

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Чаусова Вера Геннадьевна

**Возможности выполнения органосохраняющих операций при
образованиях надпочечников.**

14.01.17 - Хирургия

Диссертация

На соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Семенов Дмитрий Юрьевич

Санкт-Петербург

2017 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
Список сокращений.....	5
Введение.....	6
Глава 1. Современная дифференциальная диагностика и хирургическое лечение опухолей надпочечников (обзор литературы).....	15
1.1. Современная классификация и эпидемиология опухолей надпочечников.....	15
1.2. Стандартные методы дооперационной дифференциальной диагностики опухолей надпочечников.....	18
1.3. Хирургическое лечение опухолей надпочечников.....	24
1.3.1. Показания к хирургическому лечению опухолей надпочечников и выбору объема оперативного лечения.....	24
1.3.2. Современные методы хирургического лечения опухолей надпочечников.....	29
1.3.3. Возможности интраоперационного УЗИ.....	32
1.4. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения опухолей надпочечников.....	33
1.4.1. Непосредственные результаты хирургического лечения опухолей надпочечников.....	33
1.4.2. Отдаленные результаты хирургического лечения опухолей надпочечников.....	36
Глава 2. Материалы и методы.....	40
2.1 Общая характеристика исследованных больных.....	40
2.2. Дооперационные методы дифференциальной диагностики опухолей надпочечников.....	45
2.2.1. Исследование гормонального статуса пациента.....	45
2.2.2. Ультразвуковое исследование надпочечников.....	46
2.2.3. Компьютерная томография надпочечников.....	47

2.2.4. Тонкоигольная аспирационная биопсия и трепанбиопсия опухолей надпочечников.....	48
2.2.5. Определение активности теломеразы.....	49
2.3. Методы и объем хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников.....	51
2.3.1. Методы хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников.....	51
2.3.2. Объем хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников.....	53
2.4 Методы интраоперационной диагностики опухолей надпочечников.....	56
2.5. Оценка непосредственных результатов различных объемов оперативного лечения опухолей надпочечников.....	57
2.6. Оценка отдаленных результатов различных объемов оперативного лечения опухолей надпочечников.....	57
2.7. Статистическая обработка результатов.....	60
Глава 3. Результаты дифференциальной диагностики и хирургического лечения опухолей надпочечника в исследуемых группах пациентов.....	61
3.1. Результаты дифференциальной диагностики различных опухолей надпочечников.....	61
3.1.1. Результаты оценки клинико-лабораторных данных у больных с доброкачественными и злокачественными образованиями надпочечников.....	61
3.1.2. Роль ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике опухолей надпочечников.	64
3.1.3. Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике опухолей надпочечников.	67
3.1.4. Роль дооперационного цитологического и гистологического исследований.....	69

3.1.5. Определение активности теломеразы в дооперационной дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей надпочечников.....	70
3.1.6. Результаты применения различных методов интраоперационной диагностики опухолей надпочечников.....	72
3.2. Результаты хирургического лечения опухолей надпочечника в исследуемых группах пациентов.....	75
3.2.1. Непосредственные результаты различных объемов операций.....	75
3.2.2. Отдаленные результаты резекций надпочечников и адреналэктомий.....	80
Глава 4. Анализ полученных результатов дифференциальной диагностики и хирургического лечения опухолей надпочечника в исследуемых группах пациентов.....	88
4.1. Анализ диагностической значимости современных методов дооперационной диагностики опухолевых образований надпочечников.....	88
4.2 Анализ применения различных методов интраоперационной диагностики опухолей надпочечников.....	92
4.3 Анализ непосредственных результатов различных объемов операций.....	93
4.4 Анализ отдаленных результатов различных объемов операций.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренкортикотропный гормон

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ДГЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат

17-ОКС - 17-оксикортикостероид

17-КС – 17-кетостероид

СЭФ – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

ИЛ-6 – интерлейкин 6

РЭА - раково-эмбриональный антиген

ВВЕДЕНИЕ.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.

В последние десятилетия, в связи с совершенствованием различных методов диагностики, таких как УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ, увеличилась частота выявления опухолей надпочечников как клинически активных, так и так называемых инциденталом - образований случайно выявленных при каком-либо исследовании и клинически не проявляющихся (Майстренко Н.А 2001, Калинин А.П 2004, Е.А.Трошина, Н.В.Молашенко 2009, Ветшев П.С., Е. И. Коваленко 2003). Распространенность инциденталом среди всех пациентов, которым была выполнена КТ брюшной полости достигает 7%. [59, 104] На аутопсии инциденталомы обнаруживают в 8,7% случаев. (Ветшев П.С., Ипполитов Л.И 2002, Siren J., Tervahartiala P. 2000)

Выявление гормональной активности образования является абсолютным показанием к оперативному лечению. Тактика ведения пациентов с гормонально неактивными образованиями вызывает множество вопросов. Абсолютным показанием к оперативному лечению в этой группе пациентов является только злокачественность образования, однако в настоящее время точно определить характер опухоли позволяет лишь послеоперационное гистологическое исследование. Исследование цитологического материала в диагностике адренокортикального рака неэффективно так как основным различием между аденомами и высокодифференцированными карциномами является инвазия капсулы и сосудов, что невозможно определить по клеточному материалу получаемому при ТАБ (Е.А.Трошина, Н.В.Молашенко 2009, Ветшев П.С., Е. И. Коваленко 2003). Большинство специалистов в настоящее время рекомендуют использовать ТАБ только в дифференциальной диагностике метастатических поражений надпочечников(Е.А.Трошина, Н.В.Молашенко 2009, Ветшев П.С., Е. И. Коваленко 2003). Метод трепан-биопсии является более травматичным и так же не позволяет оценить инвазию всей капсулы образования [74, 174,

178].

По мнению большинства специалистов, размер опухоли больше 3-4см является показанием к оперативному лечению, образования менее 3см можно наблюдать. Однако некоторые авторы считают возможным наблюдать образования менее 6см в диаметре [2, 13, 184]. Описаны примеры удаления образований менее 3 см в диаметре, которые при последующем гистологическом исследовании оказались аденокарциномами (Linos D.A., Stylopoulos N. 1996).

Такие современные методы визуализации как, например, КТ также не позволяют однозначно определить характер образования. По данным литературы, злокачественные опухоли чаще всего имеют плотность от 25-49 HU, но некоторые авторы указывают, что они могут иметь и более низкую плотность до 18 HU (Boland G.W., Lee M.J.1998, Korobkin M., Giordano T.1996). Такие же критерии как неоднородность структуры и четкость контура на ранних стадиях не имеют существенных различий между доброкачественными и злокачественными образованиями и становятся значимы только при запущенном процессе, инвазии опухоли в соседние органы и ткани.

Таким образом, в настоящее время показанием к оперативному лечению является невозможность исключить злокачественность выявленного образования. Во всех этих случаях невозможность исключить онкопатологию также вынуждает выполнять адреналэктомию, руководствуясь принципами абластики.

Однако достаточно частой патологией являются двусторонние поражения надпочечников, например при наследственных феохромоцитомах, частота поражения обоих надпочечников составляет 10%, среди альдостерон-продуцирующих образований – 4,3% [61]. Адреналэктомию у пациентов с билатеральными и мультифокальными образованиями, а также пациентов с единственным надпочечником чревата развитием послеоперационных осложнений, связанных с надпочечниковой недостаточностью. Риск развития

Адиссонова криза у пациентов, перенесших двустороннюю адреналэктомию, достигает 35%, а риск смерти – 3%. Кроме того последующее назначение заместительной гормональной терапии у данной группы пациентов приводит к значительному ухудшению качества жизни. У таких больных особенно значимым является сохранение хотя бы части органа способной взять на себя гормонпродуцирующую функцию.

