое лечение опухолей надпочечников.....	74-104
4.1. Хирургическое лечение опухолей хромаффинной ткани.....	74-86
4.2. Морфологическое исследование опухолей хромаффинной ткани.....	87-92
4.3. Эндохирургические вмешательства при гормонально неактивных опухолях надпочечников.....	92-98
4.4. Отдаленные результаты хирургического лечения опухолей хромаффинной ткани	99-104
ГЛАВА 5. Функциональное состояние эндотелия у больных с опухолями надпочечников.....	105-113
Обсуждение.....	114-126
Заключение.....	127-129
Выводы.....	130-131
Практические рекомендации.....	132-133
Список литературы.....	134-161

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АКР – адренокортикальный рак

ГНОН – гормонально-неактивная опухоль надпочечника

КТ – компьютерная томография

ЛАЭ – лапароскопическая адреналэктомия

ЛХЭ – лапароскопическая холецистэктомия

МНО - международное нормализованное отношение

ОХТ – опухоли хромаффинной ткани

ПККБ - Пермская краевая клиническая больница

СО – симультанная операция

ТФЛТ - торакофренолюмботомия

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭД – эндотелиальная дисфункция

PASS – Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (Шкала оценки гистологических признаков феохромоцитомы надпочечников)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Феохромоцитомы и параганглиомы относятся к нейроэндокринным опухолям, возникающим из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, вненадпочечниковых параганглиев, и служат одной из причин вторичной артериальной гипертензии [42, 44, 150]. Своевременная диагностика, адекватная предоперационная подготовка, рациональный выбор хирургического доступа и совершенствование техники адреналэктомии позволяют успешно оперировать больных опухолями хромоаффинной ткани (ОХТ). В то же время, вариабельность клинической картины, трудности выявления «скрытых» форм заболевания, возможность развития жизнеугрожающих сосудистых осложнений, риски оперативных вмешательств, а также послеоперационного периода, обуславливают актуальность дальнейшего изучения этой проблемы [4, 137, 156]. Время от появления симптомов феохромоцитомы до постановки лабораторно подтвержденного диагноза обычно превышает три года [19, 152]. Только в 60% случаях диагноз феохромоцитомы устанавливают до операции [131,180]. Ложноположительные результаты при исследовании уровня метанефринов в суточной моче при гормонально-неактивных опухолях надпочечников (ГНОН), а также невысокое их содержание у некоторых пациентов с ОХТ затрудняют дооперационную диагностику [71, 95, 113].

Основным способом лечения ОХТ остается их хирургическое удаление, перед которым необходима предоперационная подготовка. Известно, что применение альфа-1 адреноблокаторов позволяет уменьшить

колебания артериального давления во время хирургического вмешательства [7, 42, 51]. В то же время, поиск факторов риска интраоперационной гемодинамической нестабильности остается актуальным, т.к. позволяет снизить послеоперационные осложнения и летальность [77,134]. Выбор оптимального хирургического доступа при ОХТ, возможность выполнения симультанных операций продолжают обсуждаться [29,67,143,169]. Недостаточно освещены возможности, целесообразность и безопасность проведения сочетанных вмешательств при опухолях надпочечников.

Своевременная адреналэктомия при феохромоцитоме позволяет добиться стойкой нормотензии в отдаленном периоде в 70% случаев, у остальных сохраняется постоянная или транзиторная артериальная гипертензия (АГ) [48, 59]. Известно, что эссенциальная АГ сопровождается эндотелиальной дисфункцией (ЭД). Исследований нарушений функции эндотелия микроциркулярного русла немного, при этом изучены только их биохимические и флоуметрические параметры [121, 151, 175].

Количество злокачественных феохромоцитом надпочечников колеблется от 0,5% до 40 %, а среди парагангилом достигает 50% [3, 30, 59, 76]. Неопределенный биологический потенциал злокачественности ОХТ не позволяет достоверно прогнозировать отдаленные результаты хирургического лечения и требует дальнейшего изучения.

Все вышесказанное делает выбранную тему актуальной.

Степень разработанности темы.

Изучению клинических проявлений ОХТ, оценке информативности метанефринов сыворотки крови и в суточной моче для дооперационной диагностики феохромоцитом посвящено много исследований, как в России, так и за рубежом [44, 150, 180]. В тоже время, патогномичных симптомов не обнаружено, встречаются «скрытые» формы заболевания, не исследованы особенности течения заболевания, уровень метанефринов в зависимости от биологического потенциала злокачественности феохромоцитом.

Предоперационная подготовка с использованием альфа-адреноблокаторов позволила снизить риск развития неблагоприятных интраоперационных гемодинамических событий [7, 42, 77, 134]. Дальнейшая ее оптимизация направлена на улучшение результатов хирургического лечения ОХТ. Эндоскопические способы адреналэктомии при опухолях надпочечников, в том числе и при феохромоцитомах, в настоящее время широко применяются [44, 64, 67]. Дальнейшего обсуждения требует возможность и безопасность лапароскопической адреналэктомии (ЛАЭ) при опухолях больших размеров и при их злокачественной природе.

Для определения степени злокачественности ОХТ и прогнозирования развития метастазов, локальных рецидивов предложены морфологические и иммуногистохимические критерии [24, 59, 168]. Дооперационная диагностика злокачественных ОХТ затруднена и требует дальнейшего исследования.

Отдаленные результаты хирургического лечения ОХТ изучены недостаточно. Для определения ЭД при феохромоцитомах использованы

только биохимические параметры [153, 175], метод кожной термометрии не применялся.

Все вышеизложенное позволяет считать, что ряд вопросов диагностики и лечения ОХТ остается недостаточно изученным.

Цель исследования: оценить возможности дооперационной диагностики и результаты хирургического лечения пациентов с опухолями хромаффинной ткани в зависимости от их потенциала злокачественности и хирургического доступа.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинической картины, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования при опухолях хромаффинной ткани в зависимости от их потенциала злокачественности.
2. Оценить эффективность определения метилированных производных катехоламинов в суточной моче, проведения КТ с болюсным усилением для дооперационной диагностики феохромоцитомы с учетом их потенциала малигнизации. Определить дооперационные предикторы высокого потенциала злокачественности.
3. Сравнить течение интраоперационного и раннего послеоперационного периодов при опухолях хромаффинной ткани, а также доброкачественных и злокачественных гормонально-неактивных образованиях надпочечников различного диаметра у пациентов, оперированных «открытым» доступом и с использованием эндовидеохирургических технологий, а также оценить результаты симультанных операций.

4. Изучить функциональное состояние эндотелия у пациентов с опухольми хромаффинной ткани и инциденталомы надпочечников с помощью кожной термометрии до оперативного лечения, а также в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.
5. Определить эффективность адреналэктомии в лечении феохромоцитом в отдаленном периоде.

Научная новизна работы

На основании изучения клинических данных, обнаружены особенности течения заболевания в зависимости от потенциала малигнизации. Длительность анамнеза АГ при доброкачественных ОХТ была достоверно больше, а для опухолей с потенциалом малигнизации характерно скрытое течение заболевания, персистирующая форма АГ и усиление болей в поясничной области с течением времени.

Обнаружено, что уровень повышения норметанефринов и метанефринов суточной мочи при высоком потенциале злокачественности ОХТ (по шкале PASS четыре и более баллов) в три раза ниже по сравнению с доброкачественными. Определены дооперационные предикторы потенциально злокачественных феохромоцитом.

Установлено, что предоперационная подготовка альфа-1 адреноблокаторами у больных с ОХТ достоверно уменьшает количество эпизодов нарушения сердечного ритма во время операции и признаков ишемии миокарда по данным ЭКГ в раннем послеоперационном периоде, но

не позволяет полностью избежать интраоперационных колебаний АД, которые в 88,23% не превышают 33% от исходного.

В результате проведенного исследования показано, что ЛАЭ при феохромоцитомах не оказывала отрицательного влияния на интраоперационные колебаниями АД и ЧСС, необходимость введения вазоконстрикторов и вазодилататоров, при этом значимо уменьшала болевой синдром в послеоперационном периоде и продолжительность госпитализации.

Установлено, что размеры опухоли надпочечника любого генеза более 5 см увеличивают длительность эндоскопической операции без значимого влияния на количество послеоперационных осложнений. Симультанные вмешательства при опухолях надпочечников, выполненные из лапароскопического доступа, незначительно удлиняют операцию и не увеличивают количество послеоперационных осложнений, а также длительность госпитализации.

На основании изучения отдаленного периода установлено, что стойкая нормотензия после адреналэктомии по поводу ОХТ была достигнута в 70,0%, что не зависело от длительности анамнеза АГ и потенциальной злокачественности опухоли. Предиктором сохранения или рецидивирования АГ служит возраст пациентов старше 45 лет на момент удаления феохромоцитомы.

Изучение ЭД методом кожной термометрии с локальным нагревом с помощью прибора «Микротест» позволило обнаружить нарушения у

пациентов с ОХТ, ГНОН на фоне эссенциальной АГ. Доказано, что признаки нарушения функции эндотелия микрососудистого русла после адреналэктомии по поводу феохромоцитом достоверно улучшаются в раннем послеоперационном периоде и сохраняют эту тенденцию через год после операции. Установлено, что у пациентов с ГНОН надпочечников на фоне эссенциальной гипертонии после операции улучшения функции эндотелия не происходит.

Практическая значимость

Уточнена специфичность и чувствительность метанефринов в суточной моче для диагностики ОХТ. У 34% пациентов с ГНОН коры надпочечника на фоне эссенциальной АГ обнаружено повышение уровня метанефринов или норметанефринов в суточной моче в среднем в 1,55 раза нормативного показателя. Достоверность дооперационного диагноза ОХТ достигает 100% при повышении содержания метанефрина и норметанефрина в суточной моче в 4,6 и более раза. Определены клинические и лабораторные предикторы потенциально злокачественных ОХТ.

Показано преимущество ЛАЭ при феохромоцитоме по сравнению с «открытыми» хирургическими доступами, возможность использования этой методики при опухолях до 10 см, при злокачественных опухолях надпочечников без инвазивного роста в окружающие ткани и органы. При больших размерах опухоли надпочечника целесообразно использовать гибридные адреналэктомии.

На основании изучения интраоперационных колебаний артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений, оценки течения раннего послеоперационного периода подтверждена необходимость предоперационной подготовки альфа-1 адреноблокаторами не менее двух недель.

Обнаружен предиктор сохранения или рецидивирования АГ после адреналэктомии у больных ОХТ – возраст пациентов на момент оперативного вмешательства старше 45 лет.

Пациентам после адреналэктомии по поводу ОХТ показано диспансерное наблюдение с целью своевременного выявления рецидивов заболевания, АГ, оценки влияния потенциала злокачественности на отдаленные результаты адреналэктомии.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинические проявления опухолей хромаффинной ткани, разница в степени повышения уровня метанефринов в суточной моче зависят от их потенциала злокачественности. Результаты компьютерной томографии не дают возможность его дифференцировать.
2. Предоперационная подготовка альфа-1-адреноблокаторами достоверно уменьшает количество эпизодов нарушения сердечного ритма во время хирургического вмешательства и признаков ишемии миокарда по данным ЭКГ в раннем послеоперационном периоде, но не позволяет полностью

избежать интраоперационных колебаний АД, которые в 88,23% не превышают 33% от исходного.

3. Лапароскопическая адреналэктомия при феохромоцитомах не оказывает отрицательного влияния на интраоперационные колебания АД и ЧСС, необходимость введения вазоактивных препаратов, при этом значительно уменьшает болевой синдром в послеоперационном периоде и продолжительность госпитализации. Выполнение симультанных операций при адреналэктомии не ухудшает течение послеоперационного периода и не удлиняет продолжительность стационарного лечения.
4. Отдаленные результаты хирургического лечения феохромоцитом зависят от возраста пациентов. Сохранение или рецидивирование АГ характерно для пациентов, которые на момент оперативного вмешательства были старше 45 лет.
5. У пациентов с феохромоцитомами и гормонально-неактивными аденомами на фоне эссенциальной гипертонической болезни методом кожной термометрии с локальным нагревом обнаружены нарушения механизмов регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла в предоперационном периоде, которые после адреналэктомии по поводу ОХТ значительно улучшались.

Внедрение в практику. Практические рекомендации по диагностике, предоперационной подготовке, особенностях ЛАЭ при ОХТ, образованиях надпочечников больших размеров, а также по ведению больных в

отдаленном периоде, внедрены в работу хирургических отделений ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермской краевой клинической больницы» (ГБУЗ ПК ПККБ), терапевтического, хирургического отделений и поликлиники ГБУЗ ПК Пермской районной больницы (ГБУЗ ПК ПРБ), где проводится диспансерное наблюдение за больными после адреналэктомии по поводу ОХТ.

Основные положения диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры хирургии ФДПО ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера МЗ РФ для преподавания врачам-ординаторам и курсантам-хирургам.

Получено удостоверение на рацпредложение «Предикторы опухолей хромоаффинной ткани с биологическим и высоким потенциалом злокачественности» №2782 от 04 апреля 2019 г.

Связь работы с научными программами.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 115031920001.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научной Сессии ПГМА им.ак.Е.А.Вагнера (Пермь, 2013 г), на межрегиональной

научной конференции молодых ученых «Молодые ученые – здравоохранению Урала» (Пермь, 2015 и 2016 г.), на 25 Всероссийском симпозиуме с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 2015 г.), на 26 Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии «Калининские чтения» «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Ижевск, 2016 г.), на 28-м Российском симпозиуме по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения» (Саранск, 2018 г.), на IX Итало-российская конференции по онкологии и эндокринной хирургии (Баку, Азербайджанская Республика, 29 апреля-5 мая 2019 г.), на Четвертой ежегодной Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы современной хирургии» (Пермь, 31 мая 2019).

Работа обсуждена на расширенном заседании кафедр хирургии ФДПО, факультетской хирургии с курсом урологии, общей хирургии №1, нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, факультетской хирургии № 2 с курсом гематологии и трансфузиологии ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации 15 апреля 2019 г, протокол №3.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. Получено одно удостоверение на рацпредложение.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор лично осуществлял курацию 35 больных на дооперационном этапе и в послеоперационном периоде. Самостоятельно выполнил 14 ЛАЭ, участвовал в качестве ассистента в 20. Провел анкетирование, диспансерное наблюдение за 20 пациентами после адреналэктомии по поводу ОХТ в течение последних 7-х лет. Самостоятельно провел исследование эндотелиальной дисфункции у 30 здоровых и у 35 пациентов с опухолями надпочечников, набор материала, статистическую обработку полученных данных и математическое моделирование.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста и состоит из введения, 5 глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Текст иллюстрирован 23 таблицами, 31 рисунком. Библиографический указатель литературы содержит 186 наименований, из них 75 отечественных и 111 иностранных источников.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1.Трудности диагностики опухолей хромоаффинной ткани.

Феохромоцитомы и параганглиомы являются нейроэндокринными опухолями, возникающим из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и венадпочечниковых параганглиев. Частота их встречаемости составляет от 0,0005% до 0,8% на 100000 населения [10, 13, 91]. При аутопсиях феохромоцитомы обнаруживают значительно чаще, чем диагностируют при жизни - от 20 до 150 на 100 тысяч аутопсий или от 1,4 – 7% [70, 156, 186]. ОХТ в 80-85% локализуются в надпочечниках, а в 15-20% - это каротидные опухоли, орган Цукеркандля, образования в почках, мочевом пузыре или забрюшинном пространстве [122, 127]. Чаще диагностируют спорадические солитарные односторонние феохромоцитомы надпочечников. Семейные (наследственные) при синдроме множественной эндокринной неоплазии, нейрофиброматозе, Von Hippel-Lindau и связанные с мутациями гена сукцинатдегидрогеназного комплекса встречаются реже, примерно в 40%, являются мультифокальными и двусторонними [94]. ОХТ относятся к угрожающим жизни заболеваниям с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, спазма коронарных артерий, аритмии, кардиомиопатии, отека легких [172]. Феохромоцитомы, диагностированные во время беременности, имеют весьма неблагоприятный прогноз, как для матери, так и для плода с летальностью до 50% [36].

Из-за variability клинической картины диагностика феохромоцитом затруднена [4, 28, 38, 139]. По данным хирургов США в 30-

60% диагноз ОХТ устанавливается на аутопсии [51]. От 77% до 98% пациентов при данном заболевании имеют повышенное АД. ОХТ служат причиной АГ в 0,1%-0,3% случаев [80, 111, 161]. Кардиоваскулярные проявления заболевания включают злокачественную АГ, злокачественную аритмию и катехоламиновую кардиомиопатию, что может быть также проявлением и острого коронарного синдрома [183]. Кроме того, феохромоцитомы могут манифестировать развитием сахарного диабета 2 типа [103, 152]. Различают несколько типов течения АГ при феохромоцитоме: кризовое, постоянное и смешанное. Повышение АД связано повышением общего периферического сопротивления в результате стимуляции альфа-адренорецепторов норадреналином, который вырабатывается ОХТ. Катехоламиновый криз на фоне исходно нормального АД с выраженной потливостью, головной болью, головокружением, чувством страха смерти, выраженной тахикардией, служит типичным проявлением феохромоцитомы, однако встречается лишь в 40%-60% случаев [11, 20, 62]. При постоянно повышенном АД клинические проявления криза менее выражены. При сравнении изменений АД при ОХТ и гипертонической болезни оказалось, что избыток катехоламинов при феохромоцитоме связан с более высокой его вариабельностью [184]. Кроме того, встречаются ОХТ без повышения АД и даже с гипотонией. При наличии «немой» феохромоцитомы диагноз устанавливают только во время операции при появлении гемодинамических нарушений или в послеоперационном периоде после гистологического исследования препарата [17, 20, 23]. Среди

удаленных ГНОН надпочечников феохромоцитому обнаруживают в 2-20 % случаев [20, 33, 130, 157]. Отмечено, что размеры опухоли не влияют на выраженность клинических проявлений и ее секреторную активность, однако некоторые авторы отмечают, что средний размер секретирующих опухолей надпочечников достоверно превышает таковой при ГНОН [20, 166].

Разнообразие клинических проявлений и отсутствие специфических симптомов феохромоцитомы часто служит причиной поздней диагностики заболевания. Время от появления симптомов феохромоцитомы до постановки лабораторно подтвержденного диагноза обычно превышает три года [19, 152]. Только в 60% случаях диагноз феохромоцитомы устанавливают до операции [4, 131, 180]. Известно, что гиперкатехоламинемия обладает кардиотоксическим действием и приводит к развитию миокардиодистрофии, острой левой желудочковой недостаточности и отеку легких [75, 79, 149]. Чем длительнее анамнез заболевания, тем выше риск прогрессирования кардиосклероза с развитием кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности [90]. Феохромоцитома может привести к развитию острой сердечной недостаточности, кардиогенному шоку, острому расстройству мозгового кровообращения, энцефалопатии [156, 160].

Пациентам с ОХТ необходима предоперационная подготовка. Отсутствие правильного дооперационного диагноза увеличивает риск развития интраоперационных сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, доброкачественные феохромоцитомы и ОХТ с высоким потенциалом

злокачественности имеют схожие клинические проявления. Количество злокачественных феохромоцитом надпочечников колеблется от 0,5% до 40%, а среди парагангилом достигает 50%, что связано с применением различных критериев оценки [3, 30, 41, 76, 159]. Дооперационная диагностика злокачественных форм заболевания позволяет дополнить адреналэктомию лимфодиссекцией.

Лабораторная диагностика феохромоцитомы имеет ведущее значение в определении стратегии ведения пациентов, показаний к оперативному лечению, объеме и продолжительности дооперационной подготовки, а также выборе наиболее рационального хирургического доступа. При надпочечниковых ОХТ возможно преобладание одного из типов секретируемых катехоламинов, различный уровень их повышения, а также интенсивности метилирования с образованием неактивных форм. Для вненадпочечниковых опухолей характерно преобладание секреции норадреналина, хотя встречаются и другие варианты. В 1998 году G.Eisenhofer обосновал патогенетическую связь повышенного уровня метилированных производных катехоламинов плазмы и мочи с наличием ОХТ. С этого времени основным способом их лабораторной диагностики служит жидкостная хроматография с масс-спектрометрией и электрохимический анализ определения уровня свободных метанефринов в плазме и конъюгированных – в суточной моче [7, 86, 105]. Считается, что этот тест наиболее информативен для диагностики ОХТ, т.к. метилирование катехоламинов внутри опухоли происходит постоянно и не имеет

корреляции с выбросом катехоламинов в кровоток, с эпизодами повышения АД [47, 114]. Несмотря на многочисленные публикации, посвященные оценке информативности метанефринов сыворотки крови и в суточной моче для дооперационной диагностики феохромоцитом, их результаты противоречивы. По данным некоторых исследований чувствительность фракционированных метанефринов в суточной моче колеблется от 50% до 100%, специфичность – 94%- 95%, а в плазме крови – 100% и 99% соответственно [86, 101]. Другие авторы определили чувствительность и специфичность содержания метанефринов в плазме крови - 99% и 89% [105, 138]. Большинство исследователей считает, что определение метанефринов в плазме крови точнее коррелирует с диагнозом феохромоцитомы по сравнению с их содержанием в суточной моче [7, 101, 105]. В некоторых работах отмечено, что их точность одинакова [167]. Забор крови для исследования уровня метанефринов необходимо проводить лежа, причем пациент должен находиться в таком положении не менее 30 минут [7, 44, 136], что делает определение содержания метанефринов в суточной моче для практических врачей в амбулаторных условиях более простой процедурой. При повышении уровня метанефринов в суточной моче в 2-3 раза вероятность наличия феохромоцитомы настолько велика, что дополнительных лабораторных исследований не проводят [71]. Если забор крови для исследования выполнен правильно, то степень и характер повышения метанефрина, норметанефрина и метокситирамина в сыворотке

крови служат предикторами размеров, локализации ОХТ, наличия метастазов и генной мутации [113].

Проблемы возникают при оценке результатов лабораторных исследований с небольшим повышением содержания метанефринов в плазме и суточной моче. Причинами этого явления, кроме наличия ОХТ, могут быть тяжелый физический труд, нефропатия, гепатиты, гипогликемия, прием некоторых лекарственных препаратов, например, трициклических антидепрессантов, мочегонных препаратов в большой дозе [25, 71, 93]. Нормальный уровень метанефринов в биологических жидкостях позволяет с высокой степенью вероятности отвергнуть симптоматический характер АГ, связанный с гиперпродукцией катехоламинов [171]. По данным литературы, чувствительность метода у больных ОХТ снижается до 50% при злокачественных феохромоцитомах [95]. В то же время, при исследовании специфичности указанных тестов, выявляется значимое количество ложноположительных результатов. Специфичность метода варьирует от 65,7% до 82% [85, 95, 138].

Ложноположительные результаты при наличии инструментально визуализируемой опухоли, зачастую служат показанием к оперативному вмешательству, не всегда обоснованному. В работе Przybylik-Mazurek E. и соавт. (2010) было выявлено, что наибольшей чувствительностью (81,5%) при диагностике ОХТ обладает сумма уровней метанефринов и норметанефринов в суточной моче, их специфичность составляет 94,4% [155]. С целью повышения точности предоперационной диагностики была

разработана комплексная шкала вероятности наличия ОХТ, учитывающая повышение уровня метанефринов в крови, а также возраст пациента и размер опухоли. Авторы считают, что для феохромоцитом характерен возраст старше 50 лет, размер опухоли, превышающий 3,3 см, повышенное содержание метанефринов в плазме крови. Наличие двух признаков из четырех позволяет поставить диагноз опухоли хромаффинной ткани с точностью 86%-87%, четырех – с точностью 100% [95]. При сравнении содержания метанефринов в суточной моче и плотности инциденталомы надпочечника по результатам КТ установлено, что при нативной плотности опухоли менее 10 НУ признаков гормональной активности нет в 100% случаев [157]. При изучении зависимости уровня содержания метанефринов в суточной моче, размеров опухоли, длительности заболевания корреляций не было обнаружено [62]. Наиболее сложна диагностика «немых» феохромоцитом, когда отсутствуют клинические и лабораторные проявления заболевания [38, 53, 56, 64, 78]. При повышении уровня метанефринов в суточной моче до 2-4 раз используют тест с клонидином (клофелином, гемитоном, катарпесом), который повышает специфичность метода. Препарат является центральным антагонистом альфа-адренорецепторов и снижает импульсацию симпатической периферической нервной системы, но не способен подавить секрецию катехоламинов ОХТ. В оценке результатов теста есть некоторые разногласия. Одни исследователи считают, что исключить диагноз феохромоцитомы достоверно можно при снижении

норметанефрина крови до нормальных значений, другие – при снижении более чем на 50% [107, 108].

Вероятность ложноотрицательных результатов определения уровня метанефринов в плазме крови и суточной моче значительно ниже. Причиной этого может быть прием препаратов для лечения болезни Паркинсона, т.к. они влияют на метаболизм катехоламинов [71]. При наследственных формах ОХТ также возможны ложноотрицательные результаты теста в 26-29% случаев из-за небольших размеров опухоли и невысокой ее метаболической активности [71].

Последние десятилетия доступность УЗИ и мультиспиральной КТ (МСКТ) значительно увеличила количество пациентов со случайно выявленными опухолями надпочечников, среди которых в 2,1% - 20% при морфологическом исследовании удаленного образования обнаруживают феохромоцитому [7, 81, 99, 122, 182]. При больших размерах образований надпочечников при МСКТ возможно построение трехмерных изображений и мультипланарных реформаций для определения наличия инвазии в окружающие органы и крупные сосуды [19, 39, 55]. Результаты исследования с болюсным усилением улучшают дифференциальную диагностику феохромоцитом, ГНОН и злокачественных опухолей надпочечников. Для гормонально-неактивных доброкачественных аденом надпочечников характерна нативная плотность до 10 НУ, накопление контраста опухолью в артериальную фазу менее 40% с последующим вымыванием его через 15 минут более, чем на 50% [7, 55, 70, 88, 95, 103]. Гетерогенные опухоли

диаметром более 3 см с высокой нативной плотностью и способностью накапливать контрастное вещество с задержкой его вымывания подозрительны на злокачественные. Феохромоцитомы при мультиспиральной КТ могут иметь различную форму (овальную, округлую, веретенообразную) и структуру (гомогенную при малых размерах или гетерогенную - при больших), солидную или кистозную, с участками некроза и кальцинатами [44, 103]. Контуров обычно четкие и ровные. Размеры их колеблются от 1 см до 20 см, в среднем превышают 5-6 см [61, 64, 88, 103, 166]. Их нативная плотность варьирует от +28 до +66 НУ, а при контрастировании отмечена тенденция к накоплению контрастного вещества до 50-60 НУ [39, 61, 62, 72, 82]. Вненадпочечниковые ОХТ также имеют четкие контуры и гетерогенную структуру [19]. В среднем около 10% феохромоцитом обладают высоким потенциалом злокачественности, хотя по данным литературы, эта цифра колеблется от 0,5% до 50% [76, 165]. Для них характерен большой размер опухоли и вненадпочечниковая локализация [152]. В то же время, только наличие отдаленных метастазов ОХТ в лимфатические узлы, кости, печень и легкие позволяет не сомневаться в ее злокачественной природе [168].

Чувствительность МСКТ в диагностике ОХТ составляет более 85%, однако при значительных размерах образования чувствительность метода снижается в 5-6 раз [70]. По данным Привалова Ю.А. и соавт. (2013) МСКТ с контрастированием относится к высокочувствительным (96%), но низкоспецифичным (56%) методам обнаружения феохромоцитом [51].

Для дифференциальной диагностики опухолей надпочечника используют также магнитно-резонансную томографию (МРТ), где характерным признаком ОХТ служит большая интенсивность сигнала (по отношению к печени) на T₂-взвешенных изображениях и отсутствие снижения интенсивности изображения в режиме с подавлением сигнала от жира [11, 123, 179]. В отдельных случаях сигнал в T₂ режиме может быть умеренно гиперинтенсивным, а иногда и гипоинтенсивным [88, 103].

