

Федачук Алексей Николаевич

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

14.01.17 – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Котельникова Людмила Павловна**

Официальные оппоненты:

Ромащенко Павел Николаевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры и клиники факультетской хирургии;

Сергийко Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей и детской хирургии.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского».

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.psma.ru Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), с авторефератом – на сайте www.vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Баландина

Ирина Анатольевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Феохромоцитомы и параганглиомы относятся к нейроэндокринным опухолям, возникающим из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, внемозговых параганглиев и служат одной из причин вторичной АГ [Мельниченко Г.А. с соавт., 2015; Майстренко Н.А. с соавт., 2017; Pappachan J.M. et al., 2014]. Своевременная диагностика, адекватная предоперационная подготовка, рациональный выбор хирургического доступа и совершенствование техники адреналэктомии позволяют успешно оперировать больных опухолями хромаффинной ткани (ОХТ). В то же время вариабельность клинической картины, трудности выявления скрытых форм заболевания, возможность развития жизнеугрожающих сосудистых осложнений, риски оперативных вмешательств и послеоперационного периода обуславливают актуальность дальнейшего изучения этой проблемы [Белошицкий М.Е. с соавт., 2018; Salinas C.L. et al., 2011; Lenders J.W. et al., 2014]. 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 [Трошина Е.А. с соавт., 2010; Carr J.C. et al., 2013; Eisenhofer G. et al., 2014].

Основным способом лечения ОХТ остается их хирургическое удаление. Предоперационная подготовка альфа-1 адреноблокаторами позволяет уменьшить колебания АД во время операции [Привалов Ю.А. с соавт., 2013; Бельцевич Д.Г. с соавт., 2016; Майстренко Н.А. с соавт., 2017]. В то же время поиск факторов риска интраоперационной гемодинамической нестабильности остается актуальным, т.к. позволяет снизить послеоперационные осложнения и летальность [Kwon S.Y. et al., 2016; Aksakal N. et al., 2018]. Выбор оптимального хирургического доступа при ОХТ, возможность выполнения симультанных операций продолжают обсуждаться [Зимагулов Р.Т. с соавт., 2010; Сергейко С.В., 2011; Maestre-Maderuelo M. et al., 2013; Tiberio G.A. et al., 2013].

Своевременная адреналэктомия при феохромоцитоме позволяет добиться стойкой нормотензии в отдаленном периоде в 70% случаев [Пархисенко Ю.А. с соавт., 2006; Ромащенко П.Н., 2007]. Известно, что эссенциальная АГ

сопровождается эндотелиальной дисфункцией (ЭД). Исследований нарушений функции эндотелия микроциркулярного русла немного, при этом изучены только их биохимические и флоуметрические параметры [Higashi Y. et al., 2002; Petrak O. et al., 2006; Vasilev V. et al., 2013].

Количество злокачественных феохромоцитом надпочечников колеблется от 0,5% до 40 %, а среди парагангилом достигает 50% [Ромащенко П.Н., 2007; Калинин А.П. с соавт., 2011; Белошицкий М.Е. с соавт., 2015; Ajalie R. et al., 2009]. Неопределенный 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 в сыворотке крови и в суточной моче для дооперационной диагностики феохромоцитом посвящено много исследований, как в России, так и за рубежом [Мельниченко, Г.А. с соавт., 2015; Rappachan J.M. et al., 2014; Ye Y. et al., 2016]. В то же время патогномичных симптомов не обнаружено, не исследованы особенности течения заболевания, не изучена зависимость уровня метанефринов в зависимости от потенциала злокачественности феохромоцитом.

Предоперационная подготовка с использованием альфа-адреноблокаторов позволяет снизить риск развития неблагоприятных интраоперационных гемодинамических событий [Бельцевич Д.Г. с соавт., 2016; Майстренко Н.А. с соавт., 2017; Alberti C., 2011; Kwon S.Y. et al., 2016]. 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 [Сергийко, С.В. с соавт., 2012; Мельниченко, Г.А. с соавт., 2015]. Дальнейшего обсуждения требует возможность и безопасность 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 [Дедов И.И. с соавт., 2003; Ромащенко П.Н.,

2007; Thompson L., 2002]. 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, метод кожной термометрии не применялся [Vasilev V. et al., 2013; Podtaev S. et al., 2015].