Современные технологии и оборудование позволяют выполнять прецизионные оперативные вмешательства, в том числе и на надпочечниках. Выполнение органосохраняющих операций позволило бы решить многие из перечисленных вопросов. В литературе очень небольшое количество статей посвящено резекциям надпочечников, что на наш взгляд в основном связано: во-первых, с отсутствием четких критериев диагностики злокачественности опухоли на дооперационном этапе и, во-вторых, достоверных данных об отдаленных результатах и вероятности возникновения рецидива после органосохраняющих операций. По данным зарубежных авторов отдаленные результаты после резекций и после адреналэктомий значимо не отличались. После резекции надпочечников частота рецидивов составила всего 3%. Однако при наследственных или двусторонних мультифокальных поражениях надпочечников она может достигать 21%, что возможно обусловлено не столько местным рецидивом удаленной опухоли, сколько прогрессией заболевания и появлением новых образований в оставленной ткани.

Исходя из вышеизложенного, актуальным является поиск новых критериев дооперационной диагностики и онкомаркеров, определение которых, на дооперационном этапе, сделало бы возможным более четко и обоснованно ставить показания к оперативному лечению и его объему. С одной стороны это позволит у ряда пациентов с образованиями надпочечников отказаться от оперативного лечения в пользу динамического наблюдения. С другой стороны, приведет к более раннему выявлению злокачественных образований в группе пациентов с небольшими (менее 3см)

опухолями, и как следствие более благоприятному прогнозу, а также позволит выполнять пациентам с гормонпродуцирующими опухолями и двусторонними образованиями надпочечников органосохраняющие операции.

В последние годы много работ посвящено теломеразе, как перспективному онкомаркеру, выявляемому при раке различной локализации. Теломераза – это РНК-зависимая ДНК-полимераза или обратная транскриптаза необходимая для синтеза ДНК в делящихся клетках. В соматических клетках по мере их дифференцировки активность этого фермента падает. Опухольтрансформированные клетки, в 85-90% случаях, имеют атипичную, патологически повышенную экспрессию данного фермента вне зависимости от степени дифференцировки. Теломеразный комплекс состоит из пяти основных белковых субъединиц, однако только субъединица hTERT коррелирует и маркирует непосредственно опухолевые клетки. Повышение экспрессии субъединицы hTERT теломеразного комплекса описано при злокачественных опухолях яичников, матки, легких, лейкозах. Определению данного онкомаркера при злокачественных образованиях надпочечников посвящены единичные зарубежные исследования с небольшой выборкой пациентов, по результатам которых нельзя сделать однозначных выводов о значимости определения экспрессии теломеразы в дифференциальной диагностике опухолей надпочечников. (Yasuhiro Hirano, Kimio Fujita 1998). По данным литературы для определения этого онкомаркера можно использовать как биоптат из опухоли, так и клеточный аспират, что позволяет выполнять это исследование на дооперационном этапе.

Не менее важным представляется совершенствование техники органосохраняющих оперативных вмешательств, которая на сегодняшний день недостаточно отработана вследствие незначительного количества подобных операций. Использование современных методов интраоперационной визуализации таких как интраоперационное УЗИ, 3D

изображение роботизированного комплекса позволит выполнять максимально прецизионные вмешательства, что позволит свести риск рецидива к минимуму.

Оценка отдаленных результатов данной техники позволит расширить показания для такого вида оперативных вмешательств и тем самым избежать возможных интраоперационных осложнений и улучшить качество жизни некоторых категорий пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Улучшение результатов хирургического лечения пациентов с опухолевыми образованиями надпочечников путем совершенствования методов дооперационной и интраоперационной диагностики и внедрения в практику органосохраняющих операций.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

1. Оценить диагностическую значимость стандартных методов исследования в дифференциальной дооперационной диагностике опухолей надпочечников.

2. Изучить роль определения активности теломеразы в комплексной дооперационной дифференциальной диагностике опухолей надпочечников.

3. Изучить значение интраоперационного УЗИ в комплексной интраоперационной дифференциальной диагностике опухолей надпочечников.

4. Сформулировать показания и усовершенствовать методику органосохраняющих операций при заболеваниях надпочечников.

5. Оценить непосредственные и отдаленные результаты органосохраняющих операций (вероятность возникновения рецидива, частоту послеоперационных осложнений, длительность пребывания в стационаре).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании проанализирована диагностическая значимость наиболее важных дооперационных методов дифференциальной диагностики опухолевых образований надпочечников, изучена роль определения активности теломеразы в комплексной дооперационной диагностике, изучена роль интраоперационного УЗИ в хирургическом лечении новообразований надпочечников. На основании полученных данных определены показания к выполнению органосохраняющих операций. Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты различных по объему оперативных вмешательств. Доказана безопасность и эффективность выполнения органосохраняющих вмешательств, определены их преимущества у пациентов, как с двусторонними, так и односторонними образованиями надпочечников.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

В работе определены показания к выполнению органосохраняющих вмешательств. Описаны особенности применения и преимущества интраоперационного УЗИ при выполнении резекций надпочечников. Эффективность и безопасность такого объема оперативного вмешательства позволяет рекомендовать органосохраняющие операции при доброкачественных образованиях надпочечников к более широкому применению в хирургических стационарах.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Отдельно взятые характеристики опухоли, оцениваемые с помощью стандартных методов дооперационной диагностики, имеют низкую диагностическую значимость, однако при комплексной оценке мы

можем с высокой точностью предполагать характер опухоли на дооперационном этапе.

2. Определение активности теломеразы в опухоли надпочечника не имеет большого значения, как самостоятельный метод, однако в комплексе с остальными характеристиками опухоли повышает точность дооперационного определения характера опухоли.
3. Применение интраоперационного УЗИ позволяет оценить местную распространенность опухоли, исключить наличие дополнительных образований в визуально неизменной ткани надпочечника, облегчает поиск опухолей небольшого размера в толще железы.
4. Выполнение органосохраняющих операций показано всем пациентам с образованиями надпочечника, имеющими низкий риск злокачественности по данным дооперационного обследования, при условии, что неизменная, оставляемая ткань железы составляет не менее 1/3 органа.
5. Органосохраняющие операции сопоставимы по эффективности и количеству осложнений с адреналэктомиями, однако позволяют избежать надпочечниковой недостаточности у пациентов с двусторонними опухолями.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Органосохраняющие операции при доброкачественных образованиях надпочечников успешно применяются в практической работе клиники общей хирургии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» и отделения хирургии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Полученные результаты используются в подготовке студентов, аспирантов, врачей-интернов и клинических ординаторов на кафедре общей хирургии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» (СПб, ул. Л.Толстого, 6/8).

По результатам исследования опубликовано 11 печатных работ.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Результаты проведенных исследований доложены и обсуждены на научно-практических конференциях:

1. IV международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения – 2011», Санкт-Петербург 2011г.

Доклад: Значение определения уровня активности теломеразы в дооперационной дифференциальной диагностике злокачественных опухолей надпочечников.

2. LXXIII ежегодной итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины, Санкт-Петербург 2012г.

Доклад: «Значение определения уровня активности теломеразы в дооперационной дифференциальной диагностике опухолей надпочечников»

3. V Международный научный форум "Современные технологии в эндокринной хирургии", Санкт-Петербург 2013г.

Доклад: "Робот-ассистированные вмешательства в лечении заболеваний надпочечников"

4. IV ежегодная конференция молодых ученых и специалистов ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург 2013г.

Доклад: «Возможности использования метода определения уровня активности теломеразы в дооперационной диагностике злокачественных опухолей надпочечников».

5. 17 съезда эндоскопических хирургов России, Санкт-Петербург 2014г.

Доклад: «Лечение образований надпочечников с использованием роботизированного комплекса».

6. Петербургский онкологический форум (1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием) «Белые Ночи – 2015», Санкт-Петербург 2015г.

Доклад: «Эндовидеохирургические, робот-ассистированные органосохраняющие операции при опухолях надпочечников».

7. Юбилейная научная сессия «От трансляционных исследований — к инновациям в медицине» посвященная 35-летию ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург 2015г.