Для морфологической оценки злокачественного потенциала ОХТ используют две шкалы: PASS (Adrenal gland Scaled Score) и GAPP (Grading system for adrenal pheochromocytoma and paraganglioma). Первая была предложена в 2002 году L.Thompson и характеризует потенциальную злокачественность феохромоцитом, вторая – N.Kimura и соавт (2014), позволяет оценить все ОХТ [164, 168]. Три балла по шкале PASS и менее соответствует доброкачественной опухоли, 4 и более – потенциально злокачественной [168]. Ромащенко П.Н. и соавт (2007 г.) охарактеризовали ОХТ при сумме баллов от 4 до 8 как пограничные с биологическим потенциалом малигнизации и более 8 баллов – с высоким потенциалом злокачественности [49, 54, 59]. Определение потенциала злокачественности ОХТ по предложенным шкалам позволяет определить риск диссеминации, прогнозировать отдаленные результаты [54, 164, 165]. На основании мета-анализа, проведенного в 2019 году, установлено, что низкие баллы по шкале PASS достоверно соответствуют доброкачественным опухолям, а высокие (более 4) - дают недостаточно информации о возможности метастазирования

в отдаленном периоде [164, 165, 168]. Для увеличения достоверности морфологического диагноза злокачественной ОХТ последнее время стали использовать иммуногистохимический анализ [54, 59, 164, 177].

1.2. Хирургическое лечение ОХТ и его результаты.

Единственным радикальным способом лечения ОХТ остается оперативное вмешательство, которое в выполняют как «открытым», так и мини-инвазивными способами. Первую «открытую» адреналэктомию выполнил Цезарь Ру в 1926 году. Послеоперационная летальность в то время составляла 20-45% и снизилась до 0-2,9% во второй половине прошлого века за счет улучшения хирургической техники, анестезиологического пособия и предоперационной подготовки пациентов [132, 172]. При удалении феохромоцитом велик риск развития фатального гипертензионного криза и неуправляемой гипотонии. Предоперационная подготовка имеет большое значение в профилактики интраоперационных гемодинамических нарушений. Обнаружена положительная зависимость между колебаниями АД во время операции и размерами опухоли, длительностью хирургического вмешательства, уровнем катехоламинов в крови [112].

Общепризнанного протокола предоперационной подготовки при феохромоцитомах пока не существует [44, 112], хотя Российской ассоциацией эндокринологов в 2015 году рекомендовано назначение селективных альфа-адреноблокаторов всем пациентам с ОХТ перед адреналэктомией в течение не менее семи дней [13, 21, 37, 44, 149]. При наличии тахикардии лечение альфа-адреноблокаторов сочетают с бета-

адреноблокаторами. Некоторые предпочитают назначать антагонисты α -адренорецепторов, ангиотензиновых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, а также сочетания групп препаратов [11, 13, 37]. Предоперационное внутривенное введение кристаллоидов накануне вечером в объеме 1-2 литра с целью предупредить послеоперационную гипотонию используется не всеми, т.к. прямых доказательств его эффективности нет [44, 172].

Относительно продолжительности и критериев эффективности предоперационной подготовки мнения также расходятся. Основными клиническими критериями эффективности предоперационной подготовки служат нормализация АД и частоты пульса, отсутствие катехоламиновых кризов и гиповолемии. По результатам ретроспективного анализа, оптимальный уровень АД в положении сидя должен быть менее 130/80 мм рт. ст. и более 90 мм рт. ст. для систолического давления стоя. Частота пульса сидя не должна превышать 60-70 ударов с минуту [44]. Для объективной оценки состояния центральной и периферической гемодинамики предложено использовать измерение центрального венозного давления, интегральную реографию, мониторинг ЭКГ [30, 37, 57, 66]. Продолжительность лечения колеблется от 3 до 46 суток [27, 44, 65, 125]. Лукьянов (2017 г.) в своей работе доказал, что даже после нормализации вышеперечисленных параметров у ряда пациентов ОХТ сохраняются нарушения микроциркуляции [36]. Автор представил 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). Предложенная схема предоперационной подготовки больных ОХТ позволила добиться снижения риска развития неблагоприятных интраоперационных гемодинамических событий на 70% [36, 68].

Несмотря на совершенствование способов предоперационной подготовки больных с феохромоцитомами, анестезиологического пособия, интраоперационное повышение АД отмечается более чем в половине случаев [134, 185]. С помощью многофакторного анализа было показано, что размер образования 4,25 см и дооперационное повышение уровня эпинефрина более 166 ug/d служат независимыми факторами риска интраоперационной гипертензии [134]. Определены предикторы интраоперационного снижения АД: высокий дооперационный уровень норэпинефрина плазмы крови, диаметр опухоли более 4 см, постуральная гипотензия на фоне приема альфа-адреноблокаторов [93, 128].

Оперативное лечение по поводу феохромоцитом обычно выполняется в плановом порядке после предоперационной подготовки. В некоторых случаях при геморрагическом некрозе или разрыве опухоли, развитии острой сердечной недостаточности и кардиогенного шока адrenaлэктомию производят в экстренном порядке. В качестве оперативного доступа используют лапаротомию, торакофренолюмботомию, а также мини-доступы с помощью комплекта инструментов «мини-ассистент» и эндоскопические: лапароскопические и ретроперитонеоскопические [5, 40, 52]. Мини-

инвазивные адrenaлэктомии позволяют снизить травматичность хирургического вмешательства. Первые ЛАЭ были выполнены в 1992 году M.Gagner и E.Higashihara по поводу синдрома Кушинга и феохромоцитомы [116]. Длительно обсуждалась возможность проведения лапароскопических операций при ОХТ, т.к. некоторые хирурги предполагали, что наложение пневмоперитонеума, мобилизация надпочечника до перевязки надпочечниковой вены могут привести к развитию интраоперационного катехоламинового криза за счет избыточного выброса катехоламинов. Для снижения риска развития гемодинамических нарушений первым этапом до мобилизации надпочечника многие рекомендуют перевязывать надпочечниковую вену [34, 124, 145, 185]. В то же время, при мини-инвазивных адrenaлэктомиях часто сначала проводится мобилизация надпочечника, а затем выделяется и пересекается центральная надпочечниковая вена [34, 36, 64, 67, 134, 160]. В настоящее время ЛАЭ служит «золотым» стандартом в лечении всех доброкачественных опухолей надпочечников диаметром 3-4 см [29, 34, 126]. Во многих исследованиях показаны преимущества ЛАЭ перед «открытыми» вмешательствами и при феохромоцитомах – большая гемодинамическая стабильность во время операции, меньшая кровопотеря и потребность в обезболивающих препаратах при одинаковой длительности хирургического вмешательства, хотя проспективные рандомизированные исследования не проводились [34, 43, 44, 112, 127, 144]. В исследовании Mellon M.J. и соавт. (2008) было показано отсутствие разницы в среднем максимальном и минимальном АД

во время ЛАЭ по поводу феохромоцитомы и ГНОН, однако только у шести из 11 оперированных ими больных с феохромоцитомой до операции обнаружено повышение содержания катехоламинов [145]. При сравнении использования лапароскопического и ретроперитонеального доступов при феохромоцитомах оказалось, что ретроперитонеальный несет больше рисков для развития гипотонии, хотя количество общих и сердечно-сосудистых осложнений в обеих группах было одинаковым [176].

При эндоскопическом удалении надпочечников редко возникают «большие» осложнения, а в отдаленном периоде функциональный результат сопоставим с «открытыми» вмешательствами [92, 126]. Количество послеоперационных осложнений после ЛАЭ по поводу феохромоцитом и ГНОН достоверно не отличается [145]. По данным крупных хирургических центров при ГНОН диаметром 3-4 см средняя продолжительность ЛАЭ составляет 156 минут, средняя интраоперационная кровопотеря – 60 мл, анестезиологический риск - 2,6 балла, количество конверсий – 0,2%, послеоперационных осложнений – 0,2%, продолжительность стационарного лечения – 3,4 дня. У пациентов с феохромоцитомами продолжительность ЛАЭ, интраоперационная кровопотеря и анестезиологический риск были самыми высокими [147].

Еще недавно феохромоцитомы диаметром более 5-6 см считались противопоказанием к лапароскопическим вмешательствам [61, 100]. Сейчас практически исчезли противопоказания к эндоскопическим операциям в зависимости от размеров опухоли. Опубликованы результаты ЛАЭ при

феохромоцитомах диаметром более 6 см и даже 10-11 см [94, 96]. Некоторые хирурги сообщают, что опухоли надпочечников более 12 см не являются противопоказанием к ЛАЭ, однако при этом увеличивается их продолжительность, интраоперационная кровопотеря и количество послеоперационных осложнений [87, 88]. При возникновении технических трудностей используют гибридные технологии - «руку помощи» [87]. Во многих исследованиях авторы отмечают, что большие размеры феохромоцитомы надпочечника и вненадпочечниковая локализация опухоли могут служить показаниями к «открытым» операциям [94, 137, 140, 143, 169, 178]. Кроме того, среди опухолей диаметром более 6 см чаще встречаются злокачественные, что, по мнению некоторых хирургов, также служит противопоказанием к ЛАЭ [102]. В Клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитом и параганглиом (2015) записано, что пациентам с надпочечниковой феохромоцитомой показана ЛАЭ, а при опухолях более 8 см и наличии признаков инвазии в окружающие ткани предпочтителен «открытый» доступ [44].

Кроме ЛАЭ многими хирургами используется ретроперитонеоскопическая, а для выбора хирургического доступа используется дооперационная компьютерно-томографическая навигация [12, 59].

Проведение лапароскопического вмешательства позволяет одновременно выполнить операции при двустороннем поражении

надпочечников, однако опыт таким операций пока не велик [52, 59, 63, 106]. Последние два десятилетия появился интерес к парциальной адреналэктомии. Надпочечниковая недостаточность в результате двусторонней адреналэктомии приводит к значительному снижению качества жизни, необходимости постоянной заместительной терапии, а послеоперационная летальность составляет 3% [88, 129, 142]. Субтотальная резекция надпочечников по поводу феохромоцитомы при их двустороннем поражении позволяет избежать в послеоперационном периоде необходимости лечения глюкокортикоидами в 52%-80%. При этом сохраняется риск рецидива заболевания, частота которого составляет 7%-20% в течение 20 лет после хирургического вмешательства [5, 89, 119, 127, 158]. Чаще рецидивирует опухоль при наследственных феохромоцитомах и внемаркочечниковых ОХТ, реже - при спорадических [118, 127].

При подозрении на злокачественную природу ОХТ, больших размерах и внемаркочечниковой локализации целесообразность выполнения ЛАЭ сомнительна. В этих случаях используют открытые доступы, а адреналэктомию сочетают с удалением локорегионарных лимфатических узлов или удаление параганглиомы с отдаленными метастазами [76, 126]. Возможности ЛАЭ при злокачественных опухолях обсуждаются. Количество опубликованных результатов сравнения «открытых» и ЛАЭ по поводу адренокортикального рака невелико, количество проанализированных случаев редко превышает 10 пациентов. Некоторые считают, что эндоскопические методики приводят к развитию карциноматоза и

троакарных метастазов, увеличивает риск местного рецидива и служат противопоказанием к их использованию [2, 14, 32, 98]. Другие показывают удовлетворительные результаты лапароскопических операции в лечении злокачественных опухолей надпочечников [15, 115, 140, 146]. После дебатов по этому вопросу на третьем Международном Онкологическом конгрессе в 2011 году было рекомендовано выполнение ЛАЭ по поводу злокачественных опухолей надпочечников 1-2-ой стадии и диаметром не более 5 см в специализированных центрах. При этом очень важно не повредить их капсулу и строго следовать онкологическим принципам оперативного вмешательства – соблюдать край R₀ и удалять окружающую клетчатку [109, 154]. В некоторых исследованиях представлены результаты большого количества ЛАЭ по поводу опухолей надпочечников диаметром до 8 см, среди которых ретроспективно были диагностированы злокачественные. Длительность операции, интраоперационная кровопотеря, продолжительность стационарного лечения не зависели от морфологической структуры образования, а отдаленном периоде случаев карциноматоза брюшины и метастазов в области постановки троакаров не обнаружено [115]. Некоторые хирурги не рекомендуют использовать ультразвуковые ножницы для выделения надпочечников при злокачественных новообразованиях, т.к. дым, образовавшийся при их использовании, может содержать злокачественные клетки и вызвать карциноматоз [115, 170]. При анализе отдаленных результатов хирургического лечения злокачественных опухолей

надпочечников местный рецидив опухоли и карциноматоз брюшины чаще встречается после лапароскопических операций [120, 135].

Последние годы, благодаря успехам интенсивной терапии, совершенствованию диагностики и техники оперативных вмешательств появилась возможность выполнения сочетанных операций у больных с опухолями надпочечников, в том числе с феохромоцитомами [22]. В 20-30% случаев у пациентов с хирургическими заболеваниями надпочечников диагностируют два-три сопутствующих хирургических заболеваний [63, 106]. Многие считают, что выполнение симультанных операций предпочтительнее, чем разделение хирургического лечения на этапы, т.к. снижается риск послеоперационных осложнений и стоимость лечения [1, 22, 35, 63]. Другие указывают на увеличение продолжительности и травматичности оперативного вмешательства [46, 64]. Выполнение симультанных операций возможно как из «открытого», так и лапароскопического доступа, однако опыт выполнения таких вмешательства обычно не превышает 20-30 случаев [34, 35, 63, 106]. Наиболее часто опухоли надпочечников сочетаются с желчнокаменной болезнью, патологией почек, щитовидной и предстательной желез [63]. Частота осложнений колеблется от 0 до 20%, что зависит от морфологии опухоли надпочечников, ее размеров, состояния пациента, хирургического доступа [46, 73, 110].

Послеоперационные осложнения после лапароскопического удаления ОХТ в основном связаны с техническими ошибками хирурга и гормональной активностью опухоли, не превышают 8% с частотой конверсии 3-4% [97].

Среди них редко встречаются «большие» осложнения [166]. Чаще всего диагностируют гипогликемию (10-15%) и артериальную гипотонию, т.к. выработка инсулина больше не подавляется избытком катехоламинов [128]. Причиной гипотонии, резистентной к внутривенному введению кристаллоидов, служит надпочечниковая недостаточность, для коррекции которой используют стрессовые дозы глюкокортикоидов [44].

Летальность после хирургического лечения феохромоцитом в настоящее время колеблется от 1% до 4,2% [61, 148], а после лапароскопических операций не превышает 0,5% [29, 145, 147].

Эндотелий сосудов микроциркуляторного русла является самым большим эндокринным органом, играет большую роль в регуляции сосудистого тонуса (вазодилатации и вазоконстрикции), АД, скорости кровотока, гемостаза, развитии процессов ремоделирования и местного воспаления, а его дисфункция ведет к тканевой гипоксии и связанным с этим осложнениям. Эндотелиальная дисфункция коррелирует с развитием атеросклероза и оксидативного стресса [69, 153].

Своевременная адреналэктомии при феохромоцитоме позволяет добиться стойкой нормотензии в отдаленном периоде в 70% случаев, у остальных сохраняется постоянная или транзиторная АГ [48, 59]. Известно, что эссенциальная АГ сопровождается эндотелиальной дисфункцией (ЭД), при этом появляется несоответствие продукции вазоактивных цитокинов со снижением биоактивности оксида азота, что приводит к нарушению механизмов регуляции микроциркуляторного русла [117, 133, 175]. ЭД

служит ранним маркером развития атеросклероза и способствуют развитию сердечно-сосудистых осложнений. Основным клиническим проявлением ОХТ служит повышение АД. В единичных исследованиях, посвященных изучению ЭД при вторичной гипертензии на фоне гормональноактивных опухолей надпочечников, было установлено, что биохимические маркеры и результаты плетизмографии не отличаются от таковых при эссенциальной АГ [121, 151, 175].

Для оценки нарушений регуляции системы микроциркуляции используют лабораторные методы, плетизмографию, лазерную доплеровскую флоуметрию. В последние годы стали применять измерение низкоамплитудных температурных колебаний на поверхности кожи при проведении холодной пробы или локальном нагревании [50, 69, 153, 162]. Изменения тонуса сосудов кожи приводят к нарушению скорости кровотока, что в свою очередь вызывает низкоамплитудные колебания температуры, которые можно зарегистрировать с помощью кожного термометра, имеющего разрешение по температуре $0,001^{\circ}\text{C}$ [50, 153, 162]. Имеются три частотных интервала колебаний температуры поверхности кожи, соответствующие миогенному, нейрогенному и эндотелиальному механизмам регуляции микроциркуляторного русла. Изучение их позволяет выявить адаптационные резервы в норме и при различных заболеваниях, оценить результаты лечения, возможности восстановления функционирования механизмов, регулирующих вазодилатацию [153, 162]. Гипотензивные препараты при эссенциальной АГ не восстанавливают

функцию эндотелия. Отмечено, что физические упражнения, диета, некоторые препараты (блокаторы кальциевых каналов, небиволол, статины) могут корректировать ЭД, однако нужны дальнейшие исследования, чтобы определить, есть ли взаимосвязь с улучшением функции эндотелия и лучшим прогнозом по сердечно-сосудистым осложнениям [117].

Информации о функциональной оценке сосудистого русла при АГ, связанной с хирургическими заболеваниями надпочечника, мало [153, 175, 181], а метод кожной термометрии с локальным нагревом с этой целью не использовался. В работе Petrak O. и соавт. были изучены лабораторные маркеры ЭД при эндокринной и эссенциальной гипертензии – фактор Виллебранда, активатор плазминогена, E-селектин. Установлено повышение изученных показателей независимо от причины АГ [151]. Отсутствие корреляции между повышением ингибитора оксида азота и sVCAM с уровнем катехоламинов в крови, глюкозы и липидным спектром также свидетельствует, что ЭД связана только с АГ [175]. У пациентов с ГНОН и повышенным систолическим давлением также обнаружены признаки ЭД методом флоуметрии брахиальных артерий [181]. В одном исследовании приведены данные, что повышенное содержание норэпинефрина у больных феохромоцитомой уменьшает эндотелий-зависимую и независимую вазодилатацию, а адреналэктомия ликвидирует этот эффект [121]. Изучение влияния удаления надпочечника при феохромоцитоме на ЭД методом кожной термометрии ранее не проводилось.

Клинический и лабораторный контроль за пациентами после адреналэктомии по поводу ОХТ обязателен в течение всей жизни, так как частота рецидивов заболевания колеблется от 6% до 23% в зависимости от локализации опухоли, наследственной предрасположенности, объема выполненной операции. Рецидивы обычно возникают в отдаленном периоде, через 8 и более лет после хирургического вмешательства [127, 149], чаще у молодых, после удаления больших опухолей и при наследственных заболеваниях с двусторонним поражением надпочечников [58, 152]. Пациенты после субтотальной резекции надпочечников должны наблюдаться более тщательно, а повышение у них уровня катехоламинов или метанефринов в крови, суточной моче являются поводом к проведению КТ надпочечников [127]. Кроме того, показанием к пожизненному диспансерному наблюдению служит отсутствие надежных морфологических и иммуногистохимических признаков злокачественной ОХТ до развития отдаленных метастазов [44, 58].

Несмотря на очевидный прогресс в лечении пациентов с ОХТ, остаются дискуссионными чувствительность лабораторных тестов в дооперационной диагностике, определение критериев злокачественности, недостаточно освещены возможности, целесообразность и безопасность проведения симультанных вмешательств, мало изучена ЭД при феохромоцитомах. Все вышесказанное делает выбранную тему актуальной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ на базе I-го и II-го хирургических отделений ГБУЗ ПК Пермской краевой клинической больницы (ПККБ). Исследование было моноцентровым, ретро- и проспективным.

Таблица 2.1.

Структура патологии надпочечников с 2011 года по 2018 год.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	ВСЕГО
Патология надпочечников:	13	16	16	19	16	16	8	14	118
Феохромоцитома	1 7,7%	2 12,5%	2 12,5%	2 10,5%	4 25%	5 31,5%	- 0%	3 21,4%	19 15,38%
АКР	1	-	1	2	2	2	1	2	11
Альдостерома	1	1	-	-	-	-	-	-	2
Киста	1	1	-	3	-	-		1	6
Аденома	9	11	11	10	9	8	6	8	72
МТС рака в надпочечник	-	1	2	2	1	1	1	-	8

В период с 2011 года по 2018 год в ПККБ оперировано 118 пациентов по поводу опухолей надпочечников, что составило 1,46% всех плановых госпитализаций в 1-ое хирургическое отделение. У 19 (16,1%) из них после морфологического исследования диагностировали ОХТ. Их количество среди

других новообразований надпочечников по годам за этот период колебалось от 0% до 31,5% (таб. 2.1.).

В связи с редкостью патологии в исследование также были включены еще 24 пациента с ОХТ, которые были оперированы в 1-ом хирургическом отделении ПККБ в период с 2000 года по 2010 год. Ретроспективно были изучены особенности клиники и лабораторной и топоческой диагностики ОХТ.

Критерии для включения больных в исследование:

1. Мужчины и женщины с ОХТ надпочечниковой и венадпочечниковой локализации старше 16 лет.
2. Отсутствие наследственных синдромов, ассоциированных с феохромоцитомой
3. Оперативное лечение - адреналэктомия с использованием различных хирургических доступов и технологий.
4. Морфологическое подтверждение феохромоцитомы в удаленной опухоли.

Критерии исключения больных из исследования:

1. Возраст больных младше 16 лет
2. Морфологическое подтверждение другой опухоли надпочечника в удаленном препарате.

3. Наличие наследственных синдромов, ассоциированных с

феохромоцитомой

Среди 43 пациентов, оперированных по поводу ОХТ, мужчин было 11, женщин - 32. Их соотношение составило 1:2,9. Возраст колебался от 16 до 66 лет, в среднем - $44,9 \pm 13,7$ года (таб.2.2). Превалировали пациенты трудоспособного возраста от 18 до 60 лет (81,4%).

Таблица 2.2.

Пол и возраст пациентов с опухолями хромоаффинной ткани

	До 18	18-30	31-40	41-50	51-60	61-70	Всего
Мужчин	2	1	2	3	3	0	11
Женщин	0	4	7	9	6	6	32
Всего	2	5	9	12	9	6	43

После морфологического исследования удаленных опухолей надпочечников ретроспективно сравнивали предварительный дооперационный диагноз с заключительным диагнозом. Морфологические исследования выполнены на базе патоморфологического отделения ГБУЗ ПК ПККБ (зав. отделением Н.В. Зотова) и консультированы д.м.н., проф. Г.Г.Фрейд. Микропрепараты изготавливали по общепринятой методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

При оценке злокачественности хромоаффинной опухоли учитывали клиничко-морфологические критерии шкалы оценки гистологических

признаков феохромоцитомы надпочечников - Pheochromocytoma of the adrenal gland Scaled Score (PASS), предложенной L.D.Thompson в 2002 году [168]. Использовали 12 критериев, которые приведены в таблице 4.5 на странице 88. Заключение о злокачественном характере феохромоцитомы выносилось при обнаружении метастазов в тех анатомических областях, в которых в норме не выявляется хромаффинная ткань или при местном распространении опухоли на прилежащие ткани, независимо от морфологической картины новообразования. В остальных случаях при сумме баллов от **0 до 3 опухоль расценивали как доброкачественную; 4 и более баллов – как потенциально злокачественную.**

Проведено морфологическое исследование 43 удаленных ОХТ, из них 41 – феохромоцитомы, две – парагангиомы. Восемь препаратов были ретроспективно пересмотрены с учетом шкалы PASS, т.к. пациенты были оперированы в период с 2000 года до 2007 года. Три препарата пересмотреть не удалось по техническим причинам, использованы ранее данные заключения – доброкачественные феохромоцитомы.

Изучение клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований было проведено ретроспективно после морфологического исследования удаленной опухоли, в результате которого пациенты были разделены на 2 группы. **В первую вошли 30 больных с доброкачественными феохромоцитомами, у которых количество баллов по шкале PASS составляло от 0 до 3. Вторую группу составили 13**

пациентов с количеством баллов по шкале PASS от 4 до 10, что соответствовало потенциально злокачественной феохромоцитоме.

Большая часть (95,4%) пациентов поступали планово, после обследования в поликлиниках или в стационарах терапевтического профиля. Двое (4,6%) были госпитализированы экстренно с тяжелой некомпенсированной гипертонией и развившимися сосудистыми осложнениями.

При обследовании больных использовали стандартные клинические методы: сбор и анализ жалоб, анамнеза заболевания и физикальное обследование. Оценивали дневник АД и пульса, который пациенты вели в течение всего периода предоперационной подготовки. При сборе анамнеза особое внимание обращали на длительность заболевания, наличие и характер АГ. Для оценки варианта клинического течения ОХТ использовали классификацию О.В.Николаева и В.В.Меньшикова (1965) [45]. Тяжесть состояния при первичном осмотре у больных с ОХТ оценивали по критериям, разработанным в Эндокринологическом научном центре РАМН, при этом определяли необходимость и продолжительность предоперационной подготовки

До операции все пациенты прошли стандартный комплекс обследований, включающий проведение общеклинических анализов, исследование гормонального фона, УЗИ, КТ с болюсным усилением.

Общеклинические рутинные методы обследования включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (активность трансаминаз,

глюкоза, амилаза, общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин, креатинин, мочевины сыворотки, электролиты) на полуавтоматическом анализаторе Erpoc - 20. Систему гемостаза оценивали по стандартным тестам коагулограммы: протромбиновое время по Quik (1966); активированное парциальное тромбопластиновое время по Caen (1968); тромбиновое время по Biggs и Macfarlane (1962); хагеман – калликреин зависимый фибринолиз, международное нормализованное отношение (МНО).

До 2010 года всем пациентам с подозрением на феохромоцитому был исследован уровень катехоламинов сыворотки и мочи методом иммуноферментного анализа. С 2010 года всем пациентам с опухолевым поражением надпочечников определяли уровень метанефринов и норметанефринов в суточной моче методом иммуноферментного анализа, уровень альдостерона крови радиоиммунологическим методом, содержание кортизола и активность ренина сыворотки крови методом электрохемилюминисцентного анализа на анализаторе Immulite 2000.

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось кардиологом по данным электрокардиографии, ЭХО-кардиографии, по показаниям проводили холтеровское мониторирование.

УЗИ почек и надпочечников выполняли в качестве скрининга на догоспитальном этапе. Исследование было проведено на различных аппаратах докторами поликлиник г.Перми и края. Большинству больных (39) выполнено КТ брюшной полости с болюсным контрастированием.

Исследование проводили на спиральном рентгеновском томографе третьего поколения «Philips-CT-aura» и на мультиспиральном томографе GE Optima CT 660 с возможностью получения 128 срезов за один оборот гентри по стандартной программе «SPIRAL ABDOMEN» с шагом сканирования 5 мм в нативных условиях и с внутривенным болюсным введением инжектором через катетер периферической вены 100-150 мл (в зависимости от массы тела) неионного контрастного препарата (гипак или омнипак) со скоростью 3мл/сек. Изучали нативную, артериальную, венозную, отсроченную фазы. Оценивали размеры опухоли, ее плотность до и после контрастирования, структуру, контуры, наличие капсулы, кальцинатов, участков некротического распада, топографо-анатомические взаимоотношения с другими органами и магистральными сосудами, наличие увеличенных лимфатических узлов.

Пяти пациентам выполнено МРТ надпочечников. Исследование проводили на томографе Signa Horizon фирмы «General Electric» с напряженностью магнитного поля - 1,5 Тл. Использовали импульсную последовательность Spin Echo в варианте T₁, а также последовательность Turbo Spin Echo для получения T₂ изображений.

При наличии в анамнезе оперативных вмешательств по поводу онкологических заболеваний и подозрении на метастатическое поражение надпочечника проводили дополнительное обследование (эндоскопические желудочно-кишечного тракта, КТ, МРТ) для исключения рецидива первичной опухоли и генерализации процесса.

Всем пациентам с феохромоцитомой с 2011 года проводили обязательную предоперационную подготовку альфа-1 адреноблокаторами до достижения стойкой нормотензии в течение не менее двух недель. Для оценки скрытой гиповолемии в предоперационном периоде использовали ортостатическую пробу и проводили предоперационную коррекцию гиповолемии.

Для выявления эндотелиальной дисфункции и оценки реакции микрососудистого тонуса у больных с опухолями надпочечников использовали прибор «Микротест» (Пермь, Россия, РУ Росздрава № ФСР 2012/14175) (рис. 2.1).



Рис.2.1. Прибор «Микротест» (Пермь, Россия, РУ Росздрава № ФСР 2012/14175)

Проведение исследования одобрено комитетом по этике Пермского Государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера и соответствует Хельсинкской декларации 1975 г. Все пациенты перед началом

исследования дали свое письменное согласие на проведение термометрии с локальным нагревом. Сенсор регистрации прибора регистрирует температуру кожи с точностью до 10^{-3} градуса Цельсия. Использован локальный нагрев ладонной поверхности дистальной фаланги второго пальца правой кисти. Измерение температурных колебаний производилось непрерывно в течение 10 минут исходно, затем - еще 10 минут после достижения температуры 40 градусов Цельсия. (Рис 2.2).