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 ОХТ в зависимости от их потенциала злокачественности и хирургического доступа.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинической картины, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования при ОХТ 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 ОХТ, а также доброкачественных и злокачественных гормонально-неактивных образований 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 ОХТ и ГНОН 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.

Показано, что лапароскопическая адреналэктомия (ЛАЭ) при феохромоцитомах не оказывала отрицательного влияния на интраоперационные колебания АД и ЧСС, необходимость введения вазоконстрикторов и вазодилататоров при этом значительно уменьшала болевой синдром в послеоперационном периоде и продолжительность госпитализации.

Установлено, что размеры опухоли надпочечника любого генеза более 5 см увеличивают длительность ЛАЭ без значимого влияния на количество послеоперационных осложнений. Симультанные вмешательства при опухолях надпочечников, выполненные из лапароскопического доступа, незначительно удлиняют операцию, не влияют на количество осложнений и 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 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 на фоне эссенциальной АГ после адреналэктомии улучшения функции эндотелия не происходит.

Практическая значимость

Уточнена специфичность и чувствительность метанефринов в суточной моче для диагностики ОХТ. У 34% пациентов с ГНОН на фоне эссенциальной АГ обнаружено повышение уровня метанефринов или норметанефринов в суточной моче в среднем в 1,55 раза от нормативного показателя. Достоверность дооперационного диагноза ОХТ достигает 100% при повышении содержания метанефрина и норметанефрина в суточной моче в 4,6 и более раз. 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 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 ОХТ, разница в степени повышения уровня метанефринов в суточной моче зависят от их потенциала злокачественности. Результаты компьютерной томографии не дают возможности 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. ЛАЭ 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 влияет на 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 ГНОН 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 и поликлиники ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», ГБУЗ ПК «Пермская районная больница». Основные положения диссертационной работы используются в учебном

процессе кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России для преподавания врачам-ординаторам и курсантам-хирургам.

Получено удостоверение на рацпредложение.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации 115031920001.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научной сессии ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера (Пермь, 2013), на межрегиональной научной конференции молодых ученых «Молодые ученые – здравоохранению Урала» (Пермь, 2015, 2016), на XXV Российском симпозиуме с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 2015), на XXVI Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии «Калининские чтения» «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Ижевск, 2016), на XXVIII Российском симпозиуме по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения» (Саранск, 2018 г.), на IX Итало-российской конференции по онкологии и эндокринной хирургии (Баку, 2019), на IV ежегодной Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы современной хирургии» (Пермь, 2019).

Публикации

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

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором лично выбрано направление исследования, проведен поиск и обзор литературы, определены методические подходы к выполнению поставленных целей и задач. Автор осуществлял курацию больных на дооперационном этапе и в послеоперационном периоде. Самостоятельно выполнял и участвовал в качестве ассистента при ЛАЭ. Провел анкетирование, диспансерное наблюдение за пациентами после адреналэктомии по поводу ОХТ в течение последних семи лет.

Самостоятельно провел исследование ЭД у пациентов с опухолями надпочечников, набор материала, статистическую обработку и анализ полученных данных.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 161 странице 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В период с 2011 по 2018 год в Пермской краевой клинической больнице прооперировано 118 пациентов по поводу опухолей надпочечников. У 19 (16,1%) из них после морфологического исследования диагностировали ОХТ. В связи с редкостью патологии в исследование были включены еще 24 пациента с ОХТ, которые были прооперированы в период с 2000 по 2010 год (рис.1).