Доклад: « Возможности современных хирургических технологий в лечении опухолевых заболеваний надпочечников».

8. Всероссийского конгресса с международным участием " ХИРУРГИЯ - XXI век: соединяя традиции и инновации", Москва 2016г.

Доклад: Преимущества роботассистированных вмешательств в хирургии надпочечников.

9. Национальный хирургический конгресс совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ, Москва 2017г.

Доклад: Роботассистированные вмешательства в хирургии надпочечников.

Глава 1. Современная дифференциальная диагностика и хирургическое лечение опухолей надпочечников (обзор литературы).

1. 1. Современная классификация и эпидемиология опухолей надпочечников.

За последние десятилетия опухоли надпочечников перестали быть редким заболеванием. Развитие современных визуализирующих технологий позволяет обнаруживать новообразования диаметром менее 1 см, что привело к более частому выявлению гормонпродуцирующих опухолей проявляющихся клинически, например стойкой, плохо корригируемой артериальной гипертензией. Так же появилась значительная по численности группа пациентов с случайно выявленными образованиями надпочечников, которые клинически никак не проявлялись, а исследование проводилось по поводу другой патологии. Такие образования получили название инциденталомы и по разным данным, при КТ – их выявляют в 0,3-4,4% наблюдений. Среди данной группы могут быть опухоли различного гистологического строения. Это и гормонально неактивные аденомы, и опухоли со скрытой, клинически не проявляющейся, гормональной активностью, и злокачественные образования различной этиологии.

Все опухолями надпочечников по клиническим проявлениям можно разделить на две группы: опухоли с гиперпродукцией гормонов и гормонально неактивные образования.

Среди гормонально активных опухолей выделяют: феохромоцитомы, альдостеромы, кортикостеромы, андроген продуцирующие опухоли.

Феохромоцитома - катехоламинсекретирующая опухоль, образующаяся из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и составляющая около 5% от всех образований надпочечников. По данным многих исследований более 25% пациентов с феохромоцитомами имеют

различные генетические мутации, чем обусловлено частое двустороннее и мультифокальное поражение надпочечников при этих опухолях. [90] Не следует забывать и про так называемые "немые" феохромоцитомы, которые на дооперационном этапе не проявляются ни клинически, ни повышением уровня гормонов, и могут приводить к возникновению жизнеугрожающих осложнений как на этапе дооперационного обследования, так и в ходе оперативного лечения. Так, например, по данным Ю. А. Привалова и соавт. у 8,88% пациентов оперированных с диагнозом гормонально неактивная опухоль надпочечника гистологически верифицированы феохромоцитомы. Хотя при тщательном ретроспективном анализе только в 26,6% этих случаев действительно имели место "немые" феохромоцитомы, а остальные пациенты были обследованы не в полном объеме до оперативного лечения [40].

Кортикостерома составляет до 8% от всех образований надпочечников и является вариантом эндогенного АКТГ-независимого гиперкортицизма. Эти опухоли, как правило, протекают с характерной клинической картиной и только в 5-20% случаев по данным разных авторов имеют субклиническое течение.

Альдостерома — солидное образование коркового слоя коры надпочечников, секретирующее альдостерон, один из вариантов первичного гиперальдостеронизма. Альдостерома как правило имеет размер менее 2см, структуру и консистенцию плохо отличимую от нормальной ткани надпочечника, что значительно затрудняет ее интраоперационную визуализацию. В некоторых случаях невозможность визуализировать опухоль заставляет оперирующего хирурга расценивать ситуацию как гиперплазию надпочечника с гиперпродукцией альдостерона и выполнять адреналэктомию.

Андроген продуцирующие опухоли встречаются очень редко (менее 1%) и всегда проявляются характерной клинической картиной маскулинизации.

Группа гормонально неактивных образований, прежде всего, представлена аденомами, распространенность которых среди всех опухолей надпочечников составляет до 70%. Такие образования, как правило, имеют небольшие размеры (до 5см), клинически не проявляются, не имеют тенденции к малигнизации. Хотя некоторыми исследователями описаны случаи появления гормональной активности при наблюдении в течении 2х лет примерно у 10% пациентов, что дает основания рекомендовать повторное обследование через два года для исключения гормональной активности даже пациентам с первично неактивными опухолями.[61, 97] Так же при динамическом наблюдении описывается прогрессивный рост таких образований в среднем на 1-2см за два года, однако при дальнейшем наблюдении увеличения опухоли в размере не происходит.

Небольшую часть этой группы составляют пациенты с кистозными образованиями, которые достаточно часто при обследовании принимают за тканевые в связи с высокой плотностью содержимого кист, а так же более редкие опухоли - миелолипомы, липомы, ангиомы, фибромы.

Другой клинически важной классификацией опухолей надпочечников можно считать разделение на доброкачественные и злокачественные. В структуре хирургической патологии опухолей надпочечников доля злокачественных опухолей составляет 14,2% (А.Н. Кваченюк). Среди них выделяют первичные злокачественные опухоли и метастатические. Наиболее часто метастатически поражаются надпочечники у пациентов с мелкоклеточным раком легкого, почечноклеточным раком, аденокарциномами толстой кишки, предстательной железы. Группа первичных злокачественных опухолей надпочечников неоднородна по структуре и представлена адренокортикальным раком (75%), опухолями мозгового слоя — феохромобластома (21%), стромальными опухолями (4%) — нейробластома, фибросаркома, липосаркома, лейомиосаркомы, лимфомы, злокачественные гемангиоэндотелиомы. По своим клиническим проявлениям злокачественные опухоли могут, как обладать повышенной гормональной активностью, в

большинстве случаев это гиперпродукция кортизола, так быть гормонально-неактивными. При этом некоторые исследователи отмечают, что гиперпродукция кортизола выявляется у 89,5% пациентов с аденокортикальным раком, другие напротив, приводят данные о том, что этот показатель не превышает 15,7%. Такое расхождение отчасти можно объяснить тем, что пациентам более часто стали выполняться скрининговые исследования при которых, выявляются и те опухоли, которые не проявляются клинически. [13, 56]

При макроскопической оценке опухолей после их удаления можно отметить, что все аденомы имеют мягко-эластическую консистенцию, на разрезе опухоль желтого цвета с небольшими включениями красного и серого цвета, так же возможно наличие мелких кист. Для аденокортикального рака характерна более плотная консистенция, а на разрезе преобладает ткань серого или серо-желтого цвета с включениями желтого и красного цвета. Кисты в ткани опухоли имеют геморрагическое содержимое. Обращает на себя внимание, как у аденом, так и у аденокортикальных раков, наличие четкой тонкой капсулы самого образования. (О.В. Филиппова 2012г)

1. 2 Стандартные методы дооперационной дифференциальной диагностики опухолей надпочечников.

Абсолютными показаниями к оперативному лечению опухолей надпочечников является гормональная активность образования и его злокачественный характер. В 2014г были изданы Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака, в которых указано, что при выявлении опухоли надпочечника размером более 1 см, даже при отсутствии клинической картины, в первую очередь рекомендовано исключить или подтвердить гормональную активность образования, которая может проявляться гиперкатехоламинемией, АКТГ-независимым гиперкортицизмом, первичным

гиперальдостеронизмом. С этой целью выполняют ряд стандартных тестов, которые проводятся в два этапа. На первом этапе выбирается тест обладающий наибольшей чувствительностью в отношении определенного спектра синтезируемых гормонов (определение уровня кортизола, катехоламинов, ренина и альдостерона в крови и моче, определение уровня половых гормонов). При положительных или сомнительных результатах необходимо подтверждение автономной опухолевой активности при помощи высокоспецифичного теста (проба с дексаметазоном, проба с водной, натриевой нагрузкой, тест с клонидином). При выявлении гормональной активности образования пациенту без сомнения показано оперативное лечение.