Рис.2.2. Локальный нагрев второго пальца кисти

Для расчета амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока использовали специальную компьютерную программу обратного вейвлет-преобразования, которая оптимальным образом выявляет периодичность коротких и длительных процессов, представленных в одной реализации. В основе программной реализации вейвлет-преобразования лежит почленное перемножения массива данных ЛДФ-граммы на массив, содержащий вейвлеты для разных частот [161]. При этом вейвлет-фильтрация позволяла

проследить за изменением сигналов, выделенных в определенном частотном диапазоне: в эндотелиальном (0,0095 – 0,02 Гц), нейрогенном (0,02-0,05 Гц) и миогенном (0,05-0,14) [80]. Для оценки различных механизмов регуляции сосудистого тонуса было выбрано среднеквадратичное значение амплитуды колебаний кожной температуры в соответствующем частотном диапазоне. Определяли индекс тепловой вазодилатации k , как отношение разницы амплитуд после и до локального нагревания к значению амплитуды исходных колебаний. Исследование проводили за сутки до оперативного вмешательства и на 5-е сутки послеоперационного периода. Через год после адреналэктомии по поводу ОХТ исследование повторяли. Определяли индексы тепловой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне (K_e), нейрогенном (K_n) и миогенном (K_m). Соматически здоровые люди составили группу сравнения: 11 мужчин и 16 женщин, в возрасте 20-30 лет с индексом массы тела $21,71 \pm 3,86$.

Все больные с ОХТ были оперированы (рис.2.3.).

Кроме того, хирургические вмешательства выполнены еще 99 пациентам с другой патологией надпочечников (аденомами, адренокортикальным раком, метастазами, кистами и альдостеромами). При выборе хирургического доступа учитывали размер опухоли, её плотность, взаимоотношение с окружающими тканями, анамнестические данные, наличие или отсутствие гормональной активности, показаний к симультанным вмешательствам.



Рис.2.3. Дизайн исследования. Операции, выполненные с 2011 по 2018 года.

В период с 2011 года по 2018 год «открытая» адреналэктомия была выполнена в 34 (28,81%) случаях и лапароскопическая в 84 (71,19%) наблюдениях (рис.2.1). Двенадцати пациентам с феохромоцитомами были выполнены ЛАЭ. Группу сравнения составили 72 больных, которым ЛАЭ была выполнена по поводу ГНОН, и 31 пациент с ОХТ, которые были оперированы из «открытых» доступов.

ЛАЭ выполняли из бокового доступа, в положении пациента на соответствующем боку с валиком на уровне поясницы (рис.2.4, 2.5).



Рис.2.4.Лапароскопическая адреналэктомия справа.



Рис.2.5. Лапароскопическая адреналэктомия слева

Слева точки для установки трех 12 мм троакаров использовали традиционные: с обеих сторон вдоль реберной дуги на 3-5 см ниже ее по среднеключичной, передней и средней подмышечной линиям. При правостороннем вмешательстве дополнительно устанавливали троакар для печеночного ретрактора ниже мечевидного отростка грудины. Для мобилизации надпочечника использовали гармонический скальпель. После адекватного доступа к железе выделяли надпочечниковую вену, дважды клипировали центральный отрезок сосуда, затем ее пересекали. Для извлечения удаленного препарата из брюшной полости во всех случаях использовался экстракционный контейнер, при этом расширяли кожный разрез в области порта для видеокамеры до 2-3 см. При необходимости фрагментировали опухоль в контейнере. При наличии сопутствующего хирургического заболевания, выполняли симультанные операции.

Во время хирургического вмешательства использовали постоянное мониторирование пульса и АД, изучали их колебания. Для оценки интраоперационной кардиоваскулярной стабильности учитывали эпизоды подъема систолического АД более чем на 33% от исходного в течение 10 минут, нарушения сердечного ритма в ходе и после вмешательства и тахикардию более 110 ударов в минуту [163]. Также отмечали потребность введения вазоактивных препаратов: вазопрессоров, кортикостероидов и продолжительность их применения.

Течение раннего послеоперационного периода оценивали по выраженности болевого синдрома с использованием 10-ти балльной шкалы боли, потребности в использовании анальгетиков, по характеру изменений АД в послеоперационном периоде, наличию осложнений, длительности пребывания в стационаре.

Изучение отдаленных результатов через год и более после хирургического вмешательства проводили методом анкетирования по телефону. Оценивали жалобы пациентов, уровень АД, гипотензивную терапию. Кроме того, у 7 пациентов, оперированных по поводу феохромоцитом, в отдаленном периоде проведено исследование ЭД методом кожной термометрии.

Анализ полученных результатов проводили с помощью стандартных прикладных компьютерных программ Statistica for Windows 6,0, Excel 2003. Изучаемые количественные признаки приближенно нормального распределения представлены в виде $M \pm \sigma$, где M - среднее арифметическое

значение, σ - стандартное отклонение. Для выявления значимых различий в группах использовали стандартные методы непараметрической статистики: определяли тест Вилкоксона для парных сравнений количественных признаков одной группы в разные периоды времени, тест Манна-Уитни для парных сравнений несвязанных групп, а также односторонний и двусторонний точный критерий Фишера для таблиц 2x2. Взаимосвязь между отдельными парами признаков и степень ее выраженности устанавливали с помощью однофакторного корреляционного анализа, вычисляли коэффициент корреляции (r) Спирмена, а также уровень его значимости. Пороговый уровень статистической значимости (p) принят 0,05.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ

ОПУХОЛЕЙ ХРОМАФФИННОЙ ТКАНИ.

3.1 Особенности клинического течения опухолей хромоаффинной ткани

Средний возраст пациентов с доброкачественными феохромоцитомами (первая группа) составил $42,6 \pm 13,8$ лет, соотношение мужчин и женщин – 1:3,3. Средний возраст пациентов второй группы с потенциально злокачественными опухолями составил $50,0 \pm 12,4$ лет, а соотношение мужчин и женщин – 1:2,25.

Основной жалобой пациентов в обеих группах при первичном обращении к врачу было повышение артериального давления и связанные с этим симптомы – головная боль, головокружение, тремор, ощущение внутренней дрожи, сердцебиение, потливость (таб. 3.1.). У пяти пациентов был диагностирован сахарный диабет 2 типа средней степени тяжести.

Повышение артериального давления в обеих группах встречалось одинаково часто - в 77% и 69% соответственно. **При доброкачественных ОХТ клинические проявления были разнообразнее.** Чаще встречалось сердцебиение, потливость, немотивированный страх, тремор, общая слабость, одышка, боли в пояснице, снижение массы тела. При потенциально злокачественных ОХТ сахарный диабет 2-го типа диагностировали у четверти пациентов, а основными клиническими проявлениями заболевания, кроме повышенного АД, были головные и загрудинные боли.

Таблица 3.1.

Симптомы у пациентов с опухолями хромаффинной ткани при первичном обращении.

Клинические симптомы	1 группа – доброкачественные ОХТ n=30		2 группа – потенциально злокачественные ОХТ n=13		p
	Абсолютное количество	% от всех случаев в группе	Абсолютное количество	% от всех случаев в группе	
Повышение АД	23	77%	9	69%	0,43
Длительность АГ более 1 года	21	70%	3	23%	0,005*
Сердцебиение	8	27%	1	8%	0,16
Головная боль, фотопсии	8	27%	5	38%	0,33
Тремор	8	27%	1	8%	0,16
Давящие боли за грудиной	7	23%	3	23%	0,65
Потливость	7	23%	1	8%	0,22
Немотивированный страх	7	23%	1	8%	0,22
Боли в поясничной области или в подреберье	7	23%	3	23%	0,65
Общая слабость	5	17%	0	0	0,14
Одышка	2	7%	0	0	0,48
Синкопальные состояния в анамнезе	2	7%	0	0	0,48
Снижение массы тела	2	7%	0	0	0,48
Длительность АГ менее 1 года	2	7%	6	46%	0,005*
Сахарный диабет	2	7%	3	23%	0,15
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	1	3%	0	0	0,69

*разница достоверна. Точный критерий Фишера.

При статистической обработке материала разница в клинической картине была не значимой (таб.3.1).

Длительность АГ колебалась от 3 месяцев до 10 лет и в среднем составила в первой группе – $3,62 \pm 3,38$ года, во второй – $2,33 \pm 1,15$ года. Длительность анамнеза АГ у больных 1 группы достоверно превышала таковую у больных 2 группы ($p=0,005$). В 71% случаев при доброкачественной феохромоцитоме повышение АД отмечали в течение одного года и более. У половины больных 2 группы длительность заболевания составила менее одного года, что было значимо меньше по сравнению с пациентами 1 группы ($p=0,005$). Обнаружена статистически значимая корреляция средней величины длительной (более 1 года) АГ и наличия доброкачественной феохромоцитомы ($p=0,005$, $R=0,43$) (таб.3.1.).

Таблица 3.2

Варианты клинического течения хромаффинных опухолей в зависимости от морфологической структуры

Форма артериальной гипертензии	1 группа (доброкачественные ОХТ) n=30		2 группа (потенциально злокачественные ОХТ) n=13		p
	Число	Процент	Число	Процент	
Скрытое течение	7	23%	4	31%	0,43
Пароксизмальная форма гипертонии	14	47%	4	31%	0,26
Персистирующая гипертония	3	10%	4	31%	0,11
Смешанная форма гипертонии	6	20%	1	8%	0,30

p - достоверность. Точный критерий Фишера.

В обеих группах чаще диагностировали артериальную гипертонию с кризовым течением, подъемами АД более 200 мм. рт. ст., а в межкризовый период ниже 140 мм. рт. ст. (46% и 33% соответственно) (таб.3.2).

Персистирующую форму с перманентным повышением систолического давления выше 140 мм. рт. ст. без гипертонических кризов в три раза чаще обнаруживали у больных второй группы. Смешанную артериальную гипертонию с постоянным повышением АД более 140 мм рт. ст., на фоне которого развивались гипертонические кризы с подъемом АД выше 200 мм. рт. ст., в 2,5 раза чаще диагностировали у пациентов первой группы. При статистическом анализе установлено, что различия вариантов течения АГ в группах были незначимыми. У одиннадцати пациентов (25,5%) подъемов артериального давления вообще не было. **Оказалось, что для потенциально злокачественных ОХТ характерно скрытое течение заболевания и персистирующая форма АГ ($p=0,049$, $R=0,28$).** Опухоль надпочечника в этих случаях выявлялась при обследовании по поводу болевого синдрома, обусловленного компрессией опухолью значительных размеров (от 7,2 до 16 см в диаметре). У одной пациентки диагноз был установлен случайно при обследовании по поводу декомпенсации углеводного обмена.

Ни у одного из пациентов не удалось выявить связи возникновения гипертонического криза с каким-либо провоцирующим фактором. Все подъемы АД возникали спонтанно. При анализе времени, прошедшего с появления первых симптомов до постановки диагноза ОХТ, выявлены

отличия. В группе доброкачественных опухолей этот срок составил $3,54 \pm 3,42$ года, в группе потенциально злокачественные ОХТ – $1,87 \pm 1,31$ года, что было достоверно меньше ($p=0,009$, $R=0,50$). Пациентам второй группы чаще до операции диагностировали гормонально-неактивную опухоль надпочечника ($p=0,011$, $R=0,37$). При этом в обеих группах не отмечено значимого изменения характера гипертонии с течением времени заболевания. В тоже время у пациентов 2-ой группы, отмечавших в качестве основного симптома боли в поясничной области, их интенсивность постепенно усиливались с течением времени. У пациентов первой группы характер болевого синдрома при больших размерах опухоли носил относительно постоянный характер и с длительностью заболевания связи не имел. Усиление болей в поясничной области имело зависимость средней величины с количеством баллов по шкале PASS ($p=0,009$, $R=0,42$).

Таким образом, усиление боли в поясничной области, скрытое течение заболевания, персистирующий характер АГ, а также длительность АГ менее одного года могут служить критериями потенциальной злокачественности процесса, в то время как степень артериальной гипертонии существенного значения в диагностике биологического потенциала злокачественности ОХТ не имели.

У четырех пациенток первой группы обнаружен избыток веса, у пяти - ожирение 1-ой степени и у одной – второй степени. Индекс массы тела составил в среднем $28,4 \pm 6,2$. У двух пациенток второй группы обнаружен

избыток веса, еще у трех - ожирение 1-ой степени. Индекс массы тела в этой группе составил в среднем $27,4 \pm 5,1$.

У 28 (65%) больных, наряду с гипертонией, диагностирована сопутствующая соматическая патология, в том числе у 2 (5%) – хирургическая (таб.3.3).

Таблица 3.3.

Сопутствующая патология у пациентов с феохромоцитомами

Сопутствующая патология	1 группа абс.(%)	2 группа абс.(%)
Ишемическая болезнь сердца	6 (20%)	3 (23%)
Сахарный диабет	2 (7%)	3 (23%)
Желчнокаменная болезнь	2 (7%)	0 (0%)
Мочекаменная болезнь	1 (3%)	1 (8%)
Остеохондроз позвоночника	2 (7%)	3 (23%)
Непаразитарная киста печени	1 (3%)	0(0%)
Другие заболевания*	4 (13%)	1 (8%)
Всего	18 (60%)	11 (85%)

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

Чаще всего у пациентов с ОХТ диагностировали ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет 2-го типа. У одной пациентки диагностировано два сопутствующих хирургических заболеваний – желчнокаменная болезнь и непаразитарная киста печени. Во второй группе сопутствующие заболевания обнаруживали достоверно чаще ($p=0,07$; $R=0,28$).

При проведении рутинных лабораторных исследований каких-либо специфических отклонений в общем анализе крови и изменений биохимических показателей не обнаружено.

3.2. Лабораторная диагностика опухолей хромаффинной ткани.

У 17 больных с ОХТ проведено определение суточной экскреции катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофа, дофамина) в моче методом иммуноферментного анализа. Уровень адреналина в суточной моче колебался от 3,4 до 190 мкг/сут, норадреналина – от 21,2 до 320 мкг/сут, дофа – от 31 до 150 мкг/сут, дофамина – от 270 до 2640 мкг/сут (таб.3.4).

В 11 случаях (64,7%) отмечено повышение уровня исследуемых показателей, при этом тип секреции в 8 случаях (47,1%) был смешанный, с повышением содержания как адреналина, так и норадреналина суточной мочи в среднем в 4,5 раза. В двух (11,8%) обнаружен чисто адреналовый тип с повышением уровня адреналина суточной мочи в среднем в 1,5 раза при нормальных показателях уровня норадреналина. В одном случае (5,9%) у пациента с феохромоцитомой диагностировано повышение уровня дофамина суточной мочи в 1,2 раза при нормальных уровнях адреналина и норадреналина. При исследовании содержания катехоламинов в суточной моче получено 6 (35,3%) ложноотрицательных результатов.

Чувствительность метода составила – 64,7%: у пациентов с доброкачественными феохромоцитомами - 81%, при потенциально злокачественных хромаффиномах – лишь 33%. Достоверного различия

чувствительности определения катехоламинов в суточной моче от степени злокачественности опухоли по шкале PASS не выявлено ($p=0,07$).

Таблица 3.4.

Содержание катехоламинов и метанефринов в суточной моче у пациентов с ОХТ.

Катехоламины и метанефрины в суточной моче	Норма мкг/сут	$M \pm m$	Медиана
Адреналин мкг/сут	2-15	47,57±57,07	34,5
Норадреналин мкг/сут	10-40	81,62±93,58	19,5
Дофа мкг/сут	8-111	104,5±39,84	115
Дофамин мкг/сут	112-450	1010±891,5	811
Метанефрины мкг/сут	20-345	607,7±584,72	485,5
Норметанефрины мкг/сут	30-440	1152±1377,25	609

При статистическом анализе установлено, что уровень катехоламинов в суточной моче не зависел от степени злокачественности опухоли по шкале PASS ($p=0,17$, $R=0,38$), наличия и степени выраженности артериальной гипертензии ($p=0,84$, $R=0,05$), размера опухоли ($p=0,71$, $R=0,10$) и длительности клинических проявлений заболевания ($p=0,21$, $R=0,41$).

Для определения специфичности метода проанализировали результаты анализов на содержание катехоламинов в суточной моче у 11 пациентов с морфологически подтвержденными ГНОН и эссенциальной АГ. Специфичность метода составила 63%.

С 2010 года пациентам с выявленными опухолями надпочечников проводим исследование уровня метилированных производных катехоламинов в суточной моче методом иммуноферментного анализа. У 51 пациента при предоперационном обследовании был определен уровень метанефринов в суточной моче: у 16 из них после гистологического исследования диагностированы ОХТ, у остальных 35 обнаружены прочие опухолевые поражения надпочечников – в основном светлоклеточные аденомы (68,6%). Для определения специфичности метилированных производных катехоламинов в суточной моче проанализировали результаты этих тестов у пациентов с ГНОН сочетании с эссенциальной АГ.

У 13 из 16 пациентов с подтвержденной ОХТ выявлено повышение уровня метилированных производных катехоламинов в суточной выше нормативных значений, при этом тип секреции в одном (7,7%) случае был метанефриновый, в трех (23,1%) случаях – норметанефриновый и в девяти (69,2%) наблюдениях – смешанный. Содержание метанефрина в суточной моче колебалось от 16,4 до 1948 мкг/сут, норметанефрина – от 110 до 4754 мкг/сут (таб.3.4). **Чувствительность метода составила 81,2%: у пациентов с доброкачественными феохромоцитомами – 81,8%, с потенциально злокачественными хромоффиномами – 80%.** Прогностичность положительного результата для доброкачественных ОХТ составила 43%, прогностичность отрицательного теста составила 92%. При потенциально злокачественных феохромоцитомах прогностичность положительного теста составила 25%, отрицательного теста - 96%.

У одного из трех пациентов с нормальными показателями норметанефринов и метанефринов в суточной моче диагностирована немая форма заболевания, у двоих выявлена характерная клиническая картина – кризовое повышение АД, тахисистолия, нарушение толерантности к глюкозе.

При потенциально злокачественных феохромоцитомах из пяти пациентов, которым перед операцией был определен уровень метанефринов в суточной моче, у четырех (80%) диагностировано превышение нормативных показателей максимально в 2 раза. В одном случае результат находился в пределах референтного интервала. В среднем показатели метанефринов составили $1,22 \pm 0,66$ нормы при феохромоцитомах с высоким потенциалом малигнизации. У пациентов с ОХТ с низким потенциалом злокачественности результат лабораторных показателей нор- и метанефринов в суточной моче превышал норму в среднем в $3,6 \pm 2,44$ раза (таб. 3.5).

Таблица 3.5.

Содержание метанефринов в суточной моче у пациентов с ОХТ с различным потенциалом злокачественности.

Метанефрины в суточной моче		Норма мкг/сут	$M \pm m$	Медиана
ОХТ с низким потенциалом злокачественности	Метанефрины мкг/сут	20-345	$685,9 \pm 549,01$	636,5
	Норметанефрины мкг/сут	30-440	$1591,6 \pm 1329,34$	1171,5
ОХТ с высоким потенциалом злокачественности	Метанефрины мкг/сут	20-345	$517,2 \pm 481,38$	400
	Норметанефрины мкг/сут	30-440	$526,7 \pm 66,2$	527

Разница в степени повышения уровня метанефринов в суточной моче между пациентами ОХТ с низким и высоким потенциалом малигнизации была статистически значимой ($p=0,04$, $R=0,51$).

Из 35 пациентов, у которых после морфологического исследования диагностированы опухоли коркового слоя надпочечников, повышение уровня метанефринов или норметанефринов в суточной моче были выявлены в 12 случаях (34,3%). У одного пациента выявлен метанефриновый тип секреции, у двух – смешанный и у девяти – норметанефриновый. **Процент ложноположительных результатов составил 34,3%, специфичность теста – 65,7%.** В большинстве случаев (в 11 из 12) повышение было незначительным: уровень метанефринов повышался в 1,5 раза, норметанефринов – в 1,6 раза. В среднем повышение составляло 1,55 нормативного показателя. Только в 1 случае уровень метанефринов в суточной моче был в четыре раза выше нормы. У пациентки были клинические проявления альдостеромы, при лабораторном обследовании обнаружен высокий уровень альдостерона и низкой активности ренина плазмы, а топически выявлена опухоль 2,4 см в диаметре, которая была расценена как альдостерома. В остальных случаях ложноположительных результатов выявлена аденома (8), адренокортикальный рак (1), киста надпочечника (1) и узловая гиперплазия (1). В трех случаях, когда размер удаленной опухоли не достигал 3 см, повышение уровня катехоламинов и их метаболитов в суточной моче послужило основным показанием к проведению оперативного вмешательства.

У одной пациентки вненадпочечниковая ОХТ была выявлена случайно при диспансерном УЗИ. Клинических проявлений не имела и до операции не расценивалась как потенциально хромаффинная, в связи с чем гормональный статус не был изучен. Тем не менее, в этом случае после удаления опухоли интраоперационно отмечалось снижение гемодинамических показателей, потребовавшее кратковременного применения вазопрессоров. Во втором случае вненадпочечниковой ОХТ располагалась рядом с правой почкой и надпочечником, проявлялась типичным симптомокомплексом – кризовыми подъемами артериального давления, наличием сахарного диабета и повышением уровня норметанефринов суточной мочи в 1,6 раза. Гистологически выявлена потенциально злокачественная хромаффинома (по шкале PASS - 5 баллов).

При статистической обработке материала выявлено значимое повышение уровня метилированных производных катехоламинов в суточной моче при феохромоцитоме в сравнении с другими опухолевыми поражениями надпочечников ($r=0,38$, $p=0,001$). Значительное повышение АД с гипертоническими кризами и персистирующим течением заболевания достоверно коррелировало с как наличием феохромоцитомы, так и с другими гормонально-неактивными опухолями надпочечников в сочетании с эссенциальной гипертонией ($r=0,31$, $p=0,01$).

При сопоставлении клинических проявлений, данных КТ и результатов морфологического исследования удаленных хромаффинных опухолей надпочечников пациентов с повышенным и нормальным

уровнем метанефринов в суточной моче оказалось, что гендерное соотношение ($r=0,13$, $p=0,27$), возраст ($r=0,06$, $p=0,58$), размеры опухоли ($r=0,005$, $p=0,96$), ее нативная плотность ($r=-0,05$, $p=0,84$) статистически значимых различий не имели. Установлена достоверная зависимость степени повышения метанефринов суточной мочи от наличия феохромоцитомы ($r=0,49$, $p=0,004$). Также обнаружена значимая корреляция средней величины снижения уровня метилированных производных катехоламинов суточной мочи при увеличении потенциала злокачественности опухоли по шкале PASS 4 и более баллов при ОХТ ($p=0,04$, $R=0,51$). Чем больше было количество баллов, тем ниже было содержание метанефринов в суточной моче. Достоверность дооперационного диагноза ОХТ достигает 100% при повышении содержания метанефрина и норметанефрина в суточной моче в 4,6 и более раза. Статистически значимого различия чувствительности определения метанефринов суточной мочи от степени злокачественности опухоли по шкале PASS не выявлено ($p=0,7$).

Ретроспективно проведено сравнение особенностей клинических проявлений и лабораторных показателей гормональной активности феохромоцитомы у оперированных пациентов в зависимости от результатов морфологического исследования удаленной опухоли. Проведен корреляционный анализ и были обнаружены предикторы потенциально злокачественных опухолей хромоаффинной ткани (таб. 3.6).

Таблица 3.6.

Предикторы потенциально злокачественных опухолей
хромаффинной ткани

Факторы	R	P
Повышение метанефринов в суточной моче менее чем в 2 раза	0,51	0,04
Длительность диагностики ОХТ менее 3,5 лет с момента появления клинических симптомов	0,5	0,009
Длительность АГ менее одного года	0,43	0,005
Постепенное усиление болей в поясничной области	0,42	0,009
Возраст более 50 лет	0,39	0,01
Персистирующая форма артериальной гипертонии	0,29	0,05
Скрытое течение заболевания	0,28	0,04

До оперативного вмешательства предикторами опухолей хромаффинной ткани с высоким потенциалом злокачественности при выявлении образований надпочечников по данным КТ размерами $66,00 \pm 22,96$ мм с нативной плотностью более 20 НУ служат:

1. Повышение метанефринов в суточной моче менее, чем в 2 раза
2. Длительность артериальной гипертонии менее одного года
3. Постепенное усиление болей в поясничной области
4. Возраст пациентов более 50 лет

5. Персистирующая АГ

6. Скрытая форма заболевания

3.3. Топическая диагностика опухолей хромаффинной ткани.

С целью топической диагностики использовали УЗИ, КТ и МРТ. Данные ультразвуковой диагностики имели значение в качестве скринингового исследования, которое было выполнено в 26 случаях при подозрении на ОХТ. Новообразование надпочечника диагностировано в 24 (92%) случаях. Обнаруженные опухоли характеризовались округлой формой, четкими ровными контурами, гетерогенной структурой, а их размеры колебались от 2 до 15 см. В двух случаях при УЗИ не были обнаружены опухоли правого надпочечника с наибольшим размером по данным КТ 21 и 14 мм.

По результатам компьютерной томографии с болюсным усилением опухоль левого надпочечника диагностирована у 12 (27,9%) больных, правого – у 26 (60,5%). Двустороннее поражение надпочечников обнаружено в трех случаях (6,9%). У двух (4,65%) пациентов ОХТ была найдена в забрюшинном пространстве справа вне надпочечника – в одном случае рядом с ним, деформируя его, но без связи с тканью 4 см в диаметре, во втором - по нижнему краю печени (отдельно от нее) кпереди и книзу от нижней полой вены размерами 59х39х30 мм.

Трое пациентов (7,14%) перенесли по два вмешательства, так как после удаления феохромоцитомы в различные сроки у них был выявлен рецидив

заболевания. В одном случае через пять лет после адреналэктомии справа обнаружена опухоль в ложе удаленного надпочечника диаметром 25 мм. У второго пациента диагностирован рецидив опухоли диаметром 6 см парааортально на стороне выполненной адреналэктомии через 9 месяцев после первичного вмешательства. Еще у одного пациента диагностирован рецидив ОХТ справа в оставленной медиальной ножке надпочечника через 1,5 года после лапароскопической адреналэктомии в другом лечебном учреждении.

Размеры опухоли по данным КТ колебались от 21 мм до 156 мм, в среднем составили $58,8 \pm 26,2$ мм (таб.3.7).

Таблица 3.7.

КТ-характеристики ОХТ

КТ-характеристики ОХТ	1 группа – доброкачественные ОХТ n=30	2 группа – потенциально злокачественные ОХТ n=13	p
Размер	54,9±27,04 мм	66,00±22,96 мм	0,07
Нативная плотность	35,9±10,21 HU	31,02±10,27 HU	0,22
Плотность после введения контрастного вещества	58,38±13,48 HU	52,61±14,25 HU	0,8

p – достоверность. Критерий Манна-Уитни.

В случае доброкачественных форм опухоли средний размер составил $54,9 \pm 27,04$ мм. Потенциально злокачественные ОХТ имели больший размер, в среднем $66,0 \pm 22,96$ мм, но разница не была значимой ($p=0,07$; $R=0,27$). Из 43 ОХТ пять были диаметром три и менее сантиметров (11,3%), 12 - от трех

до пяти см (27,9%), 12 – от пяти до семи см (27,9%), 13 - от семи до десяти см (30,33%) и одна - более 10 см (2,33%). Среди образований до 3 см два имели высокий потенциал малигнизации, от трех до пяти см – три, от пяти до семи – две, от семи до 10 см – шесть.

При нативном исследовании структура опухоли по данным КТ была гомогенной в 13 наблюдениях (30,33%), гетерогенной с наличием участков пониженной плотности, кистозных полостей, некрозов – в 30 (69,77%) (рис.3.1, 3.2). **Нативная плотность опухолевых узлов при феохромоцитоме всегда была выше 10 HU.** Она варьировала от 15 до 55 HU, в среднем - $31,5 \pm 10,45$ HU (таб.3.7). В первой группе это значение составило $35,9 \pm 10,2$ HU, во второй - $31,0 \pm 13,6$ HU (рис.3.1, 3.2, 3.3, 3.4).