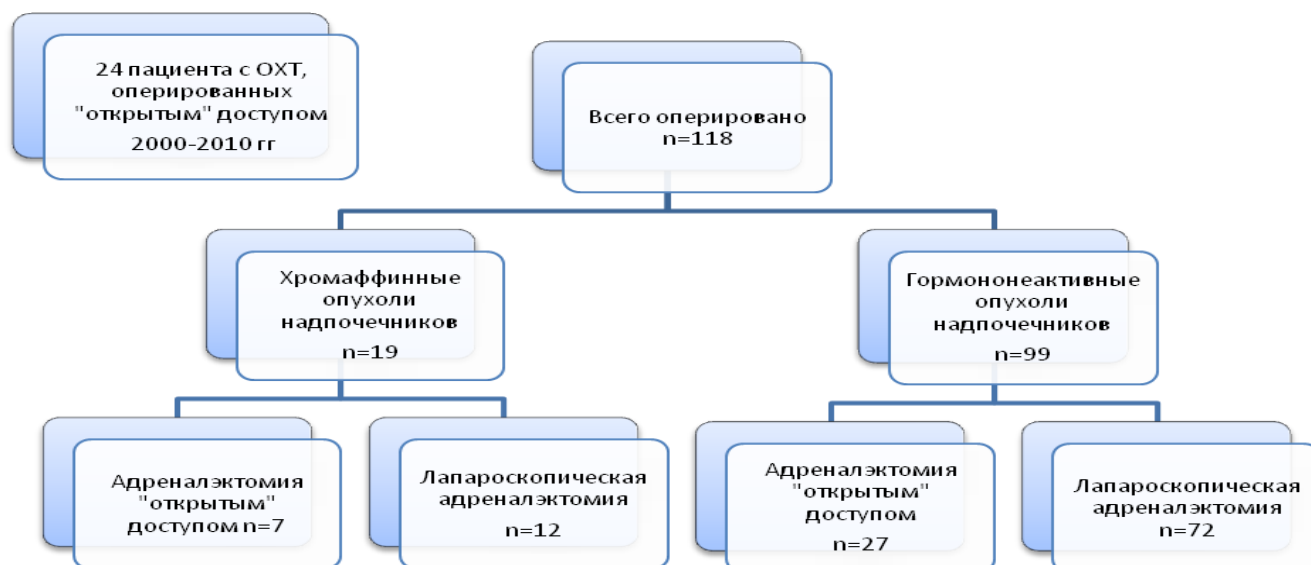


Рис.1. Дизайн исследования

При оценке злокачественности удаленной ОХТ учитывали критерии шкалы оценки гистологических признаков феохромоцитомы – Pheochromocytoma of the adrenal gland Scaled Score (PASS), предложенной L.D.Thompson в 2002 году. При сумме баллов ниже 4 опухоль расценивали как доброкачественную; 4 балла и более – как опухоль с потенциалом малигнизации. Анализ клинических данных, результатов лабораторных и топических исследований был проведен

ретроспективно после морфологического исследования удаленной опухоли, в результате которого пациенты были разделены на 2 группы. **В первую вошли 30 больных с доброкачественными феохромоцитомами, во вторую – 13 пациентов с ОХТ, у которых количество баллов по шкале PASS превышало 3, что соответствовало потенциально злокачественной феохромоцитоме.**

До операции у всех пациентов был изучен гормональный фон, проведено УЗИ, КТ с болюсным усилением. Пяти пациентам выполнена магнитно-резонансная томография надпочечников.

С 2010 года всем пациентам с опухолями надпочечников и АГ определяли уровень метанефринов и норметанефринов в суточной моче методом иммуноферментного анализа. С 2011 года пациентам с ОХТ проводили предоперационную подготовку альфа-1 адреноблокаторами до достижения стойкой нормотензии в течение не менее двух недель.

У 35 больных с опухолями надпочечников ЭД диагностировали с помощью кожной термометрии с локальным нагревом прибором «Микротест». Замеры выполняли перед адреналэктомией, через пять суток после нее и через год.

Все 43 больных с ОХТ были прооперированы. Кроме того, хирургические вмешательства выполнены еще 99 пациентам с другой патологией надпочечников. **С 2011 по 2018 г. «открытая» адреналэктомия была выполнена в 34 (28,81%) случаях, лапароскопическая – в 84 (71,19%), в том числе в 12 – по поводу ОХТ (рис.1).** Группу сравнения составили 72 больных с ГНОН, оперированных лапароскопическим доступом, и 31 пациент с ОХТ, которым выполнена адреналэктомия из «открытого» доступа.