Второй задачей является определение злокачественности опухоли. Дифференциальная диагностика злокачественного и доброкачественного характера опухоли на дооперационном этапе сопряжена со значительными трудностями. Цитологическое и гистологическое исследование материала взятого при тонкоигольной аспирационной биопсии и трепан биопсии информативно лишь в 83—87,5% случаях. Связано это с тем, что основным отличием между аденомой и высокодифференцированным адренокортикальным раком является частота митозов и инвазия сосудов и капсулы органа, что невозможно однозначно определить при этих исследованиях. Кроме того, даже при большом опыте хирурга, получить адекватный материал возможно по данным различных авторов только в 75-97% случаев, а частота осложнений при таких инвазивных вмешательствах достигает 12%. Таким образом, в настоящее время большинство специалистов пришло к выводу, что данные методики оправданы лишь в небольшом проценте случаев в основном с целью дифференциальной диагностики метастатических опухолей надпочечников так как в данном случае цитологическое исследование при адекватно взятом материале может быть информативно в 100% случаев. [74, 174, 178] В уже упомянутых ранее клинических рекомендациях так же указано, что пункционная биопсия не

имеет доказанных преимуществ, ассоциируется с низкой чувствительностью, специфичностью и высокой вероятностью осложнений.

Учитывая малую информативность дооперационных морфологических исследований, большую роль в дифференциальной диагностике играют такие методики как УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ, сцинтиграфия.

Ультразвуковое исследование в силу своей распространенности и относительной дешевизны метода можно отнести к скрининговому. Среди специалистов до сих пор нет единого мнения относительно его диагностической ценности. По мнению ряда авторов, чувствительность метода составляет от 62 до 97% [52, 74]. При этом чем меньше размер образования, и чем больше масса тела пациента, тем она ниже. Для дифференциальной же диагностики между злокачественными и доброкачественными опухолями надпочечников УЗИ становится информативно только в случаях неоперабельных опухолей больших размеров с инвазией в соседние органы. В остальных случаях по данным большинства исследований сонографические характеристики образований значимо не отличаются. Так же стоит отметить, что трансабдоминальное УЗИ не дает информации в отношении объема здоровой ткани надпочечника, что является немаловажным для решения вопроса о возможности выполнения органосохраняющей операции. Наиболее высокая специфичность данного метода отмечена в отношении кист надпочечников по разным данным она достигает 100% [61, 117, 168].

КТ в настоящее время считается наиболее оптимальным методом для выявления опухолей надпочечников, так как обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении данной патологии достигающей 100% по данным некоторых авторов [74]. Несомненным преимуществом данного метода является возможность оценить плотностные характеристики образования, которые косвенно могут говорить о злокачественности или доброкачественности опухоли. Плотность той или иной ткани организма принято оценивать в единицах Хаунсфилда (HU),

которые показывают степень ослабления рентгеновского излучения при прохождении через ткань. При этом коэффициент поглощения дистиллированной воды был принят за ноль.

В Федеральных клинических рекомендациях указано, что для диагностики злокачественного потенциала опухоли в первую очередь рекомендована оценка количественных денситометрических показателей при трехфазной КТ.

В первую фазу определяется нативная плотность опухоли до контрастирования. По данным литературы доброкачественные опухоли обладают достаточно низкими плотностными показателями от -10 до 20 HU, злокачественные же опухоли чаще всего имеют нативную плотность от 25 до 49 HU[102, 155]. Однако эти критерии нельзя считать однозначными, так как встречаются и злокачественные образования более низкой плотности до -18HU, и доброкачественные с нативной плотностью более 25 HU.[3, 140]

Применение контрастного усиления во время КТ имеет большое дифференциально-диагностическое значение. Рекомендуется оценивать плотностные характеристики опухоли после введения контраста и в отсроченную фазу через 10 минут. Многие авторы отмечают раннее и быстрое вымывание контрастного вещества из аденом – 51% на 5 минуте после его введения и 70% на 15 минуте, против 8% и 20%, соответственно, для других опухолей (адренокортикального рака, метастатических опухолей, феохромоцитом). [3, 102, 155, 156, 170] Таким образом вымывание более 50% контрастного вещества через 10 минут после его введения считается более характерными для аденом.

Такие критерии как неоднородность структуры и четкость контура не имеют существенных различий между доброкачественными и злокачественными образованиями на ранних стадиях и становятся значимыми только при запущенном процессе, инвазии опухоли в соседние органы и ткани.

Таким образом согласно федеральным рекомендациям при получении высокоплотных КТ-значений в нативную фазу, задержки контраста в отсроченной фазе злокачественный потенциал опухоли должен оцениваться как высокий, однако данные рекомендации имеют уровень доказательности В (*Рекомендуется. Выполнение может в значительной мере улучшить состояние здоровья. Уровень доказательности ограничен количеством, качеством, согласованностью отдельных исследований, возможностью внедрения в рутинную практику или косвенным происхождением данных*) и однозначного вывода о характере опухоли на дооперационном этапе все равно сделать нельзя.

Еще одним преимуществом КТ является возможность оценки объема неизменной ткани железы, и топографического расположения опухоли относительно этой ткани, а так же крупных сосудов и прилежащих органов, что необходимо при планировании органосохраняющих операций.

Метод МРТ имеет достаточно высокую чувствительность в отношении выявления опухолей надпочечников, однако основным недостатком метода является невозможность количественной оценки плотностных характеристик образования, что делает его мало специфичным для определения злокачественного потенциала опухоли [Солдатова Т.В., 2011г.].

Такой метод диагностики как сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином или ^{131}I -метайодбензилгуанидином — МЙБГ (препарат в России не зарегистрирован) в настоящее время практически не используется, хотя чувствительность сцинтиграфии при заболеваниях надпочечников составляет 75-89%, а сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом может использоваться для топической диагностики опухолей с эктопической продукцией АКТГ, злокачественной феохромоцитомы. Связано это не только с большим процентом ложноположительных результатов, частота которых достигает по данным некоторых авторов 20-29% , но и с широким внедрением и развитием более простых и доступных методов, таких как УЗИ и КТ. [13, 98]

Одним из современных методов диагностики является метод ПЭТ основанный на возможности регистрации изменений метаболизма некоторых веществ в клетках злокачественной опухоли. Наиболее часто с этой целью применяется 2-фтор-2-дезоксиглюкоза меченная ^{18}F (ФГД). При ПЭТ производится регистрация накопления этого изотопа в злокачественных клетках, что позволяет визуализировать злокачественные новообразования как «горячие» очаги на фоне здоровых тканей. Однако применение данного метода ограничено рядом факторов, таких как невозможность использования ПЭТ с ФГД у больных с повышенным содержанием сахара в крови, трудность выявления опухолей менее 1 см, что обусловлено разрешающей способностью современных аппаратов, и высокая стоимость исследования. [36, 3, 44, 78]

В последние годы значительное внимание уделяется поиску новых онкомаркеров, которые можно было бы определять на дооперационном этапе. Одним из таких онкомаркеров, выявляемый при раке различной локализации, является теломераза. Теломераза – это РНК-зависимая ДНК-полимераза или обратная транскриптаза необходимая для синтеза ДНК в делящихся клетках. В соматических клетках по мере их дифференцировки активность этого фермента падает. Опухольтрансформированные клетки, в 85-90% случаях, имеют атипичную, патологически повышенную экспрессию данного фермента вне зависимости от степени дифференцировки. Теломеразный комплекс состоит из пяти основных белковых субъединиц, однако только субъединица hTERT коррелирует и маркирует непосредственно опухолевые клетки. Повышение экспрессии субъединицы hTERT теломеразного комплекса описано при раках различной локализации, в том числе и при злокачественных образованиях надпочечников, однако такие исследования немногочисленны [17, 81, 199]. По данным литературы для определения этого онкомаркера можно использовать как биоптат из опухоли, так и клеточный аспират, что позволяет выполнять это исследование на дооперационном этапе. Для многих злокачественных опухолей так же

характерно повышение сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ИЛ-6, РЭА. Так, например, Бабич А. И. отмечает, что сочетание повышенного СЭФР, РЭА и ИЛ-6 характерно для адренокортикального рака.