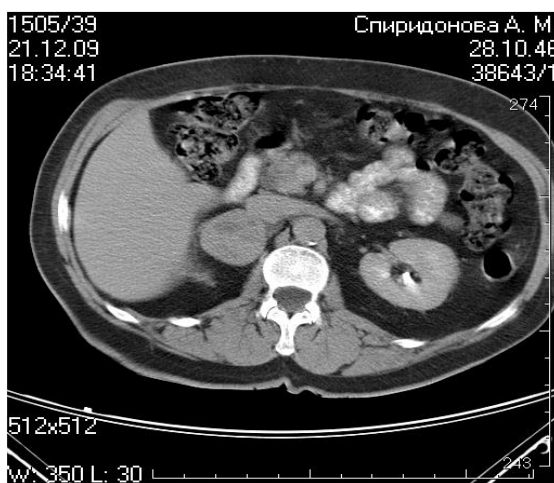


Рис.3.1. Б-ная С. 63 г. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Гетерогенная опухоль левого надпочечника с четкими, неровными контурами, размерами 45x50мм с нативной плотностью 40 HU.

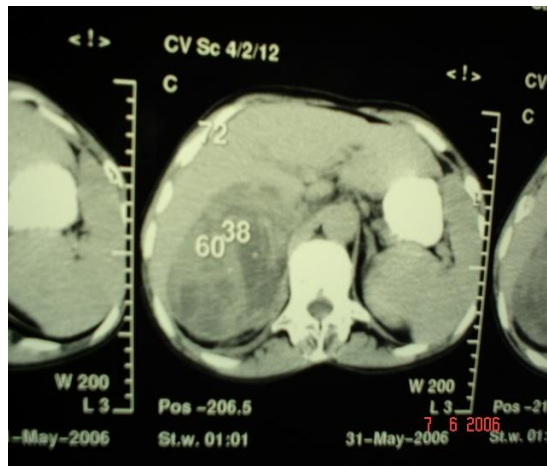


Рис.3.2. Б-ной В. 40 лет. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства
Гетерогенная опухоль правого надпочечника с четкими, неровными контурами,
размерами 100x87мм с нативной плотностью от 38 до 60 HU.

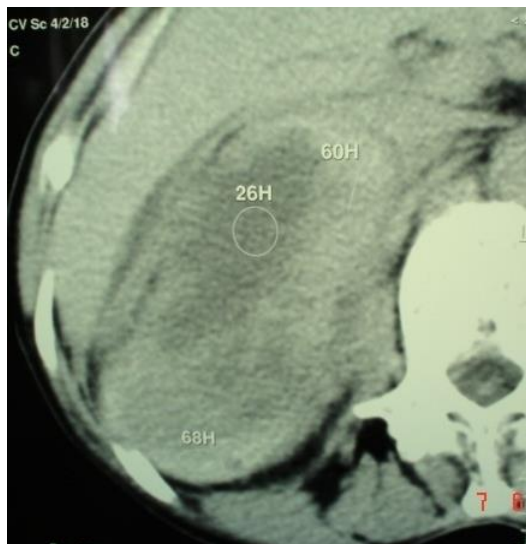


Рис.3.3., 3.4. Б-ная К. 44 г. КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства
Гетерогенная опухоль правого надпочечника с четкими, неровными контурами,
размерами 156x132мм с нативной плотностью 26-68, плотно спаянная с верхним полюсом
правой почки HU.

Самая маленькая опухоль диаметром 21 мм имела самую высокую нативную плотность 55 HU.

При введении контрастного вещества его накопление было гетерогенным во всех ОХТ с повышением плотности в среднем на 27 HU. Плотность ОХТ в артериальную фазу колебалась от 39 до 80 HU, в среднем составила $58,38 \pm 13,48$ HU (таб.3.7) (рис.3.5, 3.6).

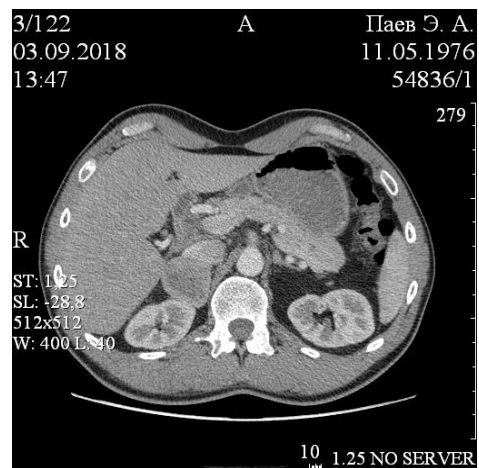
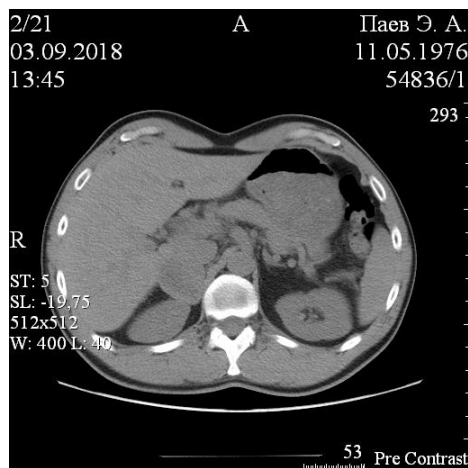


Рис.3.5,3.6. Б-ной П. 42 г. Нативная КТ надпочечников. Нативная плотность гетерогенной опухоли правого надпочечника колеблется от 29 до 42. В артериальную фазу плотность увеличилась до значений от 35 до 65 HU.

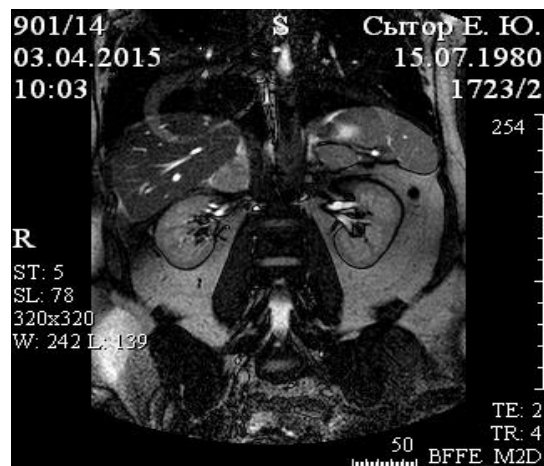
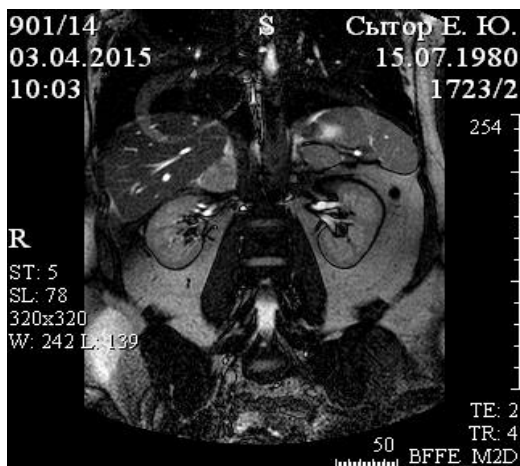


Рис.3.7, 3.8. Б-ная С. 35 лет. МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Двусторонние ОХТ.

Значимой разницы увеличения плотности ($p=0,23$; $R=0,37$), степени накопления контраста опухолевой тканью ($p=0,22$; $R=0,42$), а также частоты обнаружения гетерогенных образований при нативном исследовании ($p=0,65$; $R=0,11$) между пациентами обеих групп не выявлено.

В пяти случаях выполнено МРТ забрюшинного пространства (рис.3.8, 3.8). У четверых пациентов обнаружено одностороннее поражение, у одного

– двустороннее. Феохромоцитомы имели округлую форму, гетерогенную структуру, часто с кальцинатами и зонами некротического распада, а режиме T_2 имели гиперинтенсивный сигнал (рис.3.9, 3.10).

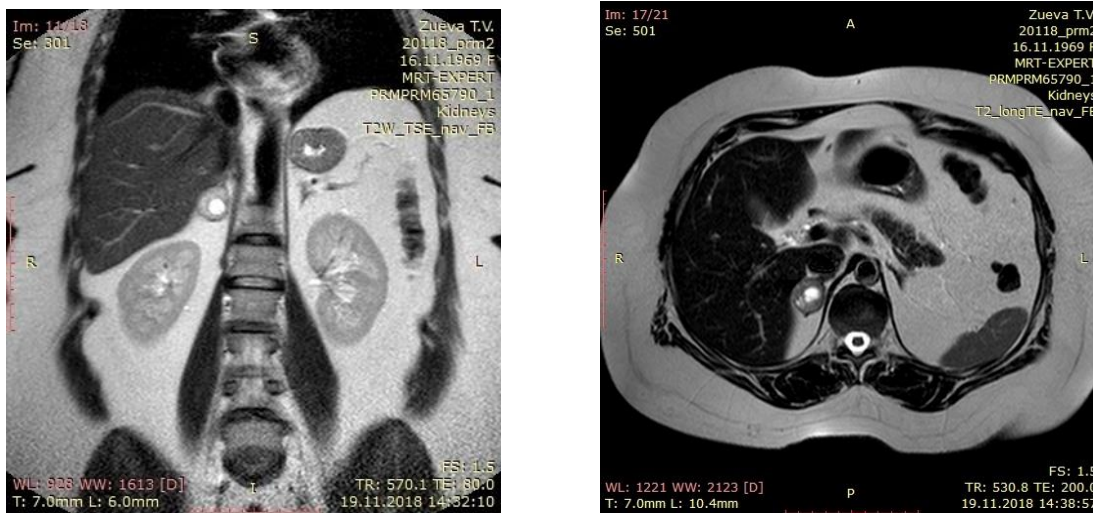


Рис.3.9, 3.10. Б-ная З., 49 лет. МРТ забрюшинного пространства. В правом надпочечнике округлая опухоль диаметром 24x31 мм, с признаками некротического распада. В режиме T_2 - гиперинтенсивный сигнал.

Таким образом, основной жалобой в обеих группах было повышение АД и связанные с этим симптомы. Частота их обнаружения несколько отличалась, но разница была не значимой. Длительность анамнеза АГ была достоверно дольше у больных с доброкачественными ОХТ. В первой группе чаще диагностировали пароксизмальную форму АГ (46%), во второй – скрытое течение заболевания; пароксизмальная и персистирующая формы АГ встречались с одинаковой частотой (31%) . Время, с момента появления первых симптомов до постановки диагноза, было достоверно больше при доброкачественных ОХТ. В среднем оно составило 3,5 года в 1-ой группе и 1,9 года – во 2-ой. За этот период степень и характер АГ не изменились, боли в пояснице у больных 2-ой группы усилились.

При лабораторной диагностике чувствительность метанефринов в суточной моче была выше по сравнению с исследованием катехоламинов (81,2% и 64,7% соответственно), а специфичность - практически одинаковой (65,7% и 63%).

Чувствительность метанефринов в суточной моче не зависела от потенциала злокачественности феохромоцитомы по шкале PASS и в среднем составила 81,2%. **Установлено, что разница в степени повышения уровня метанефринов в суточной моче имела сильную отрицательную зависимость от количества баллов по шкале PASS ($p=0,04$, - $R=0,51$).** **Содержание метанефринов в суточной моче при пяти баллах и более не превышало двух норм.**

При доброкачественных феохромоцитомах уровень метанефринов в суточной моче в среднем был выше в три раза по сравнению с потенциально злокачественными ОХТ. **Чувствительность метода достигала 100% при превышении уровня метилированных производных катехоламинов в суточной моче в 4,6 и более раза.**

Все потенциально злокачественные феохромоцитомы имели гетерогенную структуру опухоли по данным КТ. Феохромоцитомы имели средние размеры $58,8 \pm 26,2$ мм, нативную плотность - $31,5 \pm 10,45$ HU с увеличением после введения контрастного вещества до $58,38 \pm 13,48$ HU. Значимой разницы по этим параметрам в группах не обнаружено.

На основании корреляционного анализа ретроспективно установлены предикторы ОХТ с высоким потенциалом злокачественности.

Глава 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ.

4.1. Хирургическое лечение опухолей хромоаффинной ткани.

С 2011 года всем пациентам с дооперационным диагнозом феохромоцитомы проводили обязательную предоперационную подготовку альфа-1 адреноблокаторами до достижения стойкой нормотензии в течение не менее 7 суток согласно клиническим рекомендациям по лечению феохромоцитом [44]. Дозировку препарата рассчитывали индивидуально, начиная с 2 мг в сутки с последующим повышением дозы на 1 мг в 3 дня до появления ортостатических явлений. Повышение дозировки препарата сопровождали коррекцией волемии, проводили ежедневную инфузию кристаллоидов в объеме 10 мл на 1 кг массы тела. На фоне волемиической нагрузки по показаниям назначали бета-блокаторы в индивидуальных дозировках. При достижении целевой дозы адреноблокаторов, подготовку продолжали не менее 7 суток, достигая устойчивой нормотензии. Предоперационная подготовка проведена 29 пациентам. При скрытом течении заболевания (14), когда диагноз хромоаффинной опухоли до операции на основании клинических и лабораторных методов исследования не был установлен, предоперационная подготовка не проводилась.

Пациентов, в зависимости от способа предоперационной подготовки, разделили на две группы. В первую группу (n=12) отнесены пациенты, которые получали неспецифическую предоперационную подготовку

гипотензивными препаратами: ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами кальциевых каналов, блокаторами рецепторов ангиотензина II, а также симптоматическую терапию до 2011 года. Во вторую группу (n=17) отнесены пациенты, которые получали адренергическую блокаду в комплексе с коррекцией гиповолемии.

Таблица 4.1.

Течение периоперационного периода у пациентов с ОХТ в зависимости от способа предоперационной подготовки.

	Подготовка прочими препаратами n=12 (1 группа)	Подготовка альфа-адреноблокаторами n=17 (2 группа)	p
Количество эпизодов гипертензии	4	2	0,18
Количество эпизодов гипотензии	5	3	0,15
Отклонение АД более 33% от исходного	7	2	0,002*
Тахикардия более 110 в 1 минуту	7	2	0,002*
Аритмия	7	3	0,04*
Ишемия миокарда по ЭКГ	7	3	0,04*
Потребность в вазоактивных препаратах	4	3	0,26

* - достоверно. Точный критерий Фишера.

У пациентов второй группы отмечено достоверно меньшее количество возникающих нарушений сердечного ритма (p=0,04) во время хирургического вмешательства, а также признаков ишемии миокарда по данным ЭКГ в раннем послеоперационном периоде (p=0,04) (таб.4.1).

Интраоперационная амплитуда колебаний АД ($p=0,02$) и тахикардия ($p=0,02$) были также меньше после предоперационной подготовки альфа-1 адреноблокаторами. Потребность в назначении вазопрессоров ($p=0,26$) достоверно не отличалась в обеих группах. При исследовании периоперационного периода у 15 из 17 пациентов, получавших предоперационную подготовку продолжительностью 16 дней и более в дозировке доксазозина 4 мг и более, колебаний давления более 33% от исходного ($p=0,002$, $R=0,62$) и тахикардии более 110 в 1 мин ($p=0,002$, $R=0,62$) зафиксировано не было, также им не потребовалось введение вазопрессоров более, чем на 10 минут ($p=0,03$, $R=0,48$). У двух пациентов этой группы отмечено продолжительное снижение АД после лигирования надпочечниковой вены, что потребовало применения вазопрессоров в одном случае в течение 2 часов, во втором – на протяжении 6 часов послеоперационного периода.

Из 43 пациентов 31 (72,09%) оперированы «открытым» доступом».

Показанием к «открытой» адреналэктомии считали:

- Большой размер опухоли по данным КТ (средний размер удаленной опухоли различного генеза составил $9,12 \pm 5,2$ см, ОХТ – $6,45 \pm 2,71$ см) (рис.4.1., 4.2., 4.4.)
- Подозрение на злокачественную природу опухоли надпочечника (рис.4.1., 4.2.)

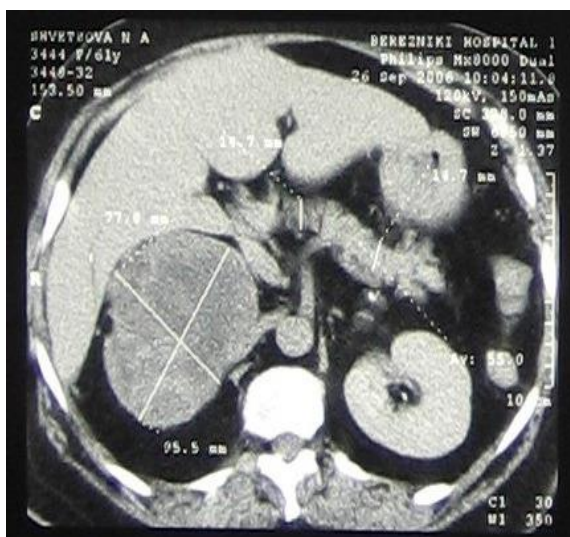


Рис.4.1. КТ забрюшинного пространства без контрастирования.Феохромоцитома правого надпочечника 77,8x95,5мм гетерогенной структуры.



Рис.4.2. КТ забрюшинного пространства без контрастирования. Феохромоцитома правого надпочечника 81,8x91,1 мм гетерогенной структуры, с неровной капсулой.

К относительным противопоказаниям к ЛАЭ относили перенесенные ранее операции на верхнем этаже брюшной полости и забрюшинном пространстве на стороне опухоли.

В качестве хирургического доступа при ОХТ использовали торакофренолюмботомию справа (16) или слева (5), разрез Кохера (6), люмботомию (3), верхнесрединную лапаротомию (1). Верхнесрединная лапаротомия выполнена пациентке с внадпочечниковой локализацией ОХТ. Образование диаметром 8 см располагалось в забрюшинном пространстве между аортой и нижней полой веной чуть ниже поджелудочной железы.

Одной пациентке, наряду с адреналэктомией из косого подреберного доступа Кохера, выполнена резекция печени по поводу гемангиомы. Первым этапом симультанного хирургического вмешательства произведено удаление надпочечника с феохромоцитомой. Значительных колебаний АД во время

операции не отмечено. Выполнение симультанной операции увеличило продолжительность хирургического вмешательства на 20-30 минут, не ухудшило его ближайшие результаты и не увеличило длительность стационарного лечения.

У 22 из 31 пациентов (70,96%) в ходе «открытого» оперативного вмешательства после перевязки и пересечения надпочечниковой вены отмечены изменения гемодинамических показателей, проявившиеся гипотонией менее, чем на 33% от исходного АД и тахикардией менее, чем 110 ударов в минуту. В 20 случаях подобные изменения носили транзиторный кратковременный характер – от трех до 12 минут, что потребовало кратковременного (не более 10 минут) введения вазопрессоров.

У двоих пациентов на фоне исходно тяжелого состояния, декомпенсированной миокардиодистрофии и сердечной недостаточности, в ходе выделения опухоли отмечен подъем систолического давления более чем 200% от исходного и ЧСС более 180% от исходной, признаки ишемии миокарда в одном случае, бигеминии во втором. После лигирования надпочечниковой вены у этих пациентов отмечено критическое снижение гемодинамических показателей, в одном случае – интраоперационная остановка кровообращения. В этих случаях смерть при явлениях неуправляемой гемодинамики и прогрессирующей полиорганной недостаточности наступила на первые сутки послеоперационного периода. Летальность после «открытых» адреналэктомий по поводу ОХТ составила 6,45 %.

Таблица 4.2.

Хирургическое лечение ОХТ в зависимости от оперативного доступа

	ЛАЭ n=12	Открытая n=31	P
Размер опухоли (мм)	42,1±14,1	64,5±27,1	0,003*
Длительность операции, мин	118,4±28,3	119,4±42,2	0,62
Конверсия	1	-	-
Интраоперационная кровопотеря, мл	125,5±58,5	430,9±280,8	0,09
Потребность в переливании эритромаcсы	0	1(3,2%)	
Интраоперационные осложнения,	-	1 (3,2)	-
Продолжительность госпитализации	7,8±3,4 суток	16,2±4,3 суток	0,024*
П/о осложнения	-	2 (6,4%)	0,56
Болевой синдром, баллы	3,0 ± 1,3	4,8 ± 2,4	0,06
Потребность в обезболивающих, дней	2,1 ± 0,9	4,3 ± 3,6	0,009*

*статистически достоверно (коэффициент корреляции Спирмена)

Удаление феохромоцитомы больших размеров из правого углового разреза справа сопровождалось диффузным кровотечением в объеме 1150 мл, что потребовало трансфузии трех доз эритроцитарной массы.

Продолжительность вмешательства варьировала от 85 до 185 минут, в среднем составив 119,4±42,2 мин. (таб.4.2).

В раннем послеоперационном периоде признаки надпочечниковой недостаточности возникли у 4 пациентов (12,9%). В 2 вышеописанных случаях развившаяся надпочечниковая недостаточность привела к

летальному исходу. У двух пациентов после «открытой» адреналэктомии признаки надпочечниковой недостаточности возникли в сроки от 2 до 6 часов после экстубации и потребовали назначения заместительной терапии преднизолоном, солукортефом и допамином на период от 4 до 48 часов послеоперационного периода. У пациентов после ранее проведенной предоперационной подготовки в адекватных дозировках альфа-адреноблокаторов и с корригированной гиповолемией, признаков гемодинамической нестабильности в послеоперационном периоде не отмечено.

После «открытых» операций осложнения 3а степени по Clavien-Dindo возникли в двух случаях (6,9%). У одного пациента (3,3%) развился экссудативный плеврит слева, потребовавший однократной пункции плевральной полости. Было удалено 500 мл серозной жидкости. У одного пациента по данным УЗИ обнаружено скопление экссудата в ложе удаленной опухоли объемом 200 мл. Произведена чрескожная пункция под контролем УЗИ, удалено 200 мл геморрагической жидкости. Продолжительность стационарного лечения колебалась от 10 до 24 суток, в среднем составив $15,5 \pm 4,5$ суток.

В ПККБ эндоскопические вмешательства в лечении опухолей надпочечников начали применять с 2011 года. Соотношение «открытых» адреналэктомий и лапароскопических с 2011 г. по 2013 г. составило 2:1, с 2014 г. по 2016 г. – 1:3,5, в 2017-2018 г.г. – 1:4 (рис. 4.3.). В целом за этот

период лапароскопических вмешательств было выполнено в 3,3 раза больше, чем «открытых».

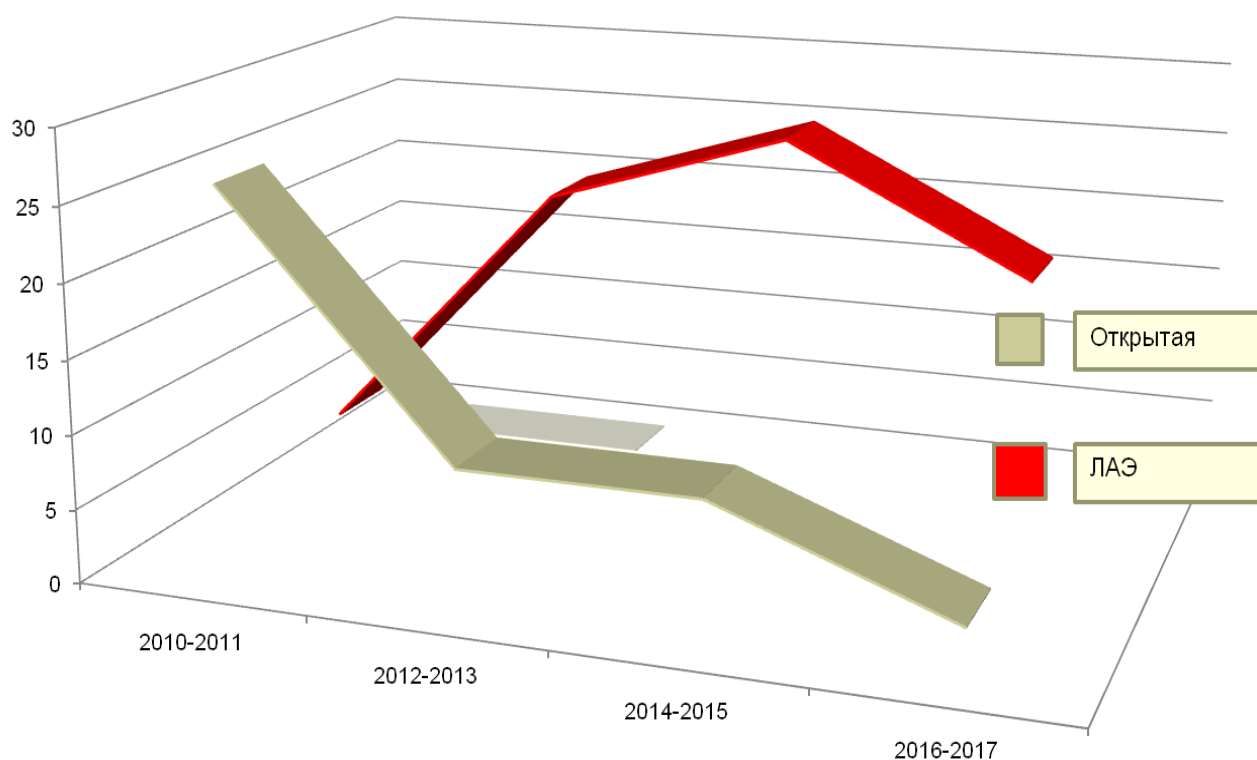


Рис.4.3. Соотношение «открытых» и лапароскопических адреналэктомий

Показанием к лапароскопической адреналэктомии считали:

- размер солидной опухоли не более 10 см (средний размер удаленной опухоли составил $6,97 \pm 2,74$ см)
- отсутствие признаков злокачественной опухоли по данным КТ

Из 12 пациентов с ОХТ, оперированных лапароскопическим доступом, слева опухоль локализовалась у семи, справа – у пяти пациентов. В одном

случае предпринята двусторонняя ЛАЭ. По данным КТ размеры ОХТ колебались от 26 мм до 81 мм, в среднем составила $42,1 \pm 14,1$ мм (рис. 4.4).

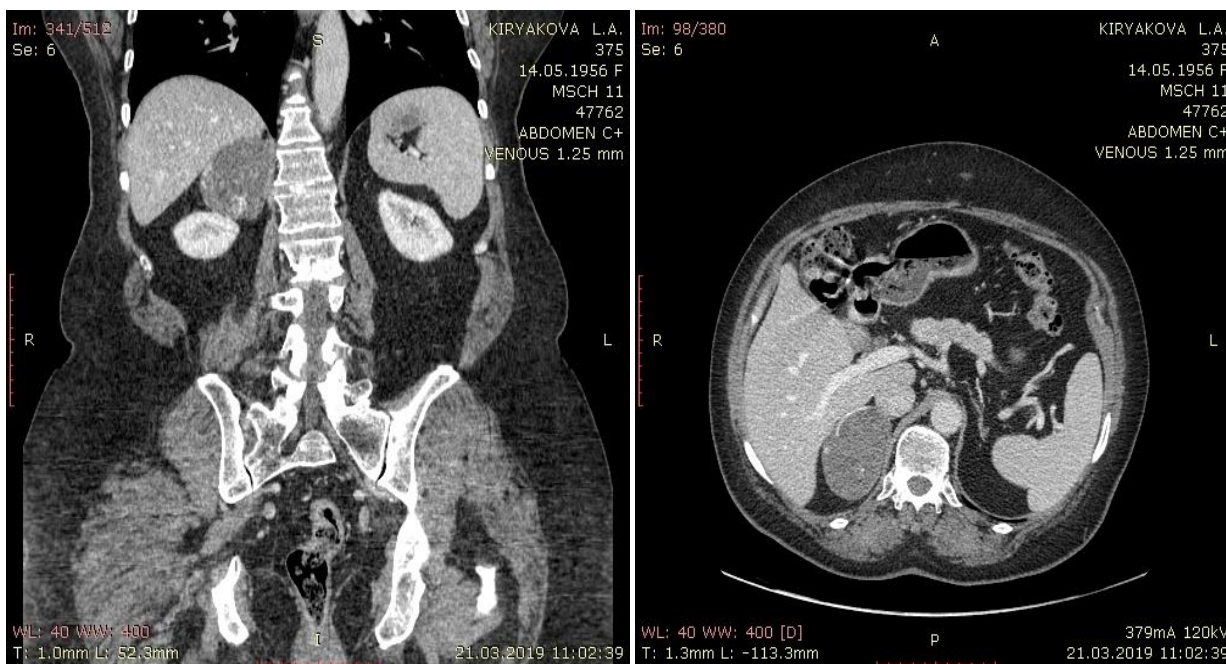


Рис.4.4 ОХТ справа диаметром 81x62 мм. В анамнезе холецистэктомия их «открытого» доступа.