ЛАЭ выполняли из бокового доступа. Интраоперационно учитывали эпизоды подъема систолического АД более чем на 33% от исходного, нарушения сердечного ритма и тахикардию более 110 ударов в минуту, потребность введения вазоактивных препаратов и продолжительность их применения. Течение раннего послеоперационного периода оценивали по выраженности болевого синдрома с использованием десятибалльной шкалы боли, потребности в анальгетиках, по характеру изменений АД, наличию осложнений, длительности пребывания в стационаре.

Изучение отдаленных результатов через год и более после адреналэктомии проводили методом анкетирования по телефону.

Анализ полученных результатов проводили с помощью стандартных прикладных компьютерных программ Statistica for Windows 6,0, Excel 2003. Для выявления значимых различий в рассматриваемых группах использовали 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. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена. Пороговый уровень статистической значимости (p) принят 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При доброкачественных ОХТ клинические проявления были разнообразнее. **При потенциально злокачественных ОХТ** основными жалобами, кроме повышенного АД, были боли в поясничной области, а также головные и за грудиные. Разница в клинических проявлениях была статистически не значимой.

Длительность анамнеза АГ у больных 1-й группы ($3,62 \pm 3,38$ года) достоверно превышала таковую больных 2-й группы ($2,33 \pm 1,15$ года) ($p=0,005$). Для потенциально злокачественных опухолей было характерно скрытое течение заболевания и персистирующая форма АГ ($p=0,049$, $-R=0,29$).

В группе доброкачественных опухолей срок, прошедший с появления первых симптомов до постановки диагноза ОХТ, составил $3,54 \pm 3,42$ года, **в группе потенциально злокачественных ОХТ – $1,87 \pm 1,31$ года, что было достоверно меньше ($p=0,009$, $R=0,50$).** Усиление болей в поясничной области имело зависимость средней величины с количеством баллов по шкале PASS ($p=0,009$, $R=0,42$).

У 16 больных с ОХТ и у 35 с морфологически подтвержденными ГНОН исследовано содержание норметанефринов в суточной моче. Повышение их уровня выше нормальных значений обнаружено у большинства пациентов с ОХТ. **Чувствительность метода составила 81,2%: при доброкачественных феохромоцитомах – 81,8%, при потенциально злокачественных – 80%.** При

потенциально злокачественных феохромоцитомах показатели метанефринов в суточной моче в среднем были выше нормы в 1,22+/-0,66 раз. У пациентов с ОХТ с низким потенциалом злокачественности – в 3,6+/-2,44 раза. **Разница в степени повышения этих показателей у пациентов ОХТ с низким и высоким потенциалом малигнизации была статистически значительной (p=0,04, R=0,51).**

При ретроспективном анализе результатов исследования содержания метанефринов в суточной моче у пациентов с ГНОН в 12 случаях (34,2%) из 35 также диагностировано повышение их уровня в среднем в 1,55 от нормативного показателя. **Процент ложноположительных результатов составил 34,3, специфичность теста – 65,7%.**

Определены дооперационные предикторы ОХТ с потенциалом злокачественности (таб. 1).

Таблица 1

Предикторы ОХТ с потенциалом злокачественности

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 АГ	0,29	0,05
Скрытое течение заболевания	0,28	0,04

По данным КТ ОХТ с высоким потенциалом злокачественности имели больший размер, но разница не была значительной (p=0,07; R=0,27). Во всех случаях нативная плотность феохромоцитом превышала 10 HU и колебалась от 15 до 55 HU. **Значительной разницы в нативной плотности (p=0,23; R=0,37), а также степени накопления контраста опухолевой тканью (p=0,22; R=0,42) между пациентами обеих групп не выявлено.**

Все пациенты с ОХТ получали предоперационную подготовку. При использовании адренергической блокады в комплексе с коррекцией гиповолемии, отмечено достоверно меньшее количество эпизодов нарушений сердечного ритма ($p=0,04$) во время хирургического вмешательства, а также признаков ишемии миокарда по данным ЭКГ в раннем послеоперационном периоде ($p=0,04$). При исследовании периоперационного периода у 15 (88,23%) из 17 пациентов, получавших предоперационную подготовку альфа-1 адреноблокаторами продолжительностью не менее 16 дней, колебаний АД 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. Им не потребовалось введение вазопрессоров более, чем на 10 минут ($p=0,03$, $R=0,48$).