Таким образом, на настоящий момент не существует единственного неоспоримого критерия злокачественности опухоли надпочечника. Все дооперационные характеристики опухоли позволяют лишь с большей или меньшей степенью вероятности предполагать характер образования. В связи с этим некоторыми исследователями предлагается использовать комплекс критериев, при сочетании которых опухоль должна расцениваться как злокачественная с большой долей вероятности. Так, например, сочетание таких признаков как боли в животе, поясничной области на стороне локализации опухоли, размер опухоли более 8см, повышение уровня ДГЭАС, кортизола и экскреции в суточной моче 17-ОКС и 17-КС, высокая нативная плотность опухоли при КТ, ее повышение при контрастировании и низкая скорость вымывания контраста позволяет предположить злокачественный характер опухоли до операции в 97% случаев. [Бабич А. И.] Однако, злокачественная опухоль таких размеров, клинически проявляющаяся болевым синдромом, во многих случаях характеризуется инвазией в соседние органы и имеет неблагоприятный прогноз. Комплекс же критериев для опухолей меньшего размера, без клинических проявлений, при своевременном хирургическом лечении которых прогноз для жизни более благоприятный, не определен.

1. 3. Хирургическое лечение опухолей надпочечников.

1.3.1. Показания к хирургическому лечению опухолей надпочечников и выбору объема оперативного лечения.

Хирургическое лечение, несомненно, играет ведущую роль в лечении опухолей надпочечников. Медикаментозная терапия применяется только в отношении гормонально активных образований и носит вспомогательный

характер и применяется, прежде всего, как подготовка к последующему оперативному лечению. Однако трудности дифференциальной дооперационной диагностики приводят к тому, что в настоящий момент нет единых критериев и показаний к оперативному лечению. Большинство исследователей показаниями к оперативному лечению в настоящее время считают:

1. Гормонально активные образования
2. Образования с несомненными признаками злокачественности.
3. Гормонально-неактивные опухоли с высоким риском злокачественности (размер более 3 см, высокая нативная плотность по данным КТ, образования имеющие тенденцию к быстрому росту).

Бесспорным является тот факт, что гормональная активность опухоли является показанием к оперативному лечению. В случае же ее отсутствия, учитывая, что однозначно определить характер опухоли возможно только при гистологическом исследовании, показаниями к операции, как правило, считается высокий потенциал злокачественности. По мнению большинства авторов, опухоли, размер которых не превышает 3-4см, имеют низкую вероятность оказаться злокачественными. 78-87% таких образований являются доброкачественными и могут быть оставлены для динамического наблюдения [18, 19, 94, 162]. Большинство образований размером более 4см так же является доброкачественными (до 96%) , что позволило некоторым авторам сузить показания к операции до условной границы 6см. [2, 184] Однако описаны случаи выявления аденокортикального рака и при образованиях менее 4см в диаметре. Прогноз для жизни у таких пациентов при выполнении оперативного лечения, несомненно, более благоприятен, чем при опухолях больших размеров. [14]

В последние годы, учитывая активное развитие и совершенствование современных методов визуализации, таких как КТ, ряд исследователей считает возможным ставить показания к оперативному лечению на основании плотностных характеристик опухолей. Таким образом условной

границей принятия решения в настоящее время считается нативная плотность по КТ более 20 HU, однако эта граница так же как и размер опухоли весьма условна и можно говорить лишь о более высокой вероятности того или иного морфологического строения опухоли [74].

Особый интерес в настоящее время вызывают возможности выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств. Оставление участка надпочечника, который может взять на себя гормонпродуцирующую функцию позволяет не проводить заместительную терапию в послеоперационном периоде, что значительно улучшает качество жизни пациентов. Кроме того выполнение резекции оправдано и при технических трудностях, связанных с анатомическим расположением надпочечника близко к магистральным сосудам. Особенно значимо сохранение гормонпродуцирующей ткани железы у пациентов в множественными двусторонними опухолями и уже перенесших адреналэктомию в прошлом. Отношение к таким операциям наиболее неоднозначное.

Золотым стандартом объема операции при опухолях надпочечников в настоящее время остается адреналэктомия [11, 27, 118, 151]. Выполнение органосохраняющих операций возможно только при доброкачественном характере опухоли, а учитывая сложности дооперационной диагностики, операция носит, в том числе, диагностический характер. В связи с этим многие опасаются выполнять органосохраняющие операции, считая такой объем недостаточным при выявлении в последующем адренокортикального рака. Однако все больше авторов призывают рассмотреть возможность выполнения резекции надпочечника [136, 154, 157]. По данным литературы до 10% опухолей надпочечников являются двусторонними или мультифокальными, а для наследственных патологий таких как некоторые феохромоцитомы данная цифра может достигать 40% [87]. При оперативном лечении таких пациентов удаление обоих надпочечников приведет к инвалидизации пациента и необходимости пожизненного приема заместительной терапии. У пациентов уже перенесших

адреналэктомии с одной стороны, возникновение опухоли, требующей оперативного лечения, в оставшемся единственном надпочечнике так же ставит врача перед выбором выполнить радикальную операцию адреналэктомии, руководствуясь принципами онконастороженности, или выполнить органосохраняющую операцию, что значительно улучшит качество жизни пациента. Мнения различных специалистов в отношении возможности выполнения органосохраняющих операций расходятся. Так, например, Gopal N. Gupta, MD at all 2014г. даже при множественных феохромоцитомах, выполняют резекции надпочечника и по их данным риск повторного возникновения опухоли не превышает 10%. Нечитайло М.Е., по своим наблюдениям, напротив не рекомендует выполнять резекции надпочечника при мультицентричности образования, опасаясь рецидива. Наиболее хорошие результаты при выполнении резекций надпочечников получены у пациентов с альдостеромами, которые, как правило, имеют небольшие размеры и их гормональная активность не проявляется во время операции значительными колебаниями цифр артериального давления. Хотя в некоторых случаях небольшие размеры и одинаковая плотность с остальной железой не позволяют визуализировать опухоль интраоперационно, а следовательно и выполнить резекцию. В отношении таких опухолей как феохромоцитомы в литературе встречаются прямо противоположные мнения. Одни специалисты говорят о необходимости выполнять органосохраняющие операции, обуславливая это частыми мультифокальными поражениями [115, 132, 196], другие по той же причине говорят о необходимости удаления надпочечника целиком с целью избежать рецидивов[20, 62]. Кроме того вопрос доброкачественного и злокачественного характера феохромоцитом до сих пор остается открытым [20]. В настоящее время однозначно к злокачественным феохромоцитомам относятся только опухоли с отдаленными метастазами, в остальных случаях характер их остается неясным, что побуждает многих специалистов

выполнять адреналэктомию, обуславливая такой объем неизвестным потенциалом злокачественности опухоли.

Наилучшие результаты получены при операциях, выполненных по поводу альдостеромы, которая, как правило, имеет небольшие размеры и является доброкачественной. [Kok K.Y.Y., 2002, Liao C.H., 2006, Hardy R., 2008].

Еще одним показанием к выполнению резекции надпочечника, по мнению Емельяненко С. И. 2010г.[25] могут быть анатомические особенности органа такие как близкое расположение надпочечника к крупным сосудам, а следовательно и значительный риск их повреждения с развитием кровотечения при попытке выделить надпочечник целиком.

Таким образом однозначного мнения по поводу объема операции в настоящее время не существует, преимущества органосохраняющих операций не вызывают сомнений, однако показания к их выполнению а данный момент четко не определены [138, 146, 194].