У девяти больных размеры опухоли не превышали пяти сантиметров. Конверсия в лапаротомию разрезом Кохера предпринята в одном случае при наличии опухоли диаметром 43 мм. Пациент был оперирован по поводу рецидива феохромоцитомы, удаленной лапароскопически за два года до повторного поступления. На операции выявлен выраженный рубцово-спаечный процесс, что потребовало конверсии и открытой адrenaлэктомии без интра- и послеоперационных осложнений.

Двум пациенткам (16,7%) выполнены лапароскопические симультанные операции: адrenaлэктомия справа и холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита. Сначала производили удаление ОХТ, затем - желчного пузыря. Для улучшения визуализации перед

манипуляциями с желчным пузырем пациента поворачивали на спину, а оптический троакар переставляли в область пупка. Продолжительность операции увеличилась на 20 минут, интра- и послеоперационных осложнений не возникло.

У 11 из 12 пациентов (91,7%) в ходе лапароскопического вмешательства отмечено изменение гемодинамических показателей, проявлявшееся снижением артериального давления до 33% от исходного и тахикардией не более 110 ударов в минуту, потребовавшее кратковременного применения вазоактивных препаратов (таб.4.3). У одного пациента (8,33%) изменений гемодинамических показателей в ходе лапароскопического вмешательства не отмечено. Во всех случаях подобные изменения носили транзиторный кратковременный характер – от пяти до 15 минут.

Проведено сравнение течения интраоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу ОХТ лапароскопически (12) и «открытым» способом (31). Статистически значимых различий в количестве эпизодов изменения интраоперационного АД ($p=0,27$), возникновении сердечных аритмий, клинически значимой тахикардии ($p=0,27$), а также количестве пациентов, которым потребовалось введение вазоактивных препаратов ($p=0,51$; $p=0,60$) от вида хирургического доступа не обнаружено (Таблица 4.3).

Таблица 4.3.

Течение интраоперационного периода у пациентов с ОХТ в зависимости от операционного доступа.

	ЛАЭ n=12	Открытые вмешательства n=31	p
Количество эпизодов АГ	4(33,3%)	11 (35,4%)	0,59
Количество эпизодов АГ	11(91,7%)	24 (77,4%)	0,27
Количество эпизодов тахикардии	11 (91,7%)	22 (71%)	0,14
Мак сист АД	245	215	
Мин сист АД	60	40	
Мак диаст АД	179	181	
Мин диаст АД	35	0	
Количество пациентов, которым вводили вазоконстрикторы	4 (33,3%)	12 (38,7%)	0,51
Количество пациентов, которым вводили вазодилататоры	4(33,3%)	10(32,2%)	0,60

*статистически достоверно (критерий Фишера)

Интраоперационные колебания АД были наиболее выражены у пациентов с кризовыми формами феохромоцитомы, со значимым повышением уровня катехоламинов или их метилированных производных в лабораторных исследованиях, с положительной ортостатической пробой, которые получали предоперационную подготовку и были оперированы «открытым» способом. В случаях скрытого течения ОХТ интраоперационные изменения АД были клинически не значимыми.

Длительность лапароскопической операции колебалась от 45 до 170 минут, в среднем составив 118 ± 28 мин. Интра-, послеоперационных осложнений и летальных исходов не было.

Пациенты, оперированные лапароскопическим доступом, оценивали послеоперационный болевой синдром в среднем на 3,0 балла, пациенты, перенесшие «открытую» адреналэктомию - достоверно выше, в среднем на 4,8 балла ($p=0,06$). Для анальгезии в раннем послеоперационном периоде использовались синтетические опиоидные анальгетики (трамадол 100 мг) и нестероидные противовоспалительные препараты (кеторолак 60 мг), которые вводились внутримышечно. Пациентам после лапароскопических вмешательств потребовалось достоверно меньшее количество обоих препаратов: 5 ± 3 и 6 ± 1 ; 9 ± 5 и 14 ± 4 ($p=0,009$ и $p=0,006$) (таб. 4.4).

Таблица 4.4

Течение раннего послеоперационного периода в зависимости от хирургического доступа.

	«Открытый» доступ	Лапароскопический доступ	p
Болевой синдром в первые сутки	$4,8 \pm 1,2$ баллов	$3,0 \pm 0,9$ балла	0,05*
Количество инъекций трамадола на одного больного	9 ± 5	5 ± 3	0,009*
Количество инъекций НПВС на одного больного	14 ± 4	6 ± 1	0,006*

*статистически достоверно (критерий Фишера)

У одной пациентки (8,3%) после ЛАЭ в раннем послеоперационном периоде отмечена гипотензия – в течение первых суток послеоперационного

периода у неё отмечалось снижение АД, требовавшее применения адреномиметиков, глюкокортикоидов и минералкортикоидов. Ей выполнено ЭКГ, Эхо-КГ, исследовано содержание тропонина и миоглобина в сыворотке крови. На ЭКГ обнаружены признаки ишемии миокарда. При исследовании сывороточных маркеров повреждения миокарда значимых отклонений не выявлено. Изменения ЭКГ носили транзиторный характер, при Эхо-КГ зон локальной гипокинезии миокарда не выявлено. Признаков хирургических осложнений проведенного вмешательства не найдено. Состояние расценивали как проявление надпочечниковой недостаточности. На фоне проводимой терапии симпатомиметиками стабилизация артериального давления наступила через сутки после перенесенного вмешательства.

4.2. Морфологическое исследование опухолей хромаффинной ткани.

При морфологическом исследовании 43 ОХТ количество баллов по шкале PASS колебалось от 0 до 10: в 30 препаратах – от 0 до трех (доброкачественные опухоли), в 13 - от четырех до десяти (потенциально злокачественные опухоли) (таб. 4.5).

В 13 препаратах (PASS от 4 до 10 баллов) были обнаружены все морфологические признаки злокачественности с разной частотой встречаемости.

Чаще всего обнаруживали выраженный полиморфизм опухолевых клеток (53,8%) (рис.4.5, 4.6, 4.10), а также инвазию сосудов и капсулы, крупные гнезда или диффузный рост опухолевых клеток (46,2%) (рис.4.7, 4.8, 4,9). Веретенообразные клетки были найдены лишь в одном случае (7,7%), характеризовавшемся также выраженным клеточным полиморфизмом (рис. 4.10). Центральные и обширные очаги некрозов, прорастание в жировую ткань, клеточный мономорфизм, фигуры митоза более трех в 10 полях зрения диагностировали в четверти препаратах (рис. 4.11, 4.12, 4.13, 4.14), а атипичные фигуры митоза, ядерная гиперхромия и высокая клеточность – в трети (рис. 4.15, 4.6, 4.16).

Таблица 4.5

Результаты оценки по шкале PASS (при количестве баллов от 4 до 10)

Возраст больных	PASS	Критерии оценки гистологических признаков феохромоцитом											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
50	4	x						x					
38	4			x				x					
40	5			x					x		x	x	
58	4							x		x		x	
56	5				x		x						x
62	5	x	x									x	
57	5	x								x	x		x
62	5	x								x		x	x
27	6				x			x				x	x
57	7	x	x				x				x		
28	7	x							x	x	x	x	
59	9		x	x		x				x	x	x	
56	10			x	x		x		x	x	x		
Частота встречаемости признака		6	3	4	3	1	3	4	3	6	6	7	4

Критерии шкалы оценки гистологических признаков феохромоцитомы надпочечников (PASS):

1. Крупные гнезда или диффузный рост клеток – 2 балла
2. Центральные или обширные очаги некроза – 2 балла
3. Высокая клеточность – 2 балла
4. Клеточный мономорфизм – 2 балла
5. Веретенообразные клетки – 2 балла
6. Фигуры митоза (>3 на 10 полей зрения) – 2 балла
7. Атипические фигуры митоза – 2 балла
8. Проращение в жировую ткань – 2 балла
9. Инвазия сосудов – 1 балл
10. Инвазия капсулы – 1 балл
11. Выраженный клеточный полиморфизм – 1 балл
12. Ядерная гиперхромия – 1 балл

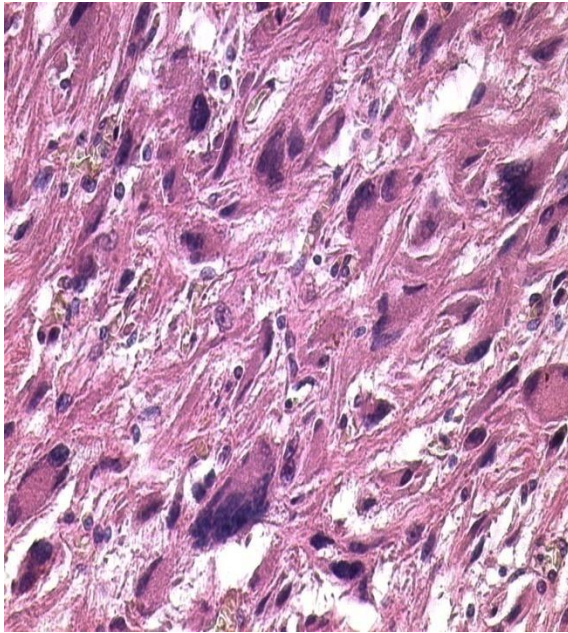


Рис. 4.5. Выраженный клеточный полиморфизм с формированием «клеток-монстров», наличие многоядерных клеток. Окраска гем. и эоз. X 400.

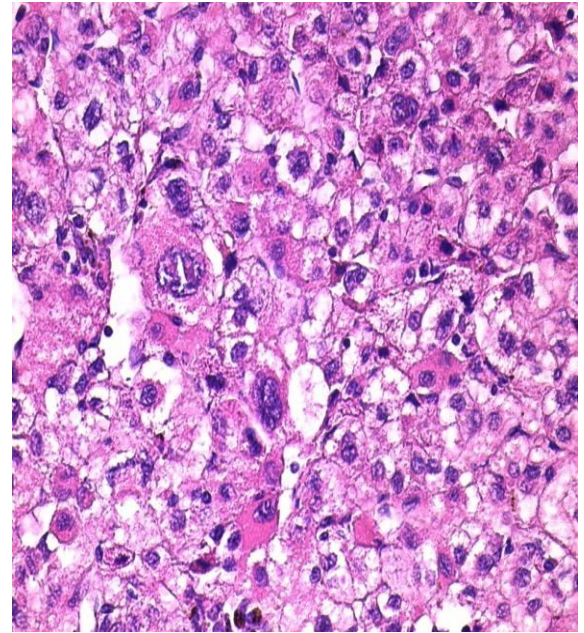


Рис.4.6. Полиморфизм опухолевых клеток, гиперхромия ядер, фокусы некрозов отдельных клеток. Окраска гем. и эоз. X 400.

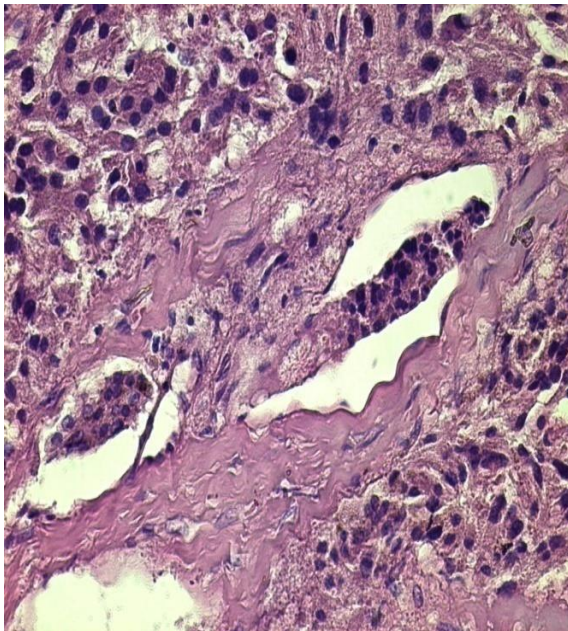


Рис.4.7. Опухолевые эмболы в сосудах. Окраска гем. и эоз. x 400.

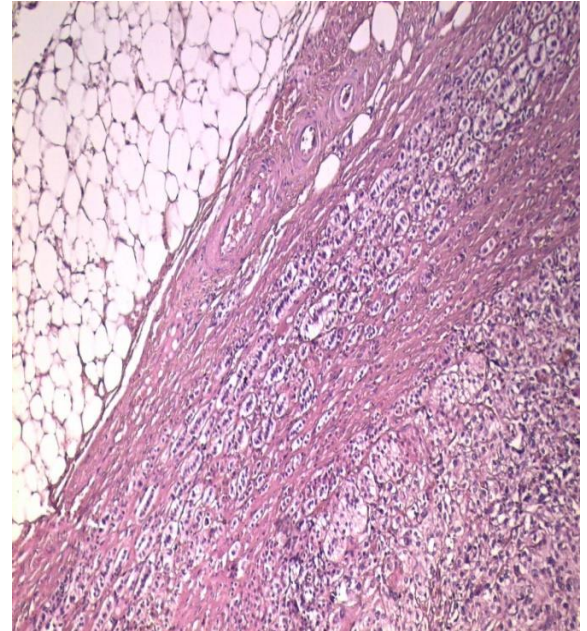


Рис.4.8. Крупные поля опухолевых клеток в капсуле. Окраска гем. и эоз. x 100.

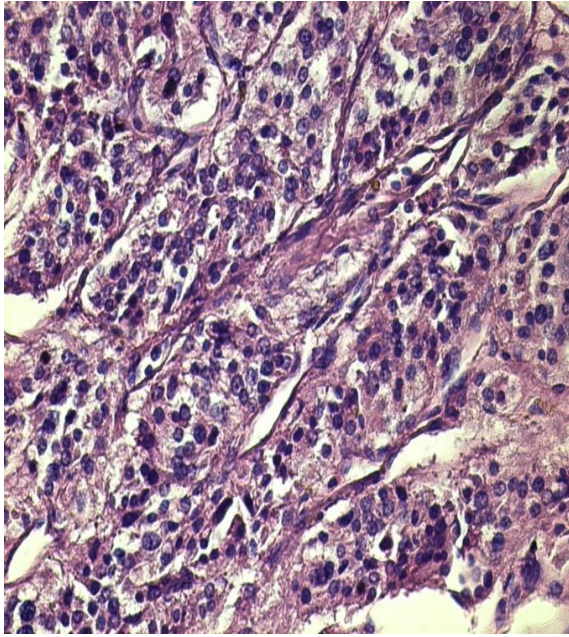


Рис.4.9. Крупные гнезда мономорфных опухолевых клеток. Окраска гем. и эоз. х 400.

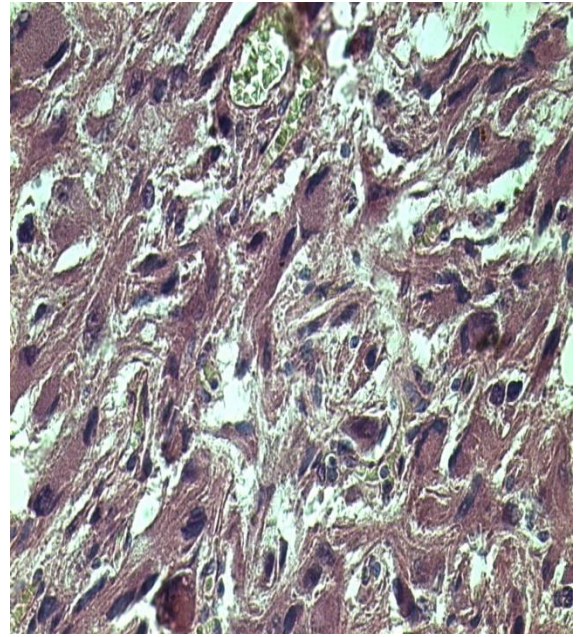


Рис.4.10. Выраженный клеточный полиморфизм, наличие веретенообразных и многоядерных клеток. Окраска гемм. и эоз. х 400

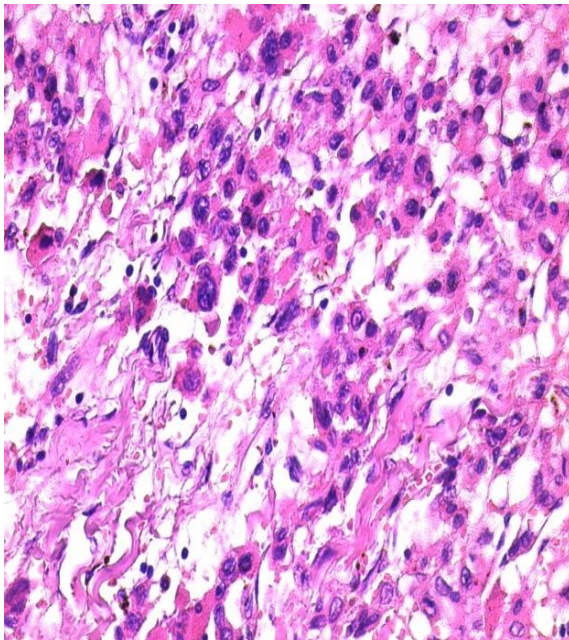


Рис.4.11. Обширные очаги некрозов опухолевых клеток. Окраска гем. и эоз. х 400.

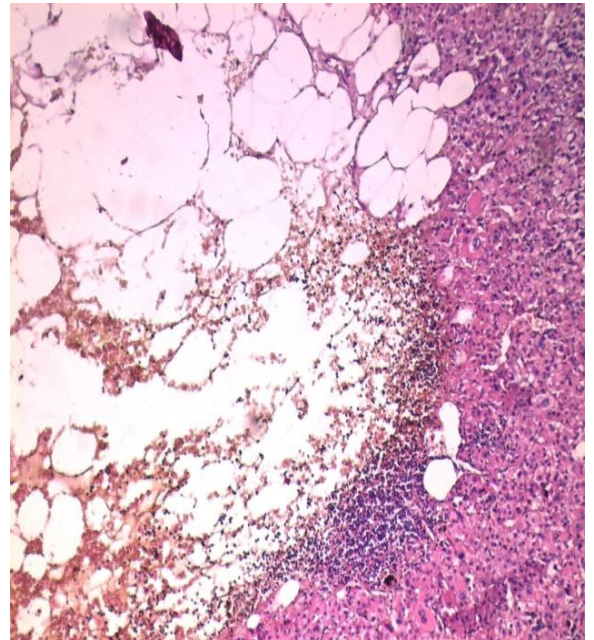


Рис. 4.12. Инвазия опухоли в жировую клетчатку с кровоизлиянием. Окраска гем. и эоз. х 100

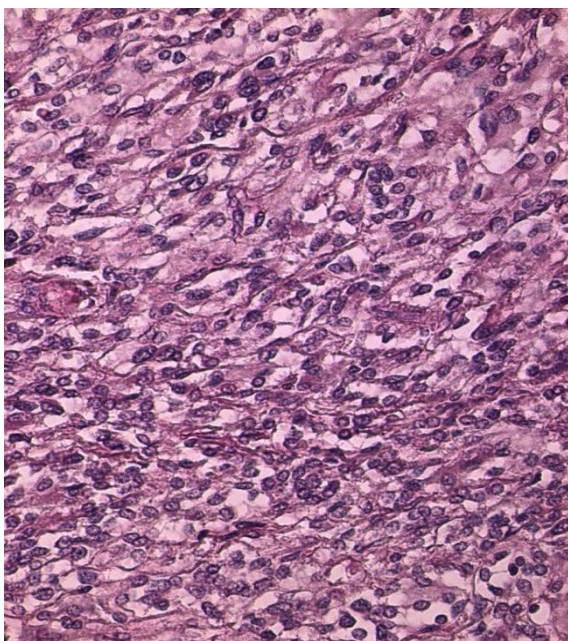


Рис.4.13. Клеточный мономорфизм.
Окраска гем. и эоз. х 400.

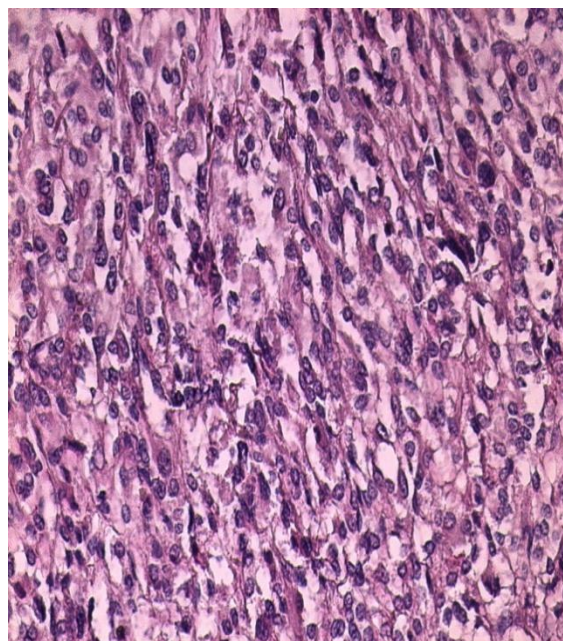


Рис. 4.14. Полиморфизм опухолевых клеток, единичные фигуры митоза (более трех в 10 полях зрения). Окраска гем. и эоз. х 400.

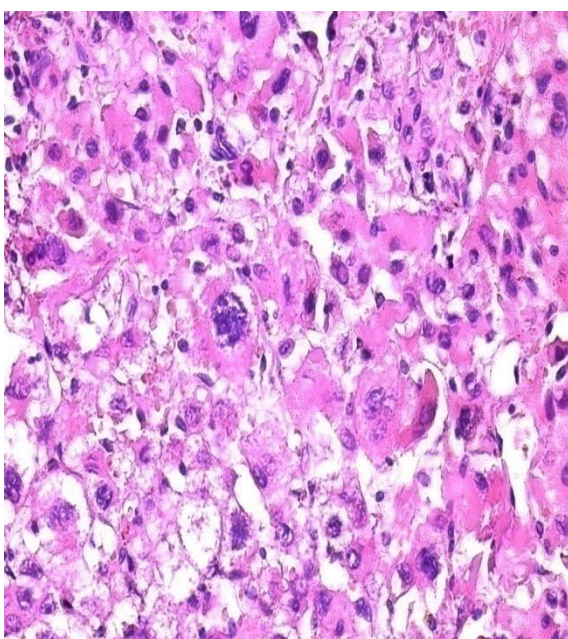


Рис. 4.15 Атипичные фигуры митоза (рассеивание хромосом, асимметричные митозы). Окраска гем. и эоз. х 400.

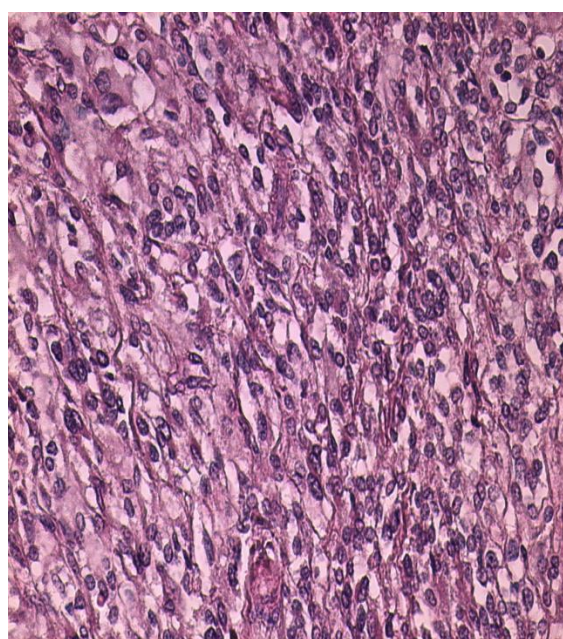


Рис.4.16.Обилие опухолевых клеток (высокая клеточность). Окраска гем. и эоз. х 400.

В остальных 30 препаратах (PASS от 0 до трех баллов) обнаружены только четыре признака малигнизации. В 30,8% диагностировали центральные и обширные очаги некрозов опухолевых клеток, в 23,1% -

инвазию капсулы надпочечника, клеточный полиморфизм и гиперхромную ядра.

4.3.Эндохирургические вмешательства при ГНОН.

В период с 2011-2018 г. выполнено 99 адреналэктомий по поводу опухолей надпочечников, нехромаффинной природы (таб.4.6), из них 72 – лапароскопические.

Таблица 4.6.

Структура патологии надпочечников

Патология надпочечников	«Открытые» адреналэктомии	Лапароскопические и «гибридные» адреналэктомии	Всего
Гормонально-неактивные аденомы	16	56	72
АКР	7	4	11
Метастазы	4	4	8
Кисты	-	6	6
Альдостеромы	-	2	2
Всего	27	72	99

В качестве «открытого» хирургического доступа использовали торакофренолюмботомию (ТФЛТ) (8), разрез Кохера (9), углообразный разрез с поворотом в соответствующую сторону (8), верхнесрединную лапаротомию (2). Семи пациентам (20,58%) дополнительно выполнены симультанные операции: резекция печени (3), нефрэктомия (3), грыжесечение (1) (таб.4.7.).

Таблица 4.7.

Симультанные операции при опухолях надпочечников.

Вид операции	«Открытая» адреналэктомия	ЛАЭ
Холецистэктомия	-	7
Резекция печени	3	-
Нефрэктомия	3	-
Грыжесечение, пластика передней брюшной стенки	1	-
Всего	7 (20,58%)	7 (8,43%)

У четырех пациентов (57,1%) первым этапом симульного хирургического вмешательства удаляли надпочечник. В трех случаях при опухолях печени и ГНОН адреналэктомию производили вторым этапом. У всех пациентов, перенесших симульные вмешательства, послеоперационный период протекал гладко. Их выполнение несколько увеличивало продолжительность операции (от 20 до 60 минут), что зависело от квалификации хирурга и сложности оперативного вмешательства. Длительность стационарного лечения после «открытых» симульных операций в среднем составила $14,0 \pm 4,7$ дней, что достоверно не отличалось от показателей больных после удаления только надпочечника ($15,5 \pm 4,5$).

После «открытых» операций послеоперационные осложнения 3 степени по Clavien-Dindo возникли в 7,4% случаев: у одного пациента (3,7%) развился экссудативный плеврит, потребовавший пункции плевральной полости. Еще у одного пациента диагностирована гематома в ложе

удаленной опухоли, которая была удалена пункцией под контролем УЗИ. Продолжительность стационарного лечения варьировала от 10 до 24 суток, в среднем составляя $15,5 \pm 4,5$ суток.

Из 72 пациентов, оперированных лапароскопическим доступом, у 58 обнаружены аденомы коры надпочечника, две из которых были гормональноактивные, у шести пациентов выявлены кисты, у четырех – адренокортикальный рак, еще у четырех - метастазы злокачественных опухолей другой локализации (таб. 4.6). Справа опухоль локализовалась у 28, слева – у 44 пациентов.

По данным компьютерной томографии размеры ОХТ колебались от 21 мм до 156 мм, в среднем составили $69,7 \pm 27,3$ мм. Размеры аденом варьировали от 15 мм до 131 мм, в среднем $45 \pm 27,1$ мм, злокачественных образований надпочечников – от 25 до 92 мм, в среднем $54,5 \pm 28,9$ мм. У 45 больного (62,5%) размеры опухоли не превышали пяти см. У 27 (37,5%) колебались от пяти см до 15 см, среди них после морфологического исследования диагностированы светлоклеточные аденомы (17), непаразитарные кисты (6), адренокортикальный рак (2), метастазы рака почки (1), молочной железы (1).

ЛАЭ выполнена в 69 случаях, гибридная адrenaлэктомия – в трех. У пациентов с опухолями более 5 см дополнительно производили удаление окружающей паранефральной клетчатки. Конверсий было четыре (5,5%), две – по поводу кровотечения из-за миграции клипсы с культи надпочечниковой вены, одна – из-за выраженного ретроперитонеального

фиброза на фоне хронической гематомы надпочечника, еще одна – из-за прорастания злокачественной опухоли надпочечника в ворота левой почки. После конверсии двум больным с кровотечением из культи надпочечниковой вены выполнено прошивание ее устья проленом 5-0.

При выполнении ЛАЭ в двух случаях (2,38%) при мобилизации левого надпочечника произошло ранение диафрагмы, потребовавшее ушивания раны диафрагмы и дренирования плевральной полости. В обоих случаях конверсия не потребовалась, осложнений в послеоперационном периоде не отмечено.