Двенадцати пациентам с ОХТ выполнены ЛАЭ, 31 – «открытые» операции. После ЛАЭ интра-, послеоперационных осложнений и летальных исходов не было. **Статистически значимых различий в количестве эпизодов изменения интраоперационного АД, возникновения сердечных аритмий, клинически значимой тахикардии, а также случаев введения вазоактивных препаратов от вида хирургического доступа не обнаружено (таб. 2).**

Пациентам после ЛАЭ потребовалось достоверно меньшее количество обезболивающих препаратов, а длительность госпитализации была значимо короче.

При сравнении ЛАЭ, выполненных по поводу ОХТ и опухолей надпочечников иной природы, достоверных различий в продолжительности операции, объеме кровопотери, количестве интраоперационных и послеоперационных осложнений, количестве конверсий, течении послеоперационного периода и его продолжительности в условиях стационара не выявлено (таб. 3).

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 ($r=0,39$, $p=0,03$). В трех случаях при ГНОН диаметром от 10 см выполнена гибридная адреналэктомия, что ускорило процесс мобилизации, не влияя на течение послеоперационного периода и продолжительность госпитализации. Проведение симультанной операции при ЛАЭ увеличило продолжительность оперативного вмешательства на 15–20 минут, не влияя на количество

послеоперационных осложнений и продолжительность госпитализации ($p=0,009$ и $p=0,006$).

Таблица 2

Течение периоперационного периода у пациентов с ОХТ
в зависимости от операционного доступа

Клинические показатели	ЛАЭ n=12	Открытые вмешательства n=31	p
Количество эпизодов повышенного АД	4 (33,3%)	11 (35,4%)	0,59
Количество эпизодов снижения АД	11 (91,7%)	24 (77,4%)	0,27
Количество эпизодов тахикардии	11 (91,7%)	22 (71%)	0,14
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
Болевой синдром в первые сутки	3,0±0,9 балла	4,8 ± 1,2 баллов	0,05*
Количество инъекций трамадола на одного больного	5±3	9±5	0,009*
Количество инъекций НПВС на одного больного	6±1	14±4	0,006*

*статистически достоверно (критерий Фишера)

При морфологическом исследовании 43 феохромоцитом количество баллов по шкале PASS колебалось от 0 до 10: в 30 препаратах – от 0 до 3 (доброкачественные опухоли), в 13 – от 4 до 10 (потенциально злокачественные опухоли). 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%), а также инвазию сосудов и капсулы, крупные гнезда или диффузный рост опухолевых клеток (46,2%). Веретенообразные клетки были найдены лишь в одном случае (7,7%). Остальные признаки злокачественности диагностированы в 25–30% случаев.

В 25 препаратах (**PASS от 0 до 3 баллов**) обнаружены только четыре признака малигнизации: в 30,8% – центральные и обширные очаги некрозов опухолевых клеток, в 23,1% – инвазию капсулы надпочечника, клеточный полиморфизм и гиперхромия ядер.

Таблица 3

Лапароскопические операции по поводу ОХТ
и прочих новообразований надпочечников

Диагностические и клинические данные	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 эритромаcсы	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)

При диспансерном наблюдении диагностировано три рецидива ОХТ (7,69%) на стороне удаленной опухоли в течение первых двух лет после оперативного вмешательства. Их возникновение 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 ($p=0,82$, $r=0,03$).

По результатам опроса большинство больных (70,0%) в отдаленном периоде субъективно оценили общее состояние своего здоровья как отличное и очень хорошее. Остальные 30,0% пациентов считали свое самочувствие хорошим. В 70% сохраняется нормотензия без медикаментозной коррекции. У шести (30%) имеется АГ, требующая гипотензивной терапии, при этом отмечено статистически достоверное снижение ее степени ($p=0,01$, $r=0,62$). **Сохранение или рецидивирование АГ характерно для пациентов, возраст которых перед адреналэктомией был 45 и более лет** ($p=0,03$, $r=0,48$).