Методики выполнения резекций надпочечников в настоящее время так же отличаются. Большинство специалистов признают необходимость бережной и прецизионной работы с тканью здорового надпочечника, с целью соблюдения онкологических принципов и при этом оставления максимального количества здоровой ткани органа. Кроме того, при рассечении ткани надпочечника, важной задачей является осуществление надежного гемостаза. В связи с этим использование стандартной электрокоагуляции является нерациональным. Так Нечитайло М. Е. предлагает использовать аппарат Liga Sure Atlas (Covidien) и аппарат высокочастотной электросварочной технологии, Кваченюк А. Н. так же склоняется к применению высокочастотной электросварочной технологии, а Емельянов С. И. отдает предпочтение ультразвуковому скальпелю Ultracision. Пересечение надпочечниковой вены является стандартом при выполнении адреналэктомии, однако при выполнении органосохраняющей операции гормональная функция остаточной ткани надпочечника

сохраняется, а значит целесообразно и сохранить пути поступления гормонов в кровоток. Однако при работе с гормонально активными образованиями тракции опухоли, при непересеченной надпочечниковой вене, могут вызвать резкие скачки артериального давления. В связи с этим Емельянов С. И. рекомендует, до начала выделения опухоли, пересекать центральную вену надпочечника, оставляя только коллатеральные ветви, другие же авторы не считают необходимым лигирование вены надпочечника у всех пациентов, и производят его только при невозможности другим путем выделить опухоль. [25, 63]

1.3.2. Современные методы хирургического лечения опухолей надпочечников.

Традиционно для открытых операций на надпочечниках использовались различные виды доступов :

- лапаротомные
- трансторакальные
- транслюмбальным экстраперитонеальные.

Все эти доступы, несомненно, отличаются высокой травматичностью за счет значительной по протяженности операционной раны, необходимости дополнительной мобилизации тканей, риска повреждения прилегающих органов. Кроме того топографо-анатомические особенности расположения надпочечников увеличивают риск одновременного вскрытия забрюшинного пространства брюшной полости и/или плевральной при торакофренолюмбальном доступе, что увеличивает риск интраоперационных и послеоперационных осложнений. [Базарова Э.Н., 1994, Розина Н.С., 1979, Чернышев В.Н., 1994, Fahcy T.J., 1994], [Торгунаков А.П., 1980, Arid J., 1995, Morita K., 1994], [Богатырев О.П., 1994, Зографски С., 1977, Калинин А.П., 2000, Лосев Р.П., 1994, Рыбакова С.И., 1985].

В последние десятилетия развитие технологий привело к появлению и широкому внедрению в практику малоинвазивных эндоскопических методов лечения. В настоящее время выполнение эндоскопической адреналэктомии можно считать золотым стандартом в хирургии надпочечников. По сравнению с открытыми доступами малоинвазивные методы отличаются небольшим размером послеоперационных ран, а следовательно и меньшей травматичностью, что приводит к уменьшению болевого синдрома в послеоперационном периоде, сокращению сроков реабилитации пациентов, уменьшению периода нетрудоспособности.[41] Совершенствование инструментария и видеоаппаратуры, делает эндоскопические манипуляции более прецизионными и безопасными в отношении риска возникновения возможных осложнений [110, 150].

Впервые публикации о выполнении лапароскопических адреналэктомий появились в 1992г. Операции были успешно выполнены пациентам с первичным альдостеронизмом, синдромом Кушинга и феохромоцитомой. [Higashihara E. 1992, Gagner M. 1992]. В России подобная операция впервые была выполнена в 1995г в клинике абдоминальной хирургии им. С.П. Федорова (Военно-медицинская академия) [Майстренко Н.А., 1996].

В настоящее время используется несколько вариантов доступов для выполнения эндовидеохирургической адреналэктомии. Наиболее популярные из них трансабдоминальный и ретроперитонеальный доступы. При использовании трансабдоминального метода возможно выполнение прямого и бокового доступов, однако многие авторы не разделяют их как отдельно существующие. Преимуществом всех трансабдоминальных операций несомненно является возможность работы на обоих надпочечниках из одного и того же доступа, без переключивания пациента и так же при необходимости быстрый переход к открытому оперативному вмешательству[28]. Ретроперитонеальные вмешательства так же имеют ряд преимуществ. Отсутствие необходимости работы в брюшной полости

особенно актуально для пациентов перенесших ранее оперативные вмешательства, после которых сформировался спаечный процесс. Работа только в забрюшинном пространстве позволяет избежать негативного влияния углекислого газа на органы брюшной полости. Так же некоторые авторы отмечают у своих пациентов меньший болевой синдром в послеоперационном периоде и более раннюю активизацию по сравнению с теми пациентами, которым была выполнена адреналэктомия трансабдоминальным доступом [28, 103, 123]. Однако данный доступ имеет и ряд недостатков. Он считается более трудным для выполнения, поиск надпочечника в клетчатке забрюшинного пространства так же иногда может вызвать сложности, забрюшинное пространство имеет небольшие размеры, что может ограничивать подвижность инструментов, возможно проникновение в полость брюшины при ее повреждении. Лапароскопический доступ так же незаменим при выполнении сочетанных оперативных вмешательств (холецистэктомия, устранения грыж передней брюшной стенки) или при необходимости ревизии органов брюшной полости.

Помимо этих методов так же в литературе описаны трансторакальный доступ, мануально-ассистированный доступ, доступ с использованием SILS-порта, однако данные методики применяются редко и не имеют значительных преимуществ по сравнению с трансабдоминальным и ретроперитонеальным доступами. [Froghi F., 2010]

Одним из перспективных направлений в современной хирургии является использование роботизированного комплекса. Данная методика применяется и при операциях на надпочечниках, преимуществом ее является улучшенный обзор за счет камеры с 3D изображением, удобство манипуляции инструментами, которые имеют возможность изгибаться в разных плоскостях. Несомненным преимуществом так же можно считать комфорт оперирующего хирурга при выполнении вмешательства, что сказывается на точности движений во время выполнения оперативного

приема. К недостаткам этого метода можно отнести невозможность инструментальной пальпаторной оценки опухоли за счет опосредованной работы хирурга через роботизированный комплекс, некоторую сложность в установке и подготовке к операции. В 2012г на кафедре общей хирургии ПСПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова Степновым И. А. была защищена диссертация на тему «Метод робот-ассистированной трансабдоминальной адреналэктомии в лечении заболеваний надпочечников». Была разработана методика выполнения адреналэктомий с помощью роботического комплекса, проведено исследование, доказывающее его преимущества перед традиционными эндовидеохирургическими вмешательствами, что выражалось в незначительном болевом синдроме, ранней активизации пациента, меньшем количестве осложнений и сокращении койко-дня. Кроме того было показано, что оперирующий хирург, выполнявший вмешательство с применением робот-ассистированной техники, в течение более длительного времени сохранял концентрацию и устойчивость внимания, что при длительном оперативном вмешательстве с необходимостью выполнять множественные прецизионные манипуляции, несомненно, помогает уменьшить риск интраоперационных осложнений.

1.3.3. Возможности интраоперационного УЗИ.

Нередко топическая диагностика образований представляет большие трудности не только на дооперационном этапе, но и во время самой операции. Часто гормонально активные опухоли с выраженной клинической картиной заболевания, например альдостеромы, имеют небольшие размеры 1-2см и по данным дооперационного обследования у них отсутствуют признаки злокачественности. В такой ситуации оптимальным объемом операции может быть резекция надпочечника, однако визуализировать опухоль, располагающуюся в толще паренхиматозного органа, интраоперационно, особенно при отсутствии

возможности пальпаторной его оценки, в случае выполнения эндовидеохирургического вмешательства, часто не представляется возможным, что вынуждает выполнять адреналэктомию. В таких случаях значимую помощь может оказать интраоперационное УЗИ. Во многих исследованиях описано применение интраоперационного УЗИ для визуализации очаговых образований в паренхиматозных органах, таких как печень, поджелудочная железа [23, 30,73, 80]. В рекомендациях SAGES указывается, что использование интраоперационного УЗИ в хирургии надпочечников может быть полезно в случаях затрудненной визуализации органа в забрюшинной жировой клетчатке, при поиске надпочечниковой вены, а так же для оценки возможной инвазии опухоли в другие органы и оценки степени их поражения. В исследовании Brunt M.L. с соавт. показано, что при выполнении адреналэктомии выполнение интраоперационного УЗИ было полезно в 39% оперативных вмешательств, и при этом удлиняло время операции в среднем всего на 10 минут [107].