Продолжительность вмешательства варьировала от 45 до 170 минут, в среднем составляя $98 \pm 34,5$ мин. **Отмечена достоверная зависимость длительности операции от размера опухоли.** При опухолях диаметром до 5 см она составила $84 \pm 15,6$ минут, более 5 см - $116 \pm 35,3$ минут ($r=0,39$, $p=0,03$). Корреляции количества послеоперационных осложнений и диаметра опухоли не обнаружено ($r=0,09$, $p=0,70$). В трех случаях при опухолях диаметром от 10 см выполнена гибридная адреналэктомия, что ускорило процесс мобилизации, не влияя на течение послеоперационного периода и продолжительность госпитализации.

У одного пациента (1,39%) диагностировано послеоперационное осложнение - забрюшинная гематома размерами 72x50x38 мм в ложе удаленной опухоли, пролеченная консервативно. При сравнении количества послеоперационных осложнений после ЛАЭ и «открытых», оказалось, что их

после эндоскопических вмешательств значительно меньше (Хи-квадрат, $p=0,000$) (таб.4.8).

Таблица 4.8.

Ближайшие результаты хирургического лечения нехромаффинных опухолей надпочечников.

	«Открытые» адреналэктомии n=27	Лапароскопические адреналэктомии n=72	p
Размер опухоли	9,12±5,2 см	6,97±2,74 см	0,003*
Длительность оперативного вмешательства	116±35,3 мин.	98 ± 34,5 мин	0,16
Продолжительность госпитализации	15,5±4,5 суток	7,5±2,8 суток	0,01*
Количество послеоперационных осложнений	7,4% (2)	1,39% (1)*	0,000*
Количество конверсий	-	4 (5,5%)	
Количество симультаных операций	20,58% (7)	8,43% (7)	0,06

*разница статистически значима (хи-квадрат).

Семи пациентам (9,7%) симультанно выполнена лапароскопическая холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни (Таб.4.8), увеличило продолжительность оперативного вмешательства на 15-20 минут, не влияя на количество послеоперационных осложнений и продолжительность госпитализации ($p=0,009$ и $p=0,006$). Активизация пациентов после ЛАЭ происходила в более ранние сроки, причем значимых отличий в сроках активизации у пациентов с гормонально-активными, гормононеактивными и злокачественными опухолями не отмечено ($p=0,94$, $p=0,80$, $p=0,85$

соответственно). Продолжительность стационарного лечения составила в среднем $7,5 \pm 2,8$ суток (таб.4.8).

Из четырех пациентов, оперированных по поводу АКР, у троих признаков местного рецидива опухоли или метастатического поражения троакарных доступов в течение 1-3 лет не было. Одна пациентка обратилась повторно через 1 год после лапароскопической адреналэктомии по поводу АКР слева. До операции у нее была диагностирована аденома левого надпочечника. При диспансерном осмотре через 12 месяцев был выявлен рецидив в зоне удаленной опухоли без признаков отдаленного метастазирования. Она была повторно оперирована. Выполнена «открытая» адреналэктомия с удалением забрюшинной клетчатки слева, парааортальная лимфодиссекция торакофренолюмботомным доступом. В последующем было проведено 8 курсов полихимиотерапии. В настоящее время получает митотан и находится под наблюдением онколога. Через 2 года после повторного вмешательства данных за рецидив нет.

При сравнении ЛАЭ, выполненной по поводу ОХТ и опухолей надпочечников иной природы достоверных различий в продолжительности вмешательства ($p=0,32$), объеме кровопотери ($p=0,84$), количестве интраоперационных ($p=0,53$) и послеоперационных ($p=0,73$) осложнений, количестве конверсий ($p=0,54$), течении послеоперационного периода ($p=0,65$) и его продолжительности в условиях стационара ($p=0,93$) не выявлено (Таб. 4.9).

Таблица 4.9

Лапароскопические операции по поводу ОХТ и прочих
новообразований надпочечников

	ОХТ n=12	Прочие новообразования надпочечников n=72	P
Размер опухоли (мм)	42,1±14,1	69,7±27,4	0,14
Длительность операции, мин	118,4±28,3	98 ± 34,5 мин	0,32
Конверсия	1	4	0,54
Интраоперационная кровопотеря, мл	125,5±58,5	110,0±95,8	0,84
Потребность в переливании эритроцитной массы	0	1	0,85
Интраоперационные осложнения,	0	4	0,53
Продолжительность госпитализации	7,8±3,4 суток	7,6±2,2 суток	0,93
П/о осложнения	0	2	0,73
Болевой синдром, баллы	3,0 ± 1,3	3,2±0,9	0,96
Потребность в обезболивающих, дней	2,1 ± 0,9	1,6 ± 0,8	0,65
Симультанные операции	2	7	0,37
Гемодинамическая нестабильность	11	1	0,000*

*статистически достоверно (точный критерий Фишера)

4.4. Отдаленные результаты хирургического лечения ОХТ.

Большинство пациентов после хирургического лечения по поводу ОХТ и выписки из стационара находились под наблюдением в поликлинике ПККБ.

После перенесенного оперативного вмешательства в различные сроки умерло пять пациентов. Смерть троих из них наступила вследствие генерализации злокачественного процесса через 6-24 месяца после операции. У двух из трех пациентов индекс по шкале PASS составил 7 и 10 баллов, у третьего – всего два балла. В двух случаях выживаемость составила 2 года. У пациента, умершего через 24 месяца после перенесенной адреналэктомии от генерализованного метастатического поражения, потенциал злокачественности опухоли оценивался лишь в 2 балла. В одном случае смерть наступила через 6 месяцев после операции. В ходе вмешательства у этого пациента опухоль надпочечника диаметром 9 см удалена единым блоком с почкой, выполнена лимфодиссекция в забрюшинном пространстве и парааортально, удален метастаз из клетчатки малого таза.

Два пациента на момент проведения исследования через 7 и 13 лет после хирургического вмешательства умерли от причин, не связанных с перенесенным вмешательством (острый инфаркт миокарда, внебольничная пневмония). Данных о состоянии 4 пациентов получить не удалось.

Пятилетняя выживаемость среди 39 пациентов составила 87,1%, в 1-ой группе после удаления ОХТ с индексом по шкале PASS от 0 до 3 - 96,2% и во 2-ой группе после адреналэктомии по поводу ОХТ с индексом по шкале PASS от 4 до 10 - 80%. **Статистически достоверной разницы в пятилетней выживаемости в группах доброкачественных и потенциально злокачественных опухолей не выявлено** ($p=0,11$, $R=0,26$).

Эффективность хирургического лечения у пациентов с ОХТ в отдаленном послеоперационном периоде оценивали по регрессу артериальной гипертензии, отсутствию болевого синдрома в области послеоперационного рубца, а также субъективной оценке общего состояния здоровья самим больным. Результаты хирургического лечения удалось оценить в сроки от трех месяцев до 20 лет после операции у 20 пациентов. Опрос пациентов производили по телефону, при наличии жалоб пациенты приглашались для осмотра.

При диспансерном наблюдении диагностировано три рецидива ОХТ (7,69%) на стороне удаленной опухоли в течение первых двух лет после оперативного вмешательства. Клинически значимого повышения артериального давления, болевого синдрома и других специфических симптомов у этих пациентов не было. Диагноз рецидива был установлен на основании исследования гормонального фона и КТ. Во всех случаях, как при первичной операции, так и при повторной, удаленные опухоли обладали низким потенциалом злокачественности. Срок с момента первой операции в двух случаях составил два года, в одном – 10 месяцев. Рецидивы возникли у

двух пациентов после открытых операций и у одного - после лапароскопической адреналэктомии. Возникновение рецидива ОХТ не зависело от размера первичной опухоли ($p=0,75$, $R=0,05$), от возраста пациента ($p=0,06$, $R=0,33$), от степени потенциала злокачественности опухоли ($p=0,17$, $R=0,24$), от клинической формы заболевания ($p=0,82$, $R=0,03$). Причиной рецидива, по-видимому, послужило неполное удаление ткани надпочечника при первичной операции. При дальнейшем наблюдении за пациентами после повторного удаления опухолей, признаков рецидивирования не отмечено.

По результатам опроса большинство больных 14 (70,0%) субъективно оценили общее состояние своего здоровья в отдаленном периоде, как отличное и очень хорошее. Остальные шесть (30,0%) пациентов считали свое самочувствие хорошим.

В 14 случаях (70%) отмечен выраженный клинический эффект от перенесенного вмешательства. У этих пациентов сохраняется нормотензия без медикаментозной коррекции, они трудоспособны без каких-либо ограничений и чувствуют себя здоровыми. Стабилизация артериального давления происходила в первые два месяца после операции, при этом не отмечено зависимости уровня артериального давления в раннем послеоперационном периоде от уровня артериального давления в отдаленные сроки ($p=0,10$, $R=0,37$). У шести пациентов (30%) сохраняется гипертензия, требующая гипотензивной терапии, при этом отмечено статистически

достоверное снижение степени АГ с третьей до первой в пяти случаях и с третьей до второй - в одном случае ($p=0,01$, $R=0,62$). Кризового течения артериальной гипертензии не отмечалось. Количество необходимых гипотензивных препаратов после операции также было достоверно ниже ($p=0,03$, $R=0,46$), чем до хирургического вмешательства. Через год после оперативного лечения 6 пациентов продолжают принимать гипотензивные препараты, но в меньшей дозировке и в другой комбинации. Средний показатель уровня артериального давления на фоне лечения у них составил $132\pm 24/82\pm 13$ мм рт.ст. Возраст этих пациентов на момент операции статистически значимо был больше, чем у пациентов, у которых в отдаленном периоде была достигнута устойчивая нормотензия ($p=0,03$, $R=0,48$). Анализ полученных результатов позволил установить, что артериальная гипертензия сохраняется или рецидивирует у пациентов, возраст которых на момент операции превышал 45 лет.

Статистический анализ не выявил достоверной зависимости достижения стойкой нормотензии в отдаленном послеоперационном периоде и длительности анамнеза АГ до оперативного лечения ($p=0,21$, $R=0,36$), потенциальной злокачественности опухоли ($p=0,81$, $R=0,05$).

При сравнении интенсивности болевого синдрома, связанного с хирургическим доступом, установлено, что он наиболее выражен у пациентов, перенесших «открытую» адреналэктомию через торакофренолюмботомию. Кроме того, в одном случае диагностирована послеоперационная грыжа после использования «открытого» лапаротомного

доступа. После лапароскопических вмешательств боли в области послеоперационных рубцов не беспокоили, послеоперационных грыж также не обнаружено.

Таким образом, проведение предоперационной подготовки альфа-адреноблокаторами у пациентов с ОХТ позволяет достоверно снизить количество эпизодов нарушений сердечного ритма во время хирургического вмешательства и признаков ишемии миокарда по данным ЭКГ в раннем послеоперационном периоде, не избавляя от интраоперационных колебаний артериального давления, но позволяя их минимизировать. Статистически значимых различий в количестве эпизодов интраоперационной гемодинамической нестабильности, тахикардии, потребности во введении вазоактивных препаратов от вида хирургического доступа не обнаружено. Применение ЛАЭ при ОХТ не приводит к увеличению интра- и послеоперационных осложнений, в то же время в послеоперационном периоде у пациентов менее выражен болевой синдром, быстрее происходит их активизация и реабилитация. Лапароскопические вмешательства, выполненные по поводу ОХТ и опухолей надпочечников иной природы, достоверных различий в продолжительности вмешательства, объеме кровопотери, количестве интраоперационных и послеоперационных осложнений, количестве конверсий и продолжительности лечения в условиях стационара не имели. Эндоскопические методики позволяют безопасно для пациента с ОХТ выполнять некоторые симультанные операции.

Диспансерное наблюдение за пациентами ОХТ после адреналэктомии позволило диагностировать в 7,79% случаях рецидив заболевания на стороне удаленной опухоли в течение первых двух лет после оперативного вмешательства. Средняя пятилетняя выживаемость после удаления ОХТ составила 87,1%. Значимой разницы в группах доброкачественных и потенциально злокачественных опухолей не обнаружено. Генерализация процесса, приведшая к летальному исходу в течение двух лет после адреналэктомии, возникла у двух пациентов с феохромоцитомой с высоким потенциалом злокачественности и у одного – при PASS всего два балла.

По результатам опроса все больные субъективно оценили общее состояние своего здоровья в отдаленном периоде, как отличное, очень хорошее или хорошее. Стойкая нормотензия после адреналэктомии по поводу ОХТ в отдаленном периоде была достигнута в 70,0% случаев. Достоверной зависимости достижения нормальных значений АД в отдаленном послеоперационном периоде и длительности анамнеза АГ до оперативного лечения, потенциальной злокачественности опухоли не обнаружено. Предиктором сохранения или рецидивирования артериальной гипертонии в отдаленном периоде оказался возраст пациентов старше 45 лет на момент адреналэктомии.

ГЛАВА 5. Функциональное состояние эндотелия у больных с опухолями надпочечников.

У 12 пациентов с опухолью хромаффинной ткани и у 23 с ГНОН была изучена реакция микрососудистого тонуса методом кожной термометрии с локальным нагревом с помощью прибора «Микротест» до оперативного вмешательства, а также на пятые-шестые сутки и через год после него.

Среди пациентов с ОХТ преобладали женщины (9) в возрасте $52,9 \pm 8,8$ лет. До операции в пяти случаях обнаружена АГ с кризовым течением. Смешанная форма выявлена в двух случаях, в трех – персистирующая, а у двух пациентов подъемов АД не было.

Продолжительность заболевания колебалась от шести месяцев до 10 лет. У двух пациентов был диагностирован сахарный диабет 2-го типа средней степени тяжести (таб.5.1).

Таблица 5.1.

Характеристика пациентов с опухолями надпочечников

Патология надпочечников	Возраст	Пол Ж/М	АГ	ИМТ	СД	Повышение метанефринов в суточной моче
ОХТ	$52,9 \pm 8,8$	9/3	83,3 %	$27,6 \pm 4,8$	16,6%	83,3%
ГНОН	$48,2 \pm 7,2$	18/5	100 %	$28,7 \pm 5,6$	8,7%	0

У четырех пациентов выявлено ожирение 1-ой степени, у двоих - избыток веса. Индекс массы тела составил в среднем $27,6 \pm 4,8$.

При лабораторном обследовании у десяти пациентов перед операцией обнаружено повышение содержания метанефринов суточной мочи в 1,2-5,1 раз: обоих показателей в девяти случаях, лишь в одном – повышение норметанефрина в 1,9 раза при нормальных показателях метанефрина. У двух пациентов клинических и лабораторных проявлений, типичных для феохромоцитомы, до операции не было найдено, а диагноз ОХТ был установлен после гистологического исследования удаленной опухоли надпочечника.

При проведении КТ опухоли надпочечников были обнаружены в 11 случаях и в забрюшинном пространстве – в одном. Диаметр образований колебался от 27 мм до 100 мм, в среднем – $53,3 \pm 24,1$ мм (таб.5.2.).

Таблица 5.2.

Характеристика опухолей надпочечников

Патология надпочечников	Диаметр опухоли в мм	Плотность нативная в НУ	ЛАЭ
ОХТ	$53,3 \pm 24,1$	$27,4 \pm 10,8$	58,3%
ГНОН	$47,5 \pm 10,2$	$32,2 \pm 8,1$	100%

Плотность - от 17 до 43 НУ и в среднем составила $27,4 \pm 10,8$ ед. Справа опухоль обнаружена в семи случаях, слева – в пяти. Десяти пациентам с АГ проведена предоперационная подготовка альфа-1

адреноблокаторами. Два пациента со скрытым течением феохромоцитомы медикаментозного лечения до хирургического вмешательства не получали.

Все больные были оперированы. Адреналэктомия в пяти случаях выполнена «открытым» доступом, в семи произведено лапароскопическое удаление надпочечника с опухолью. Интраоперационное снижение АД до 33% от исходного после пережатия надпочечниковой вены, потребовавшее медикаментозной коррекции адреномиметиками, глюкокортикоидами и инфузией коллоидных растворов, отмечено в девяти случаях.

Наиболее выраженные колебания АД отмечены в случаях «классического» течения ОХТ ($r=0,42$, $p=0,02$), при выраженном (более 2 норм) дооперационном повышении уровня катехоламинов или их производных в лабораторных тестах ($r=0,40$, $p=0,03$), при положительной ортостатической пробе ($r=0,61$, $p=0,02$) и в случаях «открытого» доступа ($r=0,39$, $p=0,04$). Интра- и послеоперационных осложнений, летальных исходов при ЛАЭ не было.

При морфологическом исследовании удаленной опухоли надпочечника диагностирована феохромоцитома, причем у четверых - потенциально злокачественная форма: четыре и более баллов по шкале PASS. При морфологическом исследовании ОХТ забрюшинного пространства - злокачественная параганглиома.

Среди пациентов с опухолями надпочечников нехромаффинной природы и эссенциальной АГ женщин было 18 и пять - мужчин. Средний возраст составил $48,2 \pm 7,2$ лет. У всех пациентов гипертония носила

персистирующий характер, требовала постоянной медикаментозной коррекции гипотензивными препаратами. Чаще всего пациенты принимали сочетание ингибиторов АПФ и мочегонных. Тяжесть АГ соответствовала 1-2 степени. Длительность заболевания колебалась от четырех до 15 лет. У двух пациентов этой группы был диагностирован сахарный диабет 2-го типа средней степени тяжести. У двух выявлено ожирение 1-ой степени, у одного – 3-ей степени, в пяти случаях отмечен избыток веса. Индекс массы тела составил в среднем $28,7 \pm 5,6$ (таб.5.1).

У всех пациентов этой группы в предоперационном периоде был исследован уровень кортизола, альдостерона и ренина сыворотки крови, метанефринов и норметанефринов суточной мочи. Отклонений от нормальных показателей не выявлено (таб.5.1).

Диаметр опухоли по данным КТ варьировал от 39 до 69 мм, в среднем составил $47,5 \pm 10,2$ мм, плотность – 20 - 44 НУ, в среднем $32,2 \pm 8,0$ НУ (таб.5.2).

Всем 23 пациентам выполнена ЛАЭ: слева - 13, справа – 10. Интраоперационных колебаний артериального давления, потребовавших медикаментозной коррекции, не было. Послеоперационных осложнений не отмечено. Летальных случаев не было.

При морфологическом исследовании удаленной опухоли надпочечника в 21 случае диагностирована светлоклеточная адренокортикальная аденома, в 2 случаях – адренокортикальный рак.

У всех пациентов с феохромоцитомами и нехромоаффинными опухолями до операции диагностирована ЭД (таб.5.3).

В обеих группах индексы тепловой вазодилатации во всех диапазонах были ниже, чем у практически здоровых лиц, причем разница была значима во всех случаях, кроме эндотелиального диапазона у больных с ОХТ (табл.5.3.). У больных с ГНОН в сочетании с эссенциальной АГ индексы тепловой вазодилатации в эндотелиальном и мышечном диапазонах были несколько ниже, а в нейрогенном чуть выше, чем у больных с феохромоцитомами, однако разница не была статистически достоверной.

Таблица 5.3.

Индексы тепловой вазодилатации у больных опухолями надпочечников до оперативного лечения.

Вид группы	Индексы тепловой вазодилатации во всех диапазонах		
	Ке	Км	Кп
Здоровые n =27	4,02±2,15	4,16±2,47	4,39±2,47
1 группа n=12 (феохромоцитомы)	2,87±1,7 медиана 2,64	1,74±1,13 медиана 1,61	1,76±1,24 медиана 1,88
2 группа n=23 (ГНОН)	2,56±1,72 медиана 2,26	1,38±1,17 медиана 0,96	1,99±1,44 медиана 2,00
Достоверность	p ₁ = 0,24 p ₂ = 0,05* p ₃ =0,76	p ₁ = 0,006* p ₂ = 0,0002* p ₃ =0,44	p ₁ = 0,006* p ₂ = 0,003* p ₃ =0,81

Критерий Манн-Уитни.

p₁ – достоверность между 1 группой и здоровыми лицами

p₂ – достоверность между 2 группой и здоровыми лицами

p₃ – достоверность между 1 и 2 группой

*различия достоверны

Среди всех пациентов с опухолями надпочечников значимого влияния избыточной массы тела на величину изменения амплитуды колебания кожной температуры при локальном нагреве не обнаружено ($p=0,10$). Установлено статистически достоверное снижение индекса тепловой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне ($p=0,007$, $r=0,37$) у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

При корреляционном анализе было обнаружено, что у больных с феохромоцитомами изменения индексов тепловой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне частот до оперативного лечения не зависели от возраста ($p=0,52$) и пола пациентов ($p=0,16$), размеров опухоли ($p=0,26$), а также не были связаны с повышением уровня метанефрина и норметанефрина в суточной моче ($p=0,36$), наличием исходной гиповолемии ($p=0,19$). Обращала на себя внимание сильная отрицательная связь между величиной индекса тепловой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне и плотностью феохромоцитомы. Чем выше была ее плотность по данным КТ, тем ниже был индекс Ке и тяжелее ЭД ($r=-0,9$, $p=0,04$).

В раннем послеоперационном периоде у больных с ОХТ отмечено улучшение функции эндотелия, о чем свидетельствует значимое повышение показателей индексов тепловой вазодилатации во всех диапазонах: эндотелиальном ($p=0,05$), миогенном ($p=0,02$) и нейрогенном ($p=0,01$) (таб. 5.4.).

У 11 пациентов из 12 установлено увеличение этих показателей, в восьми случаях – более чем в два раза по сравнению с дооперационным

уровнем. Средние цифры индекса тепловой вазодилатации в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах даже превысили таковые показатели у здоровых, а в мышечном - их достигли.

Таблица 5.4.

Индексы тепловой вазодилатации у больных с опухолями хромаффинной ткани до и после оперативного лечения.

Вид группы	Индексы тепловой вазодилатации во всех диапазонах		
	Ке	Км	Кн
Здоровые n=27	4,02±2,15	4,16±2,47	4,39±2,47
1 группа n=12 (феохромоцитомы до операции)	2,87±1,70	1,74±1,13	1,76±1,24
2 группа n=12 (феохромоцитомы на 5-е сутки после операции)	5,03±3,48	4,47±3,69	6,23±3,21
3 группа n=9 (феохромоцитомы через год после операции)	3,71±1,59	2,82±0,81	3,22±0,81
Достоверность	p ₁ =0,45 p₂=0,05* p ₃ =0,5	p ₁ =0,96 p₂=0,02* p ₃ =0,34	p ₁ =0,41 p₃=0,01* p ₃ =0,08

Критерий Манн-Уитни и Вилкоксона.

p₁ – достоверность между 1 группой и здоровыми лицами

p₂ – достоверность между 1 и 2 группой

p₃ – достоверность между 1 и 3 группой

*различия достоверны

Установлена сильная корреляция индекса тепловой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне в раннем послеоперационном периоде от наличия сахарного диабета 2-го типа (r=0,82, p=0,007). При нарушении углеводного обмена восстановление функции эндотелия происходило достоверно хуже.

Обнаружена также сильная положительная взаимосвязь между проведением предоперационной подготовки альфа-1 адреноблокаторами, нормализацией артериального давления в послеоперационном периоде и величиной индекса тепловой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне после операции ($r=0,74$; $p=0,04$), ($r=0,75$; $p=0,03$). После проведения предоперационной подготовки и нормализации АД в раннем послеоперационном периоде ЭД значимо корригировалась.

Через год после оперативного вмешательства все индексы тепловой вазодилатации у больных, оперированных по поводу феохромоцитом, имели тенденцию к снижению по сравнению с ранним послеоперационным периодом, но оставались недостоверно выше дооперационных показателей.

Таблица 5.5.

Индексы тепловой вазодилатации у больных с гормонально-неактивными опухолями надпочечников и эссенциальной гипертонией до и после оперативного лечения.

Вид группы	Индексы тепловой вазодилатации во всех диапазонах		
	Ке	Км	Кп
Здоровые n=27	4,02±2,15	4,16±2,47	4,39±2,47
2 группа n=23 до операции (ГНОН)	2,56±1,72 медиана 2,26	1,38±1,17 медиана 0,96	1,99±1,44 медиана 2,00
2 группа n=23 после операции (ГНОН)	2,38±2,51 Медиана 2,14	1,34±1,65 Медиана 1,01	2,61±3,79 Медиана 2,44

У пациентов с гормонально-неактивными опухолями надпочечников после адреналэктомии улучшения функции эндотелия микрососудистого русла не обнаружено (таб.5.5).

Таким образом, у пациентов с феохромоцитомами, гормонально-неактивными опухолями надпочечников и эссенциальной артериальной гипертензией имеются признаки нарушения функции эндотелия микрососудистого русла, которые после адреналэктомии по поводу опухолей хромаффинной ткани, достоверно улучшаются как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Предоперационная подготовка альфа-1 адреноблокаторами значимо корригирует эндотелиальную дисфункцию у больных с ОХТ.

У пациентов с ГНОН после операции улучшения функции эндотелия не обнаружено. Сахарный диабет достоверно снижает прирост амплитуды колебаний кожной температуры при локальном нагревании.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ нашего материала подтвердил, что основным клиническим проявлением ОХТ было повышение АД, которое мы диагностировали в 69%-77% случаев. Исследователи отмечают, что частота встречаемости АГ у пациентов с феохромоцитомой колеблется от 30% до 91,8%, причем у большинства диагностируется постоянная и пароксизмальная форма повышения АД [10, 26, 51, 60, 62, 111]. Мы также чаще, в 31-47% случаев, диагностировали кризовое течение АГ. На основании анализа клинических данных, мы обнаружили некоторые различия в клинической картине, длительности АГ, сроках постановки правильного диагноза у пациентов с разным потенциалом злокачественности феохромоцитом. При доброкачественных ОХТ клинические проявления были разнообразнее. Наши пациенты отмечали сердцебиение, потливость, немотивированный страх, тремор, общую слабость, одышку, боли в пояснице, снижение массы тела. При потенциально злокачественных ОХТ, кроме повышенного АД, беспокоили головные и за грудиные боли. Несмотря на то, что клинических симптомов при доброкачественных ОХТ было больше, при статистическом анализе разница была не значимой.

Скрытое течение заболевания без подъемов АД обнаружено в 23-31%. При этом ОХТ была случайной находкой на УЗИ или КТ и была верифицирована после морфологического исследования удаленной опухоли, что совпадает с данными литературы [6, 20, 26, 51]. Бельцевич Д.Г. и соавт. (2009 г.) отметили увеличение удельного веса немых феохромоцитом с 10%

до 40-45% за счет доступности топических методов диагностики патологии надпочечников в настоящее время [6]. По нашим данным для потенциально злокачественных опухолей характерно скрытое течение заболевания и персистирующая форма АГ.

Время с момента появления первых симптомов до постановки диагноза было достоверно больше при доброкачественных ОХТ. В среднем оно составило $3,54 \pm 3,42$ года при доброкачественных образованиях и $1,87 \pm 1,31$ года при потенциально злокачественных опухолях. Несмотря на успехи лабораторной и топической диагностики ОХТ, многие авторы отмечают, что в среднем время от появления клинических симптомов до постановки правильного диагноза составляет более трех лет [18, 19, 46, 143].

По данным литературы, наиболее информативным методом диагностики ОХТ в настоящее время служит определение свободных метанефринов в сыворотке крови и конъюгированных - в суточной моче [7, 47, 101, 114, 138]. Большой диагностической ценностью обладает определение уровня метанефринов в сыворотке крови. Мы также убедились, что чувствительность фракционированных метанефринов в суточной моче была выше по сравнению с исследованием содержания катехоламинов в моче (81,2% и 64,7% соответственно), а специфичность - практически одинаковой (65,7% и 63%). На основании изучения уровня фракционированных метанефринов в суточной моче и их сопоставления с результатами морфологического исследования удаленной опухоли мы установили, что их содержание значительно снижалось при повышении потенциала

злокачественности феохромоцитомы по шкале PASS 4 балла и более при практически одинаковой чувствительности (81,8% и 80% соответственно). Carr J.C. и соавт. (2013 г.) отметили снижение чувствительности определения метилированных производных катехоламинов в суточной моче до 50% в случаях злокачественных феохромоцитом [86].

Изучая ложноположительные тесты метанефринов в суточной моче у 34,3% больных с ГНОН, мы установили, что уровень их повышения в среднем составил 1,55 нормативного показателя. Невысокие показатели теста на фракционированные метанефрины, так называемая «серая зона», также встречаются и при ОХТ, по данным литературы, в 25% [7], нашим результатам – в 30,77%. При ОХТ нами выявлено более выраженное повышение уровня метилированных производных катехоламинов суточной мочи в сравнении с прочими опухолевыми поражениями надпочечников, но достоверность дооперационного диагноза ОХТ достигает 100% лишь при повышении содержания метанефрина и норметанефрина в суточной моче в 4,6 и более раза.