При проведении кожной термометрии с локальным нагревом у всех пациентов с феохромоцитомами (12) и ГНОН (23) на фоне эссенциальной АГ до операции диагностирована ЭД (таб. 4).

Таблица 4

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-я 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-я группа $n=23$ (инцицентоломы и АКР)	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

p_1 – достоверность между 1-й группой и здоровыми лицами

p_2 – достоверность между 2-й группой и здоровыми лицами

p_3 – достоверность между 1-й и 2-й группой

*различия достоверны

В раннем послеоперационном периоде у больных с ОХТ отмечено улучшение функции эндотелия. У пациентов с ГНОН после адреналэктомии этих изменений не обнаружено.

Через год после операции у больных с ОХТ обнаружена тенденция к снижению, по сравнению с ранним послеоперационным периодом, но показатели оставались недостоверно выше дооперационных (таб. 5).

Таблица 5

Индексы тепловой вазодилатации у больных с ОХТ
о 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-я группа n=12 (феохромоцитомы до операции)	2,87±1,70	1,74±1,13	1,76±1,24
2-я группа n=12 (феохромоцитомы на 5-е сутки после операции)	5,03±3,48	4,47±3,69	6,23±3,21
3-я 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

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 лет.

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 ГНОН различного диаметра у пациентов, оперированных «открытым» доступом и с использованием эндовидеохирургических технологий, не обнаружено. ЛАЭ 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 и ГНОН на фоне эссенциальной АГ 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

1. Наличие АГ, особенно ее пароксизмальной формы, служит основанием для УЗИ надпочечников, а при обнаружении в них образования необходимо изучение их гормональной функции.
2. Ложноположительные тесты метанефринов в суточной моче встречаются у 34,2% пациентов с ГНОН, 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 метанефринов в суточной моче в 4,6 и более раз.
3. 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.
4. Для исключения «немой» или «скрытой» феохромоцитомы показано проведение КТ забрюшинного пространства с болюсным усилением. Для ОХТ характерна нативная плотность образования $31,5 \pm 10,45$ НУ с увеличением после введения контрастного вещества до $58,38 \pm 13,48$ НУ. Размеры, нативная плотность и плотность после контрастирования значительно не зависят от потенциала злокачественности феохромоцитом.
5. Всем пациентам с ОХТ показана предоперационная подготовка альфа-1 адреноблокаторами до достижения стойкой нормотензии в течение не менее двух недель, которая не избавляет от интраоперационных колебаний АД, но минимизирует их.
6. Показанием к «открытой» адреналэктомии служат размер опухоли по данным КТ более 10 см и подозрение на злокачественную природу опухоли надпочечника. К относительным противопоказаниям к ЛАЭ относятся перенесенные ранее операции на верхнем этаже брюшной полости и забрюшинном пространстве.