Чувствительность данного метода значительно выше, чем при трансабдоминальном УЗИ и достигает 94.2%. В случае выполнения резекции надпочечника оценка остающейся части органа помогла бы при мультифокальных опухолях выявить дополнительные образования менее 1см в диаметре, которые при трансабдоминальном исследовании не визуализировались, а значит избежать возникновения рецидивов. Ультразвуковая оценка границы резекции так же поможет не допустить неполного удаления опухоли.

1. 4. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения опухолей надпочечников.

1.4. 1. Непосредственные результаты хирургического лечения опухолей надпочечников.

Непосредственные результаты хирургического лечения опухолей надпочечников различны в зависимости от характера патологии и метода и объема хирургического лечения.

Говоря о непосредственных результатах лечения опухолей надпочечников как гормонально активных, так и не продуцирующих гормоны можно выделить интраоперационный и ранний послеоперационный периоды.

Среди интраоперационных осложнений главную роль играют кровотечения, которые более часто наблюдаются при удалении опухолей больших размеров [88], а так же при операциях по поводу злокачественных новообразований, что объясняется значительной распространенностью процесса и инвазивным ростом опухолей, в том числе и в сосуды. Однако по данным некоторых авторов, риск интраоперационных осложнений практически не связан с размером опухоли, ее гормональной активностью и объемом операции (адреналэктомия или резекция). Риск интраоперационного кровотечения уменьшает использование современных инструментов для рассечения тканей, таких как, например, ультразвуковой скальпель [49, 93, 147, 183, 196]. Значимую роль играет и хорошая визуализация самого надпочечника, опухоли и их взаимоотношения с окружающими тканями. Так при своевременном выявлении инвазии нижней полой вены опухолью, оператор может заблаговременно выполнить конверсию доступа, не допуская массивного кровотечения из дефекта сосуда, образовавшегося при попытках выделения опухоли.

Многими авторами отмечается, что число интраоперационных осложнений при использовании традиционных открытых доступов выше (около 11%), чем при использовании эндоскопических технологий (6,6%), это объясняется, прежде всего, тем что большинство операций в настоящее время выполняется с помощью различных эндоскопических доступов, а открытые оперативные вмешательства применяются только у пациентов со злокачественными опухолями больших размеров с инвазивным ростом [41].

Сравнивая в целом открытые и эндоскопические доступы, все авторы указывают на значительные преимущества последних, среди которых небольшая протяженность операционной раны, меньшая травматичность доступа, небольшой объем интраоперационной кровопотери, меньшее количество интраоперационных и послеоперационных осложнений, незначительный болевой синдром после операции, более быстрая реабилитация в послеоперационном периоде, и ранняя выписка из стационара.

Кроме возможности интраоперационного кровотечения, нельзя забывать и о гемодинамических нарушениях, которые могут возникнуть при тракциях гормонально активной опухоли во время операции, что прежде всего актуально для феохромоцитом. Опасаясь таких реакций, не смотря на соответствующую предоперационную подготовку пациентов, некоторые исследователи при больших размерах опухоли рекомендуют удалять ее из открытых доступов, другие же, напротив, считают малоинвазивные доступы более целесообразными [20, 110, 150]. При опухолях же небольших размеров подобные осложнения практически отсутствуют при любом объеме операции, если проводилась адекватная предоперационная подготовка пациентов.

В раннем послеоперационном периоде можно выделить осложнения связанные с методикой выполненной операции, к которым относятся гематомы ложа удаленного надпочечника или опухоли, реактивные плевриты, парез кишечника, редко возможны пневмонии и развитие пневмоторакса. Данные осложнения можно значительно уменьшить путем использования современных инструментов для рассечения тканей и остановки кровотечения, а так же созданием комфортных условий для работы хирурга: хорошая визуализация, удобство работы обеспечиваются, например, применением роботизированного комплекса, что позволяет оператору более длительное время сохранять концентрацию и внимание.

Кроме того у части прооперированных пациентов в раннем послеоперационном периоде могут возникнуть явления острой надпочечниковой недостаточности. К таким пациентам относятся больные с кортикостеромами, длительное существование которых подавляет собственную секрецию гормонов здоровой тканью надпочечника и пациенты после двусторонней адреналэктомии. С целью предотвращения подобных осложнений пациенты превентивно получают заместительную терапию, которая со временем, при односторонней адреналэктомии, может быть отменена. Пациенты же после двусторонней адреналэктомии вынуждены пожизненно получать гормональные препараты. Полное отсутствие эндогенных гормонов увеличивает риск возникновения надпочечниковой недостаточности при неправильно подобранной дозировке препаратов, или возникновения стрессовых ситуаций для организма в послеоперационном периоде. В нескольких исследованиях было показано, что у пациентов, которым выполнялись органосохраняющие операции осложнений, связанных с надпочечниковой недостаточностью, в раннем послеоперационном периоде выявлено не было[63].

1.4.2. Отдаленные результаты хирургического лечения опухолей надпочечников.

При оценке отдаленных результатов лечения все опухоли надпочечников следует разделить на две принципиально отличные группы доброкачественных образований различной природы и злокачественных опухолей как первичных, так и вторичных.

Отдаленные результаты лечения доброкачественных опухолей надпочечников оцениваются с точки зрения нормализации гормонального статуса пациента и вероятности возникновения рецидива. Уменьшение и стабилизацию цифр артериального давления после оперативного лечения

отмечают до 88% пациентов [5, 20, 31], однако следует отметить, что при более долгосрочном наблюдении эта цифра уменьшается по данным разных авторов до 57,8 - 60,8% пациентов. Данный показатель так же отличается в зависимости от вида опухоли. Так по результатам исследования Г.Г. Махортовой среди больных с инциденталомами и феохромоцитомами снижение артериального давления отметили до 71,4 % пациентов, а среди пациентов с альдостеромами только 33,3% [58]. Такие показатели обусловлены более стойкими изменениями сердечно-сосудистой системы при гиперальдостеронизме, так как, например, уровень калия в крови стабильно повышается после оперативного лечения, так же исчезают мышечные и почечные проявления: мышечная слабость, никтурия, полиурия.

Одним из нежелательных последствий адреналэктомии является развитие надпочечниковой недостаточности. При удалении надпочечника с одной стороны, в послеоперационном периоде развитие надпочечниковой недостаточности характерно для пациентов с синдромом Иценко-Кушинка в связи с длительным подавлением секреции неизмененной ткани надпочечника. В большинстве случаев требуется заместительная гормональная терапия, которую пациенты получают в течение 12-24 месяцев [28, 165, 175]. После восстановления самостоятельной продукции гормонов заместительная терапия может быть отменена. Все исследователи сходятся во мнении, что хирургическое лечение доброкачественных опухолей надпочечников в большинстве случаев приводит к хорошим и удовлетворительным результатам.

Однако у пациентов после двусторонней адреналэктомии в 100% случаев развивается надпочечниковая недостаточность, требующая постоянной заместительной терапии, а так же возможно развитие синдрома Нельсона, который по данным разных авторов возникает у 10 -80% таких пациентов, и проявляется, помимо гиперпигментации кожи, лабильным течением надпочечниковой недостаточности и нейроофтальмопатией, связанной с формированием аденомы гипофиза. При этом около 54%

пациентов нуждаются в оперативном лечении – удалении аденомы гипофиза. Надпочечниковая недостаточность требует постоянной заместительной терапии комплексом препаратов минералкортикоидов и глюкокортикоидов, с коррекцией дозировки при возникновении стрессовых ситуаций для организма, таких как простудные заболевания или оперативные вмешательства. Давно известны все осложнения гормональной заместительной терапии, к которым относятся «стероидные язвы», нарушение метаболических процессов проявляющихся изменениями конституции. Такие пациенты имеют ограниченную трудоспособность в 70% случаев, не смотря на благоприятный прогноз в случаях адекватной коррекции надпочечниковой недостаточности и стабильное течение заболевания [64].