На основании корреляционного анализа мы обнаружили клинические и лабораторные предикторы потенциально злокачественных опухолей хромаффинной ткани. К ним отнесли повышение метанефринов в суточной моче менее, чем в 2 раза, длительность АГ менее одного года, постепенное усиление болей в поясничной области, возраст пациента старше 50 лет, персистирующую АГ и скрытую форму заболевания.

По данным КТ размеры ОХТ колебались от 21 мм до 156 мм. При доброкачественных образованиях их средние размеры составили $54,9 \pm 27,1$ мм, а при потенциально злокачественных феохромоцитомах - $66 \pm 22,9$ мм, что совпадает с данными литературы [19, 46, 55, 79, 158]. Среди образований до 3 см в двух случаях мы обнаружили высокий потенциал малигнизации по результатам морфологического исследования, от трех до пяти см – в трех, от пяти до семи – в двух, от семи до 10 см – в шести. Вероятно, размер опухоли надпочечника менее 30 мм не может быть основанием для отрицания потенциала злокачественности.

По данным КТ феохромоцитомы имели округлую или овальную формы, четкие ровные контуры и однородную в 30% или гетерогенную в 70% структуру. Нативная плотность ОХТ варьировала от 15 до 55 НУ, в среднем составляя $31,5 \pm 10,45$ НУ, что совпадает с данными других авторов [20, 39, 51, 62, 72]. Разницы плотности доброкачественных и потенциально злокачественных опухолей нами не обнаружено. Самая маленькая ОХТ диаметром 21 мм имела самую высокую нативную плотность 55 НУ. Мы согласны, что при нативная плотность опухоли надпочечника менее 10 НУ, практически исключает диагноз феохромоцитомы [7, 44, 104].

При введении контраста его накопление было гетерогенным во всех ОХТ с повышением плотности в среднем на 27 НУ. В среднем плотность ОХТ в артериальную фазу составила $58,38 \pm 13,48$ НУ, колебалась от 39 до 80 НУ. Полученные нами результаты в целом совпадают с данными других авторов, которые также отмечают накопление контрастного вещества

феохромоцитомами до 50-60 HU при болюсном контрастировании [4, 39, 51, 61, 62, 72, 82]. В работе Майстренко Н.А. и соавт. (2017 г.) отмечено, что нативная плотность опухоли $38,78 \pm 3,46$ HU и ее повышение до $50,62 \pm 2,50$ HU при введении контрастного вещества свидетельствуют о 100% специфичности в выявлении хромаффинном [42].

По данным литературы от 0,5% до 40% феохромоцитом обладают высоким потенциалом злокачественности [76, 152, 165]. Имеются попытки проведения параллели между размером ОХТ надпочечников, их потенциальной злокачественностью и гормональной активностью [31, 74]. Считается, что гетерогенные образования по данным КТ диаметром более 3 см, активно накапливающие контраст, весьма подозрительны на злокачественные опухоли [31]. В то же время злокачественные опухоли бывают и меньшего размера (от двух до трех см), а результаты их хирургического лечения бывают удовлетворительными только при 1-2 стадии заболевания [41]. При анализе результатов КТ с болюсным усилением оказалось, что у пациентов с доброкачественными феохромоцитомами и с потенциально агрессивным течением, величина опухоли и ее плотностные характеристики не имели статистически значимых различий. До операции определить потенциал злокачественности ОХТ по результатам КТ можно только при обнаружении отдаленных метастазов в печень или легкие [70, 76, 164].

Выявление ОХТ служит показанием к хирургическому лечению – адреналэктомии. Возможность развития выраженных колебаний АД во время

хирургического вмешательства, вплоть до развития синдрома «неуправляемой гипотонии» и летального исхода, убеждает в необходимости предоперационной подготовки альфа-1-адреноблокаторами [13, 44, 67, 149]. С 2011 года мы всем пациентам с дооперационным диагнозом феохромоцитомы проводили обязательную предоперационную подготовку альфа-1 адреноблокаторами до достижения стойкой нормотензии в течение не менее двух недель. Нами обнаружено достоверно меньшее количество возникающих эпизодов нарушения сердечного ритма во время хирургического вмешательства и признаков ишемии миокарда по данным ЭКГ в раннем послеоперационном периоде после проведения предоперационной подготовки. Предоперационная подготовка не позволила полностью избежать интраоперационных колебаний АД, что отмечают и другие авторы [62, 134, 185]. В то же время, у 15 (88,23%) из 17 пациентов, получавших альфа-1 адреноблокаторы перед адреналэктомией в течение 16 дней и более в дозировке доксazosина 4 мг и более, колебаний давления АД были минимальными и не превышали 33% от исходного, а тахикардия - более 110 в 1 минуту. Также им не потребовалось введение вазопрессоров дольше 10 минут.

Для удаления надпочечников используют как «открытые» вмешательства, так и мини-инвазивные [2, 14, 29]. Обычно хирургический доступ для «открытой операции» выбирают с учетом размеров образования надпочечника, признаков злокачественности, гормональной активности и наличия сопутствующей хирургической патологии. Широко используют

торакофренолюмботомию, угловую и верхнесрединную лапаротомию, люмботомию [13, 29, 62, 112, 182]. Для снижения риска развития интраоперационных выраженных колебаний АД и тахикардии при ОХТ первым этапом до мобилизации надпочечника многие рекомендуют перевязать надпочечниковую вену [124, 145, 185], что мы также выполняли.

Новым этапом в развитии хирургии ОХТ явилось внедрение мини-инвазивных методов адреналэктомии, что позволяет снизить травматичность хирургического вмешательства. Некоторые хирурги с успехом используют малые доступы для удаления феохромоцитом [62, 67], но большинство используют эндохирургическую адреналэктомию [29, 126, 143, 144, 169]. Наш опыт выполнения ЛАЭ при ОХТ невелик, но показал, что их применение не приводит к увеличению интра- и послеоперационных осложнений, в то же время в послеоперационном периоде у пациентов менее выражен болевой синдром, быстрее происходит их активизация и реабилитация. Наложение пневмоперитонеума не оказывало значимого отрицательного влияния на стабильность гемодинамики, а аккуратная мобилизация надпочечника даже до клипирования надпочечниковой вены позволяла предотвратить значительные интраоперационные колебания АД, что согласуется с данными литературы [36, 64, 67, 134, 160].

При сравнении течения интраоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу ОХТ лапароскопическим или «открытым» доступом, значимых различий в амплитуде колебаний интраоперационного АД, возникновении сердечных аритмий от вида хирургического доступа не

обнаружено. Мы установили, что интраоперационные колебания АД были наиболее выраженными у пациентов с «кризовыми» формами течения феохромоцитомы, при значимом дооперационном повышении уровня катехоламинов или их производных в лабораторных тестах, при положительной ортостатической пробе и в случае «открытых» операционных доступов. При скрытых формах течения ОХТ интраоперационные колебания АД были клинически не значимыми.

При сравнении ЛАЭ, выполненных по поводу ОХТ и ГНОН, достоверных различий в продолжительности вмешательства, объеме кровопотери, количестве интраоперационных и послеоперационных осложнений, количестве конверсий, продолжительности лечения в условиях стационара не выявлено

Некоторые хирурги не рекомендуют выполнять эндохирургические вмешательства при опухолях надпочечников диаметром более 6 см и подозрении на злокачественную их природу [61, 76, 100, 126]. В нашем материале средний размер удаленной лапароскопическим способом опухоли составил $6,97 \pm 2,74$ см и колебался от 21 мм до 156 мм. Мы обнаружили достоверное увеличение продолжительности ЛАЭ от размера опухоли, но величина удаляемого новообразования не оказывала отрицательного влияния на количество послеоперационных осложнений. Трижды при опухолях диаметром 10 см мы прибегали к гибридной методике адреналэктомии, что ускорило процесс мобилизации, не влияя отрицательно на течение послеоперационного периода и продолжительность

госпитализации. У четырех пациентов ЛАЭ была произведена по поводу АКР, диагноз которого был установлен после гистологического исследования удаленной опухоли. Еще четверем ЛАЭ предпринята по поводу метастазов других опухолей. Диспансерное наблюдение за этими больными после операции показало отсутствие карциноматоза и троакарных метастазов в течение 1-3 лет после операции. В одном случае через год возник рецидив опухоли. Удовлетворительные результаты лапароскопических операций в лечении злокачественных опухолей надпочечников показаны в ряде работ [16, 41, 115, 140, 146].

Эндоскопические методики так же позволяют безопасно для пациента выполнять некоторые симультанные операции, например, холецистэктомию [1, 22, 35, 63]. Мы выполнили симультанные операции у 20,6% пациентов при «открытых» адреналэктомиях, в 8,4% - при лапароскопических у пациентов с различными опухолями надпочечников. У пациентов с феохромоцитомами сочетали ЛАЭ с лапароскопической холецистэктомией в 16,7%. В большинстве случаев (57%) при ГНОН и во всех – при ОХТ операцию начинали с адреналэктомии. Некоторое увеличение продолжительности операции не оказало отрицательного влияния на течение послеоперационного периода и продолжительность стационарного лечения. По данным литературы, частота выполнения сочетанных операций варьирует от 5,8-22% [16, 18]. В работе В.Г. Аристархова и соавт. (2007) также отмечено, что СО при адреналэктомии не ухудшают непосредственные и отдаленные результаты [1].

Послеоперационные хирургические осложнения после «открытых» адреналэктомий возникли в 6,4%, после лапароскопических их не было. Ранний послеоперационный период у большинства (92,7%) пациентов протекал нормально. В нашем исследовании клиника надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде диагностирована у трех больных: после ЛАЭ у одного и после «открытых» операций – у двух. Этим пациентам потребовалось введение адреномиметиков, глюкокортикоидов и минералкортикоидов в течение первых суток после операции. Bai S. и соавт. связывают развитие кардиоваскулярных осложнений в раннем послеоперационном периоде после адреналэктомий по поводу ОХТ с низким индексом массы тела, большим размером опухоли, наличием исходной сердечной патологии, отказом от предоперационного введения кристаллоидов/коллоидов и выраженными интраоперационными гемодинамическими нарушениями [83, 84].

При исследовании ЭД методом кожной термометрии с локальным нагревом с помощью прибора «Микротест» у всех пациентов с феохромоцитомами и ГНОН на фоне эссенциальной гипертонической болезни до операции мы обнаружили нарушения механизмов регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла. Значение нарушения функции эндотелия в развитии АГ подтверждено определением лабораторных маркеров регуляции системы микроциркуляции во многих работах [151, 162, 175, 181]. Ее обнаружение расценивается как доклиническая стадия атеросклероза. При изучении биохимических маркеров ЭД (фактора

Виллебранта, Е-селектина, тканевого плазминогенного активатора) у пациентов с феохромоцитомой и эссенциальной гипертонией были найдены признаки ЭД. Оказалось, что ее степень не зависит от этиологии АГ [151]. Установлено, что при сахарном диабете ЭД развивается еще на доклинической стадии заболевания [162].

При изучении ЭД методом плетизмографии и определением уровня оксида азота также было установлено нарушение функции эндотелия у больных эссенциальной гипертонией и феохромоцитомами, при этом доказано, что изменения не зависят от этиологии АГ [175, 181]. В работе V. Vasilev и соавт. (2013) при определении в крови эндогенного ингибитора синтеза оксида азота – асимметричного диметиларгинина и растворимой формы сосудистой молекулы адгезии первого типа, также обнаружены признаки ЭД у пациентов с феохромоцитомами [175]. У пациентов с ГНОН при проведении флоуметрии общих сонных артерий установлено нарушение эндотелий зависимой вазодилатации [181].

С помощью термометрии с локальным нагревом после адреналэктомии по поводу феохромоцитомы установлено значимое улучшение функции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. Полученные данные свидетельствует о возможности восстановления функционирования механизмов, регулирующих вазодилатацию, особенно ее эндотелиального компонента. В исследовании Petrak O. и соавт (2006) биохимические маркеры ЭД после адреналэктомии по поводу феохромоцитомы также достоверно улучшились [151].

Мы обнаружили, что предоперационная подготовка альфа-1 адреноблокаторами достоверно положительно влияет на нормализацию АД и величины индекса тепловой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне в раннем послеоперационном периоде. У пациентов с ГНОН после операции улучшения функции эндотелия не отмечено.

Через год после оперативного вмешательства все индексы тепловой вазодилатации у больных, оперированных по поводу феохромоцитом, несколько снизились по сравнению с ранним послеоперационным периодом, эта разница была недостоверной, но оставались значимо выше по сравнению с дооперационным уровнем.

Пятилетняя выживаемость после адреналэктомии по поводу ОХТ составила 87,1%, что соответствует данным литературы [8, 9, 11]. При диспансерном наблюдении в течение первых двух лет после адреналэктомии диагностировано три рецидива ОХТ (7,69%). Johnston P. и соавт. (2015) сообщил, что рецидивы феохромоцитом и абдоминальных параганглиом колеблются от 6% до 23%, а по результатам их исследования составляют 6% [127, 173, 174].

Отдаленные результаты хирургического лечения ОХТ следует признать благоприятными. По результатам опроса все респонденты оценили общее состояние своего здоровья в отдаленном периоде, как отличное, очень хорошее или хорошее. После хирургического лечения в 70% зафиксирована нормализация АД без коррекции гипотензивными препаратами, в 30% – снижена дозировка препаратов. Результат лечения этих

больных зависел от возраста пациентов перед адреналэктомией. Для пациентов, возраст которых на момент оперативного вмешательства превышал 45 лет, было характерно сохранение или рецидивирование артериальной гипертензии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доступность методов неинвазивной диагностики привело к увеличению частоты диагностики патологических образований надпочечников, в том числе и «скрытых» феохромоцитом. Внедрение в широкую практику мини-инвазивных методов удаления надпочечников делает актуальным оценку эффективности и безопасности эндохирургических вмешательств при ОХТ, злокачественных образованиях и опухолях больших размеров.

Результаты анализа нашего материала указывают на наличие недостоверных различий в клинических проявлениях и достоверных - в длительности АГ, времени, прошедшего с появления первых симптомов до постановки диагноза, степени повышения метанефринов в суточной моче при ОХТ в зависимости от их потенциала злокачественности опухоли.

По нашим данным, размер и плотность опухоли по результатам КТ с болюсным усилением не позволяет достоверно диагностировать ОХТ с высоким потенциалом злокачественности.

Применение ЛАЭ показало положительные результаты в лечении феохромоцитом, даже при их больших размерах. Эндохирургические вмешательства не приводили к увеличению интра- и послеоперационных осложнений, в то же время в раннем послеоперационном периоде у пациентов менее выражен болевой синдром, быстрее происходила их активизация и реабилитация. Использование гибридных технологий

облегчает процесс выделения опухоли больших размеров без отрицательного влияния на течение раннего послеоперационного периода. Эндоскопические методики позволяют безопасно для пациента выполнять некоторые симультанные операции. Они незначительно удлиняют операцию и не увеличивают количество послеоперационных осложнений и длительность госпитализации.

Предоперационная подготовка альфа-1 адреноблокаторами до достижения стойкой нормотензии в течение не менее двух недель значительно снизила количество эпизодов нарушения сердечного ритма во время хирургического вмешательства и признаков ишемии миокарда по данным ЭКГ в раннем послеоперационном периоде, не избавляя полностью от интраоперационных колебаний артериального давления, но минимизируя их.

Наши данные позволяют считать отдаленные результаты хирургического лечения ОХТ хорошими. Нормализация уровня АД отмечена у 85% пациентов в раннем послеоперационном периоде и – у 70% - в отдаленном. Все респонденты считают свое здоровье отличным и хорошим. Стойкое снижение АД через год и более после адреналэктомии по поводу ОХТ зависело от возраста больного до операции. Для пациентов, возраст которых на момент оперативного вмешательства превышал 45 лет, характерно сохранение или рецидивирование АД.

На основании нашего исследования обнаружены признаки нарушения функции эндотелия микрососудистого русла как у пациентов с феохромоцитомами, так и с ГНОН на фоне эссенциальной АД, которые после

адреналэктомии по поводу ОХТ, достоверно улучшаются как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Предоперационная подготовка альфа-1 адреноблокаторами, адреналэктомия при феохромоцитомах достоверно улучшают реакцию эндотелия микрососудистого русла в ответ на внешние тепловые раздражители. У пациентов с ГНОН и АГ после операции улучшения функции эндотелия не наступает.

ВЫВОДЫ.

1. Клинические проявления у пациентов с опухолями хромаффинной ткани зависят от потенциала злокачественности образования. Для доброкачественных феохромоцитом характерна разнообразная клиническая картина, длительность АГ и срок, прошедший с появления первых симптомов до постановки диагноза ОХТ, более 3,5 года.
2. Уровень повышения метанефринов в суточной моче у пациентов с потенциально злокачественными ОХТ достоверно ниже, чем при доброкачественных вариантах и не превышает две нормы. Размеры феохромоцитом, их нативная плотность и способность накапливать контрастное вещество не зависят от морфологических характеристик феохромоцитом.
3. Предоперационная подготовка альфа-1 адреноблокаторами достоверно снижает количество возникающих эпизодов нарушения сердечного ритма во время хирургического вмешательства и признаков ишемии миокарда по данным ЭКГ в раннем послеоперационном периоде, не избавляя полностью от интраоперационных колебаний АД, но минимизируя их.
4. Достоверных различий течения интраоперационного и раннего послеоперационного периодов при ОХТ, доброкачественных и злокачественных гормонально-неактивных образованиях надпочечников различного диаметра у пациентов, оперированных

«открытым» доступом и с использованием эндовидеохирургических технологий не обнаружено. Лапароскопическая адреналэктомия имеет ряд преимуществ: меньшее количество послеоперационных осложнений, менее выраженный болевой синдром, короткую продолжительность стационарного лечения.

5. Симультанные операции при опухолях надпочечников, выполненные из лапароскопического доступа, незначительно удлиняют операцию и не увеличивают количество послеоперационных осложнений и длительность госпитализации.
6. У пациентов с феохромоцитомами, ГНОН на фоне эссенциальной артериальной гипертензией имеются признаки эндотелиальной дисфункции, которые после адреналэктомии по поводу ОХТ, достоверно улучшаются в раннем послеоперационном периоде и сохраняют эту тенденцию через год после операции.
7. Пятилетняя выживаемость после удаления ОХТ составила при доброкачественных - 96,2%, а потенциально злокачественных - 80%. Нормализация уровня АД в отдаленном периоде произошла в 70%. Предиктором сохранения или рецидивирования АГ служит возраст пациентов перед адреналэктомией 45 и более лет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

АГ в сочетании с головной болью, ощущением внутренней дрожи, сердцебиением, потливостью, головокружением, тремором, болью в пояснице служит основанием для ультразвукового исследования структуры надпочечников, а при обнаружении образования в надпочечниках необходимо изучение их гормональной функции.

Ложноположительные тесты метилированных производных катехоламинов в суточной моче встречаются у 40% пациентов с гормонально-неактивными опухолями надпочечников, а превышение их содержания в среднем составляет 1,55 нормативного показателя. Невысокие показатели теста на фракционированные метанефрины, так называемая «серая зона», встречаются в 30% и при ОХТ. Достоверность дооперационного диагноза ОХТ достигает 100% при повышении содержания метанефрина и норметанефрина в суточной моче в 4,6 и более раза.

Предложены дооперационные предикторы потенциально злокачественных ОХТ - повышение метанефринов в суточной моче менее, чем в 2 раза, длительность артериальной гипертензии менее одного года, постепенное усиление болей в поясничной области, возраст пациента старше 50 лет, персистирующая АГ и скрытая форма заболевания.

Для исключения «немой» или «скрытой» феохромоцитомы показано проведение компьютерной томографии забрюшинного пространства с болюсным усилением. Для ОХТ характерна нативная плотность образования

31,5±10,45 НУ с увеличением после введения контрастного вещества до 58,38±13,48 НУ. Размеры, нативная плотность и плотность после усиления значимо не зависят от потенциала злокачественности феохромоцитом.

Всем пациентам с ОХТ показана предоперационная подготовка альфа-1 адреноблокаторами до достижения стойкой нормотензии в течение не менее двух недель, которая не избавляет полностью от интраоперационных колебаний артериального давления, но минимизирует их.

Показанием к «открытой» адреналэктомии служат размер опухоли по данным КТ более 10 см и подозрение на злокачественную природу опухоли надпочечника. К относительным противопоказаниям к лапароскопической адреналэктомии относятся перенесенные ранее операции на верхнем этаже брюшной полости и забрюшинном пространстве на стороне опухоли.

При наличии предикторов злокачественного потенциала ОХТ адреналэктомию целесообразно дополнять удалением клетчатки забрюшинного пространства.

Симультанные операции как при ГНОН, так и при ОХТ, выполненные из единого хирургического доступа, не влияют на ближайшие и отдаленные результаты и могут быть рекомендованы.

Поскольку пока не ясно, как влияет потенциал злокачественности ОХТ на отдаленные результаты хирургического лечения, все пациенты после адреналэктомии подлежат диспансерному наблюдению, что позволяет своевременно диагностировать рецидивы заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аристархов В.Г. Симультантные операции у больных с патологией надпочечников/ В.Г.Аристархов, А.Н.Газыра, С.В.Бирюков//Анналы хирургии. - 2007. - №3. – С.72-77
2. 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.
3. Белошицкий М.Е. Клинико-морфологические критерии злокачественности феохромоцитомы / М.Е. Белошицкий, Т.А. Бритвин, Г.А. Полякова// В книге: Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России; ОО "Российская Ассоциация Эндокринологов"; Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2015. С. 338-339.
4. Белошицкий М.Е. Малоактивные и "немые" феохромоцитомы: особенности диагностики и хирургического лечения/ М.Е.Белошицкий, Т.А.Бритвин, И.В.Котова//Проблемы эндокринной патологии. 2018. № 2 (64). С. 7-14.
5. Белошицкий М.Е. Особенности диагностики и выбора хирургической тактики при двухсторонних опухолях надпочечников/М.Е.Белошицкий, Т.А.Бритвин // Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20. № 3-2. С. 39-45.

6. Бельцевич Д.Г. Инцидентолома надпочечника/Д.Г.Бельцевич, Н.С.Кузнецов, Т.В.Солдатова //Эндокринная хирургия, 2009. – Т.3, №1. – С.19-23
7. Бельцевич Д.Г. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инцидентолом надпочечников/ Д.Г.Бельцевич, Г.А.Мельниченко, Н.С.Кузнецов, [и др.] //Эндокринная хирургия. – 2016. – Т.10, №4. – С.31-41
8. 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.
9. Бельцевич Д.Г. Особенности обследования и ведения больных с феохромоцитомой // Доктор.ру. 2009. № 6-2 (50). с. 30-34.
10. Бельцевич Д.Г. Феохромоцитомы // Consilium medicum. 2007. – Т.9. - №9. – С.88-94
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. Блюмина С.Г. Технология компьютерно-томографической навигации доступа в хирургии надпочечников / С.Г.Блюмина, П.Н.Ромащенко, И.С.Железняк // Инновационные технологии в эндокринологии сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с

- международным участием. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». 2017. С. 489.
13. Бокерия Л.А. Феохромоциомы: современные методы диагностики и хирургическое лечение. /Л.А.Бокерия, Абдулгасанов Р.А. //Анналы хирургии. - 2011. - №2. – С.5-10.
 14. 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.
 15. Бритвин Т.А. Адrenокортикальный рак/Т.А Бритвин, А.В.Кривошеев, М.Е.Белошицкий// Русский Медицинский Журнал 2015, Т. 23. №8, С.461-463
 16. Бритвин Т.А. Результаты хирургического лечения и факторы прогноза адrenокортикального рака/ Т.А.Бритвин, Н.Е.Кушлинский, И.В.Бабкина [и др.] // Анналы хирургии. - 2007. - №3. - С. 36-39.
 17. Вавилов А.Г. 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.
 18. Ветшев П.С. Спорные вопросы и негативные тенденции в диагностике и хирургическом лечении случайно выявленных опухолей надпочечников/ П.С.Ветшев, Л.И.Ипполитов, С.П.Ветшев [и др.] // Хирургия. - 2005. - № 6. - С.11-14.

19. Ветшев П.С. Феохромоцитома: клиника, диагностика, хирургическое лечение./П.С.Ветшев, Л.И.Симоненко, С.П.Ипполитов [и др.] //Анналы хирургической гепатологии. - 2003. – Том 8, №2. – С.48-55.
20. 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 78
21. 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.
22. Гольбрайх В.А. Возможности выполнения сочетанных операций у больных с эндокринной патологией/В.А.Гольбрайх, В.В.Ребров, Ю.В.Кухтенко//Материалы 27 Российского симпозиума по хирургической эндокринологии с международным участием. 2008. – с.83-84.
23. Дедов И.И. Феохромоцитома /И.И. Дедов, Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов [и др.]// Москва: Практическая медицина, 2005. –230 с.
24. Дедов И.И. Феохромоцитома. Патогенез, клиника, диагностика, лечение/И.И.Дедов, Н.С. Кузнецов, Д.Г. Бельцевич// Пособие для врачей. – Москва, 2003. – 36 с.
25. Дедов И.И. Эндокринология. / Национальное руководство под редакцией Дедова И.И., Мельниченко Г.А. 2008. Геотар-Медиа. 1064 с.
26. Жидулина Н.О. Феохромоцитома: трудности диагностики/Здравоохранение Дальнего Востока//2016 - №3. – С.38-40

27. 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.
28. 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.
29. Зимагулов Р.Т. Лапароскопическая адреналэктомия/Р.Т.Зимагулов, Л.Е.Славин, Т.А.Батаев//Практическая медицина. 2010. – Т.47, №8. – С.38-44.
30. Калинин А.П. Морфологические и иммуногистохимические маркеры злокачественности феохромоцитомы надпочечников / А.П. Калинин, Г.А. Полякова // Хирург. – 2011. – № 1. – С. 62-66.
31. Калинин А.П. Хирургическая эндокринология/ А.П. Калинин, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшев. - СПб.: Питер. - 2004. - 960 с.
32. Колосков, В.В. Адреналэктомия при метастатических опухолях надпочечников : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Колосков. – Москва, 2011. –20 с.
33. Котельникова Л.П. Морфологические аспекты инциденталом надпочечников / Л.П.Котельникова, Н.С.Ефимова, О.С. Каменева // Морфологические ведомости. – Москва, 2008. - №1/2. - С.252-255.