7. Симультанные операции как при ГНОН, так и при ОХТ, выполненные как «открытым», так и лапароскопическим доступом, не ухудшают ближайшие и отдаленные результаты и могут быть рекомендованы.
8. Все пациенты после адреналэктомии подлежат диспансерному наблюдению, что позволяет своевременно диагностировать рецидивы заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Котельникова Л.П. Сравнительная оценка течения раннего и позднего послеоперационного периода после хирургического лечения опухолей надпочечников с использованием различных доступов / Л.П.Котельникова, Р.А.Степанов, А.Н.Федачук, О.В.Баженова // Сучасні медичні технології №3 (19). - 2013. – С. 86-88.
2. Котельникова Л.П. Клинико-морфологические особенности хромаффинных опухолей / Л.П.Котельникова, А.Н.Федачук, Г.Ю.Мокина // Медицинский альманах. - 2014. – №5 (35). – С. 142-145.
3. Котельникова Л.П. Преимущества и осложнения лапароскопических адреналэктомий / Л.П.Котельникова, А.Н.Федачук, О.В.Баженова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Том 16. - №5 (4) – С. 1403-1405.
4. Котельникова Л.П. Диагностическая ценность определения метанефринов в суточной моче при опухолях хромаффинной ткани / Л.П.Котельникова, А.Н.Федачук // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Том 32. - №6. - С. 31-35
5. Котельникова Л.П. Эндохирургические вмешательства при опухолях надпочечников / Л.П.Котельникова, А.Н.Федачук, Г.Ю.Мокина // Пермский медицинский журнал. - 2016. – Том 33. - №4. – С. 12-16.
6. Котельникова Л.П. Кожная термометрия с локальным нагревом в оценке функционального состояния эндотелия у пациентов с опухолями надпочечников / Л.П.Котельникова, А.Н.Федачук // Новости хирургии. - 2019. - Том 27. - №1. – С. 66-72.
7. Котельникова Л.П. Сравнительная оценка ближайших результатов оперативного лечения заболеваний надпочечников при использовании различных доступов / Л.П.Котельникова, Р.А.Степанов, А.Н.Федачук, О.В.Баженова // Сборник научных работ профессорско-преподавательского состава. Научная Сессия ПГМУ им.ак.Е.А.Вагнера. - 2013. – Пермь. – С. 51-53.
8. Котельникова Л.П. Преимущества лапароскопической адреналэктомии / Л.П.Котельникова, А.Н.Федачук, О.В.Баженова // Материалы межрегиональной научной сессии молодых ученых «Молодые ученые – здравоохранению Урала». Пермь. - 2016. - С. 63-70.
9. Котельникова Л.П. Симультанные операции при опухолях надпочечников / Л.П.Котельникова, О.С.Каменева, А.Н.Федачук // Современные аспекты

хирургической эндокринологии: Материалы 25 Всероссийского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения». Самара, 1-3 октября. - 2015 г. - С. 351-354.

10. Котельникова Л.П. Хирургические вмешательства при злокачественных опухолях надпочечников / Л.П.Котельникова, **А.Н.Федачук**, Г.Ю.Мокина // 26 Российский симпозиум по хирургической эндокринологии «Калининские чтения». Материалы симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии». г. Ижевск. - 2016. - С. 121-124.

11. Котельникова Л.П. Осложнения адреналэктомий / Л.П.Котельникова, **А.Н.Федачук**, Г.Ю.Мокина // Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского №1. -2017. - №633. - С. 556.

12. Котельникова Л.П. Функциональное состояние эндотелия у больных с эндокринной и эссенциальной гипертонией / Л.П.Котельникова, **А.Н.Федачук** // Актуальные проблемы эндокринной хирургии. XXVIII Российский симпозиум по эндокринной хирургии с участием эндокринологов «Калининские чтения». г. Саранск. - 2018. - С. 226-231.

13. Котельникова Л.П. Отдаленные результаты хирургического лечения опухолей хромаффинной ткани / Л.П.Котельникова, **А.Н.Федачук** // Материалы XIII международной конференции «Онкология-XXI век». – Баку. - 2019. - С. 126-129.

ПАТЕНТЫ И РАЦИОНАЛИЗАТОРСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Предикторы опухолей хромаффинной ткани с биологическим и высоким потенциалом злокачественности: рационализаторское предложение № 2782 от 12.04.2019 г., принятое ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России / Л.П. Котельникова, А.Н. Федачук. – Пермь, 2019.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

ГНОН – гормонально-неактивная опухоль надпочечника

КТ – компьютерная томография

ЛАЭ – лапароскопическая адреналэктомия

МПК – метилированные производные катехоламинов (метанефрины, норметанефрины, метокситирамин)

ОХТ – опухоли хромаффинной ткани

СО – симультанные операции

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭД – эндотелиальная дисфункция

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

Научное издание

Федачук Алексей Николаевич

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 28.08.2019 г.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1.

Тираж 100 экз.

Отпечатано в издательско-полиграфическом комплексе
«ОТ и ДО» 614094, г. Пермь, ул. Овчинникова, 19,
тел./факс (342) 224-47-47