34. Краснов Л.М. Эволюция адреналэктомии: сравнительный анализ 718 случаев хирургического лечения надпочечников ЗА 19 ЛЕТ/ Л.М.Краснов, В.Ф.Русаков, Е.А.Федоров [и др.]// В сборнике: Современные аспекты хирургической эндокринологии Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов, посвящаются 85-летию клиник Самарского государственного медицинского университета. Под общей редакцией И.В. Макарова, Т.А. Бритвина. 2015. С. 354-359.
35. Лапытов В.Р. Особенности и результаты хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников/ В.Р.Лапытов, О.С.Попов, А.Н.Вусик и соавт. // Сибир.онкол. журн. – 2010. - №1. – С.56-60.
36. Лукьянов С.А. Оптимизация тактики предоперационной подготовки и хирургического лечения больных феохромоцитомой: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук/С.А.Лукьянов – Пермь, 2017 – 26 с.
37. Лысенко. М.А. Диагностика, предоперационная подготовка и интраоперационное ведение больных феохромоцитомой : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.А. Лысенко. – Москва, 2013. – 36 с.
38. Майстренко Н.А. Диагностика и лечение хромоффином / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, А.С. Прядко [и др.] // Вестн. хирургии. – 2005. – Т.164, № 4. – С. 31 – 41
39. 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.
40. Майстренко Н. А.. Оптимизация эндовидеохирургической адреналэктомии/ Н.А.Майстренко, П.Н.Ромащенко, М.В.Лысанюк// Эндоскопическая хирургия.- 2009.-№ 1.-С. 146-147
41. Майстренко Н.А. Современные подходы к диагностике и лечению злокачественных новообразований надпочечников / Н.А.Майстренко, П.Н.Ромащенко, А.И.Бабич // Медицинский академический журнал. 2011. Т. 11. № 2. С. 117-126.
42. Майстренко Н.А. Хирургическое лечение больных артериальной гипертензией надпочечникового генеза/Н.А.Майстренко, П.Н.Ромащенко, В.С.Довганюк [и др.] //Артериальная гипертензия. 2017. – 23(3) . – С.186-195, doi:10.18705/1607-419X-2017-23-3-186-195
43. Майстренко Н.А. Эволюция хирургических возможностей у больных новообразованиями надпочечников/Н.А.Майстренко, П.Н.Ромащенко, И.С.Железняк [и др.]// В сборнике: Хирургическая коррекция эндокринных нарушений. Сборник трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии. Рязань, 2017. С. 155-159.
44. 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.
45. Николаев О.В. Феохромоцитома. /О.В.Николаев, В.В. Меньшиков, А.П.Калинин [и др.] – М.: Медицина, 1965. – С. 236
46. Никоненко А.С. Опыт применения симультанных операций у больных с опухолями надпочечников//Запорож.мед журн. – 2010. – Том.12, №1. – С.17-18.
47. 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.
48. Пархисенко Ю.А. Особенности артериальной гипертензии у больных с хромоаффинными опухолями до и после хирургического лечения/ Ю.А.Пархисенко, А.Ю.Цупкан, О.Н.Струков [и др.] //Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2006. - №26. – С.73-77.
49. Полякова Г.А. Современные морфологические технологии в прогнозировании исхода заболевания после хирургического лечения больных злокачественными хромоаффинами / Г.А. Полякова, П.Н. Ромащенко, Л.Е. Гуревич // Стационарозамещающие технологии. Амбулатор. хирургия. – 2007. – № 2 (26). – С. 4 – 10.
50. Попов А.В. Исследования низкоамплитудных колебаний кожной температуры при проведении непрямой холодовой пробы/ А.В.Попов,

- С.Ю.Подтаев, П.Г.Фрик [и др.] //Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011. Том 10. №1. С.89-94.
51. Привалов Ю.А. Диагностика и хирургическое лечение феохромоцитом у пациентов с инцидентоломами надпочечников/ Ю.А.Привалов, Л.К.Куликов, Н.М.Быкова [и др.] //Новости хирургии. – 2013. – Т.21, №5.- С.24-30.
52. Ромащенко П.Н. Двусторонняя ретроперитонеоскопическая адреналэктомия при хромоаффиноме надпочечников / П.Н.Ромащенко, Н.А.Майстренко, А.С.Прядко, М.В.Лысанюк [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2016. Т. 175. № 5. С. 88-91.
53. Ромащенко П.Н. Диагностика и лечение больных «немой» феохромоцитомой / П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, В.С. Довганюк [и др.]// Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ярославль, 2004. – С. 224 – 227
54. Ромащенко П.Н. Клинико-морфологические критерии злокачественности феохромоцитом / П.Н. Ромащенко, Г.А. Полякова, Л.Е. Гуревич // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Саранск, 2007. – С. 198 – 201.
55. Ромащенко П.Н. Место компьютерной томографии в алгоритме диагностики новообразований надпочечников /П.Н.Ромащенко, Н.А.Майстренко, И.С.Железняк И.С. [и др.]// В сборнике: Хирургическая коррекция эндокринных

- нарушений. Сборник трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии. Рязань, 2017. С. 172-182.
56. Ромащенко П.Н. «Немые» феохромоцитомы / П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко, О.В. Пашенко [и др.] // Вестн. хирургии. – 2004. – Т.163, № 3. – С. 22 – 27.
57. 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.
58. Ромащенко П.Н. Отдаленные результаты оперативных вмешательств при хромоффиомах / П.Н. Ромащенко, Н.А. Майстренко // Майстренко Н.А. Хромоффинные опухоли / Н.А. Майстренко. – СПб. : Наука, 2007. – Гл. 7. – С. 193 – 217.
59. Ромащенко П.Н. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению хромоффинных опухолей: автореферат дис. ... доктора медицинских наук/П.Н.Ромащенко – Санкт-Петербург, 2007 – 42 с.
60. Румянцев П.О. Персонализированная диагностика хромоффинных опухолей (феохромоцитома, параганглиома) в онкоэндокринологии/

- П.О.Румянцев, Д.Р.Языкова, К.Ю.Слащук [и др.] //Эндокринная хирургия. - 2018. – Т.12, №1. – С.19-39.
61. Садриев О.Н. Диагностика и лечение феохромоцитом/О.Н.Садриев, А.Д.Гаибов, Ш.С.Анваров, У.М.Авгонов//Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. - №5. – С.52-57.
62. Садриев О.Н. Комплексная диагностика и современные принципы лечения феохромоцитомы / О.Н.Садриев, А.Д.Гаибов// Новости хирургии. – 2015. – Т.23. - №5. – С.506-514.
63. Садриев О.Н. Симультанные операции при хирургических заболеваниях надпочечников/ О.Н.Садриев, А.Д.Гаибов//Новости хирургии. – 2014. – Т.22, №6. – С.678-686.
64. 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.
65. Сергейко С.В. Влияние предоперационной подготовки на изменения гемодинамики у больных феохромоцитомами/ С.В.Сергейко, В.А.Привалов. //Вестник хирургии им.И.И.Грекова.2010. Т.169, №1, с 80-84.
66. Сергейко, С.В. Диагностические возможности биоимпедансной реовазографии при обследовании больных с феохромоцитомой / 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.
67. Сергийко С.В. Операции малых доступов и оптимизация тактики хирургического лечения новообразований надпочечников/Эндокринная хирургия. 2011. – Том 34, №2. – С.112-123
68. Сергийко С.В. Особенности предоперационной подготовки больных с феохромоцитомами/ Сергийко С.В., Лукьянов С.А.// Непрерывное медицинское образование и наука. 2015. Т.10, №53, С.37-38
69. Смирнова Е.Н. Особенности функционального состояния эндотелия и эндокринно-метаболического профиля у женщин с избыточным весом и ожирением в сочетании с гипотиреозом в период менопаузы/ Е.Н.Смирнова, И.Л.Гуляева, А.А.Соболь [и др.]// Наука, техника и образование – 2014. - №6 – С. 94-98.
70. Степанова Ю.А. Опухоли надпочечников: клинико-лучевая диагностика (обзор литературы)/ Ю.А.Степанов, И.Е.Тимина, О.И.Ашивкина [и др.]// Медицинская визуализация. .2014. - №2. – С.48-60.
71. Трошина Е.А. Лабораторная диагностика феохромоцитом/Е.А.Трошина, Д.Г.Бельцевич, М.Ю.Юкина//Проблемы эндокринологии. 2010. - №4. – С.39-43.

72. Г.Е. Труфанова, В.А. Фокина. Магнитно-резонансная томография : рук. для врачей / – Санкт-Петербург : Фолиант, 2007. – 688 с.
73. Федоров А.В. Одномоментные операции. Терминология (обзор литературы и собственное предложение)/А.В.Федоров, А.Г.Кригер, А.В.Колыгин [и др.]//Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2011. - №7. – С.72-76
74. Филиппова О.В. Адренокортикальный рак: клинические проявления и морфологическая диагностика/О.В.Филиппова, Н.М.Хмельницкая //Онкология. – 2011. – Т.18, №5. – С.113-116
75. Целуйко, В.И. Вторичная артериальная гипертензия / В.И. Целуйко, Н.Е. Мищук // Лики Украины. – 2010. – № 1 (137). – С. 8-12.
76. Ajalie R. Treatment of malignant pheochromocytomas. / Ajalie R. Plouin P.F., Pacak K. [et al.] // Horm Metab Res. 2009. –v.41 (N9). – P.687-696.
77. Aksakal N. Predictive Factors of Operative Hemodynamic Instability for Pheochromocytoma/Aksakal N, Agcaoglu O, Sahbaz NA. [et al.]//Am Surg. 2018 – v.84(6). – P.920-923
78. 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.
79. Alderazi, Y. Phaeochromocytoma : Current concepts / Y. Alderazi // Med J Aust. – 2005. – Vol.183. – P. 201-204.

80. Anderson G.H. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients /Anderson G.H., Blakeman N., Streeten D.H. // J Hypertens. – 1994. – N12. – P.609-615
81. Arnaldi G. Adrenal incidentaloma. /Arnaldi G., Boscaro M. //Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012. – v.26. – P.405-419.
82. Bae, K.T. Adrenal masses: CT characterization with histogram analysis method / K.T. Bae, P. Fuangtharntip, S.R. Prasad [et al.] // Radiology. – 2003. – Vol. 228, № 3. – P. 735-742.
83. Bai S. Risk factors for postoperative cardiovascular morbidity after pheochromocytoma surgery: a large single center retrospective analysis/Bai S., Yao Z., Zhu X. [et al.] // J. 2019. – v.66 (2)
84. Bai S. Risk factors for postoperative severe morbidity after pheochromocytoma surgery :a large single center retrospective analysis of 262/Bai S., Yao Z., Zhu X. [et al.]//Int J Surg. – 2018. – v.60. – p.188-193. Doi:10/1016/j.ijssu.2018.11.019.
85. Balog B, Analysis of laboratory data of 155 patients with pheochromocytoma-paraganglioma syndrome diagnosed during the past 20 years. /Balog B, Tóke J, Róna K. [et al.] //Orvosi Hetilap. 2015. – v.156(N16). - P. 626-35. doi: 0.1556/OH.2015.30127.
86. Belik R. Deconjugated urinary metanephrine, nor metanephrine and 3-methoxytyramine in laboratory diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma/Belik R., Zelinka T., Vlcek P. [et al.]//Physiol. Res. 2015. – v.64(Suppl.2). – S313-322.

87. Bhat H.S. Laparoscopic adrenalectomy feasible for large adrenal masses >6 cm./ H.S.Bhat, T.B.Nair,S.Sukumar [et al.]//Asian J of Surg. 2007. – v.30 (1). – P.52-56.
88. Bhat H.S. Management of adrenal masses/ Bhat H.S., Tiyyath B.N. // Indian J Surg Oncol. 2017. – v.(1). – p.67-73.
89. Brauckhoff M. Function-preserving adrenalectomy for adrenal tumors. / Brauckhoff M., Dralle H. // Der Chirurg – 2012. – v.83 (N6). – P.519-527
90. Bravo, E.L. Pheochromocytoma : state-of-the-art and future prospects / E.L. Bravo, R. Tagle // Endocr Rev. – 2003. – Vol. 24. – P. 539-553.
91. Breard C.M. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. /Breard C.M., Sheps S.G., Kurland L.T. et al.// Mayo Clin Proc. - 1983. – v.58. – P.802-804
92. Brunt L.M. Outcomes analysis in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for hormonally active adrenal tumors /Brunt L.M., Moley JF., Doherty GM. et al. // Surgery. – 2001. – v.130 (N4). – P.634-635
93. Bruynzeel H. Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma / Bruynzeel H., Feelders R.A., Groenland T.H. et al.// J Clin Endocrinol Metab. - 2010. – v.95. – P.678-685
94. Carter Y.M. Safety and feasibility of laparoscopic resection for large (>6 cm) pheochromocytomas without suspected malignancy / Carter Y.M., Mazeh H., Sippel R.S. , Chen H.// Endocr Pract. 2012. – v.18 (5). – 720-726.

95. Carr J.C. Discriminating pheochromocytomas from other adrenal lesions: the dilemma of elevated catecholamines /Carr J.C., Spanheimer P.M., Rajput M.// Ann Surg Oncol. – 2013. – v. 20 (N12). – P. 3855-3861
96. Chaudhary R. Laparoscopic resection of a large (11 cm) adrenal phaeochromocytoma /R. Chaudhary, A. Deshmukh, K. Singh [et al.] //BMJ Case Rep. 2011; bcr0820114575. doi: 10.1136/bcr.08.2011.4575
97. Cheak W.K. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma/ W.K. Cheak, O.H.Clark, J.K.Horn [et al.]//World J Surg. 2002. – v.26. – P.1048-1051.
98. Chen B. Port site, retroperitoneal and aimtra-abdominal adrenalectomy for apparently isolated metastasis/ Chen B., Zhou M., Cappelli M.C. et al. //J Urol. 2002. – v.168. – P.2528-2529
99. Cho Y.Y. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas./ Cho Y.Y., Suh S., Joung J.Y. et al. //Korean J Intern Med. 2013. – v.28. – P.557-564.
100. Chow GK Surgery of the adrenal glandsCampbell-Walsh / Chow GK, Blute ML. // Urology. Ninth edition Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2007:1868–88
101. Christensen T.T. Comparison of plasma metanephrines measured by a commercial immunoassay and urinary catecholamines in the diagnosis of pheochromocytoma. / Christensen T.T., Frystyk J., Poulsen P.L. // Scand J Clin Lab Invest. – 2011. – v.71 (N8). – P.695-700

102. Cobb WS. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy/W.S. Cobb, K.W. Kercher, R.F.Sing, B.T.Heniford // *Am J Surg*. 2005. – v.189. – P.405–411.
103. Ctvrtlik F. Current diagnosis imaging of pheochromocytoma and implication therapeutic strategy/ Ctvrtlik F., Koranda P., Schovanek J., Hartmann I., Tudos Z.//*Exp Ther Med*. 2018. – v.15 (4). – P.3151-3160.
Doi: 10.3892/etm.2018.5871
104. Ctvrtlik F. Differential diagnosis of incidentally adrenal masses revealed on routine abdominal CT/ Ctvrtlik F., Herman M., Student V., Ticha V., et al.//*Eur J Radiol*. 2009. – v.69. – P.243-252.
Doi:10.1016/j.ejrad.2007.11.041.
105. Därr R. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review/Därr R, Kuhn M, Bode C, Bornstein SR, Pacak K, Lenders JWM, Eisenhofer G//*Endocrine*. – 2017. – v.56 (3). – P.495-503
106. Diner E.K. Partial adrenalectomy: the National Cancer Institute experience/ E.K.Diner, M.E.Franks, A.Bahari et al. // *Urology*. 2005. – v.66 (1). – P.19-23.
107. Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results/G. Eisenhofer, D.S.Goldstein, M.M.Walther et al.//*J Clin Endocrinol Metab*. 2003. – v.88. – P.2656-6626.

108. Elliot W.J.. Reduced specificity of the clonidine suppression test in patients with normal plasma catecholamine levels/W.J. Elliot, M.B.Murphy//Am J Med. 1988. – v.84. – P.419-443.
109. Else T. Adrenocortical carcinoma/T.Else, A.C.Kim, A.Sabolch et al./Endocr Rev. 2014. – v.35(2). – P.282-326.
110. Fanmin M. Study of retroperitoneal laparoscopic simultaneous operation in the treatment of bilateral kidney and adrenal lesions//J Clin Urology (China). – 2014. – v.29 (4). – P.330-333.
111. Fernandez-Cruz L. Pheochromocytoma./ Fernandez-Cruz L. // Scand J Surg. 2004. – v.93 (N4). – P.302-309
112. Edwin B. Laparoscopic and open surgery for pheochromocytoma. / Edwin B., Kazaryan A.M., Mala T., Pfeffer P.F. et al. // BMC Surgery. 2001. – v.1 (2).
113. Eisenhofer G. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma/Eisenhofer G., Peitzsch M.//Clin Chem. 2014. – v.60 (12). – P.1486-1499.
114. 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.
115. Eto M.. Laparoscopic adrenalectomy for malignant tumors. / Eto M., Hamaguchi M., Harano M. et al. // Int J Urol. – 2008. – v.15. – P.295-298

116. Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma/M. Gagner , A. Lacroix , E.Bolte// N Engl J Med. 1992. – v.327. – P.1033.
117. Ghiadoni L. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach./ Ghiadoni L., Taddei S., Viridis A. // Curr Vasc Pharmacol. 2012. – v.10 (1). – 42-60.
118. Gimenez-Roqueplo A.P. Recent advances in the genetics of pheochromocytoma and functional paraganglioma. / Gimenez-Roqueplo A.P., Burnichon N., Amar L. et al. // Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008. – v.35 (4). – 376-379.
119. Gribbs E.G. Long-term outcomes of surgical treatment for hereditary pheochromocytoma / Gribbs E.G., Rich T.A., Bhosale P.R. et al.// J Am Coll Surg. – 2013. – v.216(N2). – P.280-289
120. Grubbs E.G. Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection surgery alone can achieve results equal to surgery plus miltotane/E.G. Grubbs,G.G.Callender, Y.Xing et al//Ann Surg Oncol. 2010. – v.17(1). – P.263-270.
121. Higashi Y. Excess norepinephrine impairs both endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation in patients with pheochromocytoma./ Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K. et al.// Hypertention. 2002. – v.39 (5). – 513-518.
122. Ilias I. Diagnosis and management of tumors of the adrenal medulla / Ilias I., Pacak K.// 2005. – v.37 (N12). – P.717-721

123. Jacques, A.E. Adrenal phaeochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function / A.E. Jacques // *EurRadiol.* – 2008. – Vol.18. – P. 2885-2892.
124. Janetschek G. Laparoscopic surgery for pheochromocytoma./ G.Janetschek, H.P.Neumann // *Urol Clin North Am.* 2001. –v.28. – P.97–105
125. 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.
126. Jaroszewski D.E. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytomas / Jaroszewski D.E., Tessier D.J., Schlinkert R.T. et al. // *Mayo Clin Proc.* – 2003. – v.78. - P.1501-1504.
127. Jonston P.C. Recurrence of pheochromocytoma and abdominal paraganglioma after initial surgical intervention./ Jonston P.C., Mullan K.R., Atkinson A.B. et al.// *Ulster Med J.* – 2015. – v.82 (N2). – P.102-106.
128. Juszczak K. Adrenergic crisis due to pheochromocytoma – practical aspects. A short review./ Juszczak K., Drewa T.//*Cent European J Urol.* 2014. – v.62 (N2). – P.153-155.
129. Kaye D.R. Partial adrenalectomy: underused first line therapy for adrenal tumors/ D.R.Kaye, B.B.Storey, K.Pacak et al.// *J Urology.* 2010. – v.184 (1). – P. 18-25.
130. Kastelan D. The clinical course of patients with adrenal incidentoloma: is it time to reconsider the current recommendations?/ D.Kastelan, I.Ktaljevic, T.Dusek et al.//*Eur J Endocrinol.* 2015. – v.173. – P.275-282.

131. Kebebew E. Results of laparoscopic adrenalectomy for suspected and unsuspected malignant adrenal neoplasms/E.Kebebew, A.E.Siperstein, O.H.Clark. et al. //Arch Surg. 2002. – v.137(8). – P.938-951
132. Kinney M.A. Perioperative management of pheochromocytoma./ Kinney M.A., Narr B.J., Warner M.A. // J.Cardiothorac Vasc Anesth. 2002. – v.16. – 359-369.
133. Konukoglu D. Endothelial dysfunction and hypertention./ Konukoglu D., Uzun H. // Adv Exp Med Biol. 2017, v.956, P.511-540
134. Kwon S.Y. Risk Factors for hypertensive attack during pheochromocytoma resection/ S.Y.Kwon, K.S.Lee, J.N.Lee et al.//Investig Clin Urol. 2016. – v.57 (3). – P.184-190
135. Leboulleux S. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk of peritoneal carcinomatosis?/S. Leboulleux, D.Deandreis, Al Ghuzian et al.//Eur J Endocrinol. 2010. – v.162 (6). – P.1147-1153.
136. Lenders J.W.M. Is supine rest necessary before blood sampling for plasma metanephrines?/J.W.M.Lenders, J.J.Willemsen, G.Eisenhofer et al.//Clin Chem. 2006. – v.53 (2). – P.352-354.
137. Lenders J.W. Endocrine society pheochromocytoma and paraganglioma:an endocrine society clinical practice guideline/ Lenders J.W., Duh Q.Y., Eisenhofer G. et al.//J Clin Endocrinol Metab. 2014. – v.99. – P.1915-1942. Doi:10.1210/jc.2014-1498.

138. Lenders J.W. New advances in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma./ Lenders J.W., Pacak K., Eisenhofer G. // 2002. – v.970. – P.29-40
139. 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.
140. Lenders JW./ Phaeochromocytoma. Lenders JW., Eisenhofer G., Mannelli M., Pacak K.//Lancet. – 2005. – 366
141. Lombardi C.P. Laparoscopic adrenalectomy in the treatment of malignant adrenal lesions./ Lombardi C.P., Raffaelli M., Boshnerini M. et al. // Tumori. – 2003. – v.89. – P.255-256
142. Madala A. Partial adrenalectomy – why should it be considered?/A.Madala, M.Daugherty., G.Bratislavsky//Urology Practice. 2015. – v.2 (1). – P.1-8.
143. Maestre-Maderuelo M. Laparoscopic adrenalectomy: the best surgical option./ Maestre-Maderuelo M., Candel-Arenas M., Terol-Garaulet E. et al. // Cir Cir 2013. – v.81 (3). – 196-201.
144. Matsuda T. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a literature review./ Matsuda T., Murota T., Oguchi N. et al. // Biomed Pharmacother. 2002. – v.56. – Suppl 1:132s-138s.
145. Mellon M.J. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma versus other surgical indications/M.J.Mellon, C.P.Sundaram//JSLS. 2008. – v.12 (4). – P.380-384.

146. Moinzadeh A. Laparoscopic radical adrenalectomy for malignancy in 31 patients./ Moinzadeh A., Gill I.S. // – 2005. – v.175. – P.519-525
147. Nguyen P.H. Laparoscopic approach to adrenalectomy:review of perioperative outcomes in a single center/P.H. Nguyen, J.E.Keller, Y.W.Novitsky, et al.//Am Surg. 2011. – v.77 (5). – P.592-596.
148. Niemann U. 25 years experience of surgical treatment of pheochromocytoma/U. Niemann, Hiller W., Behrend M.//Eur J Surg. 2002. – v.168. – P.716-719
149. Pacak K. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium./ Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H. et al.// Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007. – v.3 (2). – 92-102.
150. Pappachan JM Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians/Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, et al.//Curr Hypertens Rep. 2014. – v.16 (7). – P.442. doi:10.1007/s11906-014-0442-z
151. Petrak O. Biochemical markers of endothelial dysfunction in patients with endocrine and essential hypertension./ Petrak O., Widimsky J., Zelinka T. et al. // Physiol Res. 2006. V 55. P.597-602.
152. Plouin PF. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. / Plouin PF., Gimenez-Roqueplo AP. //Orphanet J Rare Dis. 2006. – N1. – P.49-54
153. Podtaev S. Wavelet-analysis of skin temperature oscillations during local heating for revealing endothelial dysfunction/ Podtaev S., Stepanov R., Smirnova E., Loran E. //Microvascular Research. 2015 (97). P.109-114

154. Porpiglia F. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenalcarcinoma/F.Porpiglia, B.S.Miller, M.Manfredi et al./Horm Cancer. 2011. – v.2(6). – P.372-377
155. Przybylik-Mazurek E. Diagnostic difficulties in recognizing of pheochromocytoma/ Przybylik-Mazurek E., Buziak-Bereza M., Stochmal E. et al.// – 2010. – v.67 (N12). – P.1276-1281
156. Salinas C.L. Emergency adrenalectomy due to acute heart failure secondary to complicated pheochromocytoma: a case report. / Salinas C.L., Beltran O.G., Sanchez-Hidalgo J.M. et al. //World J of Oncol. 2011. – N9.-P.49-52.
157. Sane T. Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary?/ T.Sane, Schalin-Jantti C., Raade M.// J Clin Endocrinol Metab. 2012. – v.97 (6). – P.2077-2083.
158. Sanford T.H. Outcomes and timing for intervention of partial adrenalectomy in patients with a solitary adrenal remnant and history of bilateral pheochromocytomas./ Sanford T.H., Storey B.B., Linehan W.M. et al. // – 2012. – v.107 (N4). – P.571-575
159. 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.
160. Schurrneyer T.H. Cardiologic effects of catecholamine-secreting tumors/T.H. Schurrneyer, Engeroff B., Dralle E, von zur Muhlen//Eur J Clin Invest. 2005. – v.27. – P.189-195

161. Sinclair A.M. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. / Sinclair A.M., Isles C.G., Brown I. et al. // Arch Intern Med. – 1987. – v.147. – P. 1289-1293
162. Smirnova E. Assessment of endothelial dysfunction in patient with impaired glucose tolerance during a cold pressor test. / Smirnova E., Podtaev S., Mizeva I., Loran E.// Diabetes&Vascular Research. 2013. 10(6). P.489-497.
163. Sprung J. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. / Sprung J., O'Hara JF., Gill IS. et al. //Urology. 2000.- v.55 (3):339-343
164. Stenman A. The value of histological algorithms to predict the malignancy potential of pheochromocytomas and abdominal paragangliomas - a meta-analysis and systematic review of the literature/ Stenman A., Zedenius J., Juhlin C.C.//Cancers. – 2019. – v.11 (2), p.225 doi:10.3390/cancers11020225
165. Strong V.E. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas:clinical, histopathologic cycle/apoptosis gene expression analysis/Strong V.E., Kennedy T., Al-Ahmadie H. et al. //Surgery. 2008. – v.143. – p.759-768. Doi:10.1016/j.surg.2008
166. Tabuchi Y. Clinical and endocrinological characteristics of adrenal incidentaloma in Osaka region, Japan. / Tabuchi Y., Otsuki M., Kasayama S. et al.//Advance publication. Doi:10.1507/endoctj. EJ15-0404.

167. Tanaka Y. Plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytomas: diagnostic accuracy and strategies for Japanese patients/Endocr J. 2014. – v.61 (7). – 667-0673.
168. Thompson L. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. Am J Surg Pathol. 2002; 26(5):551–566.
169. Tiberio G.A. Factors influencing outcomes in laparoscopic adrenal surgery./ Tiberio G.A., Solaini L., Arru L. et al.// Langenbecks Arch Surg. 2013. – 398 (5). – 753-743.
170. Tsuru N. Laparoscopic adrenalectomy for primary and secondary adrenal tumors./ N. Tsuru, T.Ushiyama, K.Suzuki//J Endourol. 2005. – v.19. – P.702-708
171. 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.
172. Van der Horst-Schrivers A.N. Preoperative pharmacological management of pheochromocytoma. / Van der Horst-Schrivers A.N., Kerstens M.N., Wolffenbuttel B.H. //The Netherlands J of Med. 2006. – v.64 (8). – 290-295
173. Van Heerden J.A. Long term evaluation following resection of apparently benign pheochromocytoma(s)/paraganglioma (s)/ Van Heerden J.A., Roland C.F., Carney J.A. et al.// World J Surgery. 1990. – v.14 (3). – P.325-329.

174. Van Slycke S. Local-regional recurrence of sporadic or syndromic abdominal extra-adrenal paraganglioma: incidence, characteristics and outcome. *Surgery*. 2009. – v.1446 (6). – P.986-992.
175. Vasilev V. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and soluble vascular cell adhesion molecule 1 (sVCAM-1) as circulating markers for endothelial dysfunction in patient with pheochromocytoma./ Vasilev V., Matrozova J., Vandeva S. et al.// *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013. 121 (9). P.551-555.
176. Vorselaars W. Hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma:comparing the transperitoneal and retroperitoneal approach in a multicenter analysis of 341 patients. / Vorselaars W., Postma E.L., Mirallie E. et al.//*Surgery*. 2018. – v.161 (1). – 176-182.
177. de Wailly P. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria/ de Wailly P., Oragano L., Radé F. et al.//*Langenbecks Arch Surg*. 2012 Feb;397(2):239-246. doi: 10.1007/s00423-011-0850-3.
178. Wang W. Effectiveness and safety laparoscopic adrenalectomy of large pheochromocytoma:a prospective, nonrandomized, con study./Wang W., Li P., Wang Y., Wang Y. et al. //*Am J Surg*. 2015. – v.210. – P.230-235. Doi:10.1016/j.amjsurg.2014.11.012.
179. 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.

180. Ye Y. Management of adrenal incidentaloma: the role of adrenalectomy may be underestimated/Y. Ye, X. Yan, M. Chen et al.//BMC Surg. 2016. - v.41 (16) – doi:10.1186/s12893-016-0154-1
181. Yener S. Is there association between non-functioning adrenal adenoma and endothelial dysfunction? / Yener S., Baris M., Secil M. et al.//J Endocrinol Invest. 2011. 34 (4). P.265-270.
182. Young W.F. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. Endocrinol Metab Clin North Am. – 2000. – v.29. – P 159-185
183. Zelinka T. Pheochromocytoma – why is it early diagnosis so important for patients?/ Vnitr Lek. 2015. – v.61 (5). – P.487-491.
184. Zelinka T. Increased blood pressure variability in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients/ Zelinka T., Strauch B., Petrak O. et al. //J Hypertens. 2005. – v.23 (11). – P.2033-2039
185. Zhang X. Retroperitoneoscopic adrenalectomy without previous control of adrenal vein is feasible and safe for pheochromocytoma/X.Zhang, B.Lang, J,Z,Ouyang et al.//Urology. 2007. – v.69. – P.849-853.
186. 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.