Большинство исследователей оценивают лишь результаты выполненных адреналэктомий [5, 31, 39, 50, 58]. Исследования посвященные резекциям надпочечников стали появляться только в последние годы и отдаленные результаты данного объема оперативного вмешательства практически не описаны в отечественных публикациях, хотя по данным зарубежных авторов выполнение такого вида оперативного вмешательства вполне оправдано особенно в случаях двустороннего поражения надпочечников [63, 138, 146, 149, 194]. Нормализация гормонального фона пациентов отмечается так же как и при выполнении адреналэктомий. Сохранение функционирующей ткани надпочечника позволяет при двусторонних поражениях избежать надпочечниковой недостаточности или снизить дозы заместительной терапии [63].

Риск возникновения рецидива после резекции надпочечника традиционно считается более высоким, однако при современном развитии визуализирующей техники, позволяющей прецизионно выполнять оперативные вмешательства, вероятность оставления ткани опухоли сводится к минимуму. Возникновение рецидива возможно за счет появления, в не удаленной ткани железы, нового опухолевого очага, что может часто

наблюдаться при генетических наследственных заболеваниях и нередко при феохромоцитомах. Однако в данном случае нельзя говорить об истинном рецидиве, а возможности современной эндовидеохирургической техники позволяют выполнить повторное оперативное вмешательство в данной зоне без перехода к открытому оперативному вмешательству. По этой причине некоторыми зарубежными авторами при высоком риске возникновения множественных опухолей рекомендуется выполнять органосохраняющие операции с тем, что бы в последующем при повторных операциях была возможность сохранить хотя бы часть гормонально активной ткани надпочечника.

Отдаленные результаты в группе со злокачественными опухолями надпочечников чаще всего неудовлетворительны. В группе пациентов с адренокортикальным раком при поздней диагностике и невозможности выполнить радикальную операцию пациенты погибают в достаточно ранние сроки до 10 месяцев. По данным А.В. Филимонюк и соавт. при выполнении радикальной операции общая пятилетняя и безрецидивная выживаемость составляет 32,1 и 25,3% соответственно [63]. При этом размер опухоли менее 6см или более 10см не имеет существенного значения. Оперативный доступ так же не влияет на возникновение рецидивов, однако при выполнении комбинированных, расширенных операций с широким торакофренолюмбальным доступом частота непосредственных послеоперационных осложнений увеличивается, а следовательно увеличивается и риск гибели пациента.[63] По результатам исследования Белошицкого М. Е и соавт. у 54,5% больных после радикального лечения развивается местный рецидив и/или метастатическое поражение в течении 28месяцев после операции. Так же было отмечено, что продолжительность жизни пациентов достоверно связана со стадией заболевания и наиболее благоприятные результаты зарегистрированы у больных адренокортикальным раком I-II стадий [5].

При метастатическом поражении надпочечников местные рецидивы, как правило, не возникают, а пациенты погибают от прогрессирования первичной опухоли, однако при единичном изолированном метастатическом очаге в надпочечнике положительные результаты (отсутствие местного роста опухоли и отдаленного метастазирования) могут достигаться в 50% случаев.[36]

Глава 2. Материалы и методы.

2.1 Общая характеристика исследованных больных.

В настоящей работе проанализированы результаты лечения 261 пациентов с различными опухолями надпочечников оперированных в период с 2007 по 2016г в клинике общей хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» и отделения хирургии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Средний возраст пациентов составил $50,97 \pm 12,84$ лет (от 20 до 82 лет). Из них мужчин 25,63% и женщин 74,37%. Соотношение мужчин и женщин составило 1:3.

У всех пациентов применялся единый алгоритм предоперационного обследования, включавший исследование гормональной активности, ультразвуковое исследование, КТ. При выявлении опухоли надпочечника у пациентов, ранее оперированных по поводу злокачественного образования иной локализации, для исключения метастатического поражения пациентам выполнялась ТАБ или трепан-биопсия.

После стандартного обследования больных показаниями к операции были:

1. Гормонально-активные опухолевые образования (феохромоцитомы, альдостерома, синдром Иценко-Кушинга, тестостерома)

2. Первичные злокачественные опухоли надпочечника различного гистологического строения, имеющие достоверные дооперационные признаки злокачественности.

3. Метастатические опухоли надпочечников.

4. Опухолевые образования, исключить злокачественный характер которых на дооперационном этапе достоверно не возможно.

Все пациенты были разделены нами на две группы на основании объема выполненного оперативного вмешательства.

В первую (контрольную) группу вошли 223 пациентов, которым выполнялась адреналэктомия. Данный объем оперативного вмешательства большинством специалистов считается достаточным и наиболее адекватным при опухолях как доброкачественных, так и ограниченных пределами органа злокачественных. В последние годы все больше внимания уделяется органосохраняющим операциям при различных опухолевых патологиях надпочечников. Нами подобные операции стали выполняться только с 2011 года. Возможность выполнения органосохраняющей операции рассматривалась тогда, когда вероятность того, что опухоль имеет злокачественный характер была минимальна. Таким образом, показаниями к резекции надпочечника были: гормонально активные образования размерами до 6см и гормонально неактивные образования размерами от 3 до 6см. При этом плотность опухолей по данным КТ не превышала 20 НУ, отсутствовали какие либо другие признаки злокачественности (инвазия в соседние органы и ткани, наличие отдаленных метастазов, наличие первичной злокачественной опухоли другой локализации). Вторую (основную) группу составили 38 пациент, которым были выполнены органосохраняющие операции в объеме резекции части надпочечника с опухолью в пределах здоровых тканей. Распределение по полу и возрасту представлено в таблице №1 и №2.

Табл. 1 Общая характеристика исследуемых групп пациентов.

Характеристика	Основная группа	Контрольная группа
Количество пациентов (чел.)	38	223
Соотношение мужчины/женщины	1:3	1:3
Средний возраст пациентов (лет)	52,10 \pm 12,14	50,79 \pm 12,96

Табл. 2 Распределение пациентов исследуемых групп по возрасту.

Возраст	Основная группа	Контрольная группа
20-29 лет	2 (5,26%)	21 (9,42%)
30-39 лет	5 (13,16%)	28 (12,56%)
40-49 лет	9 (23,68%)	42 (18,82%)
50-59 лет	13 (34,22%)	77(34,52%)
60-69 лет	8 (21,05%)	41 (18,39%)
Старше 70 лет	1 (2,63%)	14 (6,29%)
Всего больных	38 (100%)	223 (100%)

Из таблиц видно, что первую группу составили 9 мужчин и 29 женщины, в возрасте от 27 до 72 лет. Во вторую группу вошли 58 мужчины и 165 женщины в возрасте от 20 до 82 лет. Обе группы сопоставимы по полу и возрасту пациентов. Анализ возрастного состава групп показывает, что основную их часть представляют пациенты в возрасте 50-59 лет (34,22% в основной группе и 34,52% в контрольной). Большинство пациентов (76,32% в основной группе и 75,3% в контрольной) являются лицами

трудоспособного возраста (до 60 лет), что, несомненно, подчеркивает социальную значимость изучаемой проблемы.

В обеих группах выполнялся одинаковый объем предоперационного обследования. На основании полученных данных были поставлены следующие предоперационные диагнозы:

Таб. 3 Распределение пациентов исследуемых групп по предварительному клиническому диагнозу.

Предварительный клинический диагноз	Основная группа	Контрольная группа
Гормонально неактивная опухоль надпочечника	12(31,58%)	93(41,7%)
Феохромоцитома	5(13,16%)	25(11,21%)
Кортикостерома	13(34,21%)	51(22,87%)
Альдостерома	8(21,05%)	33(14,8%)
Тестостерома	0	1(0,45%)
Злокачественная опухоль надпочечника (первичная)	0	12(5,38%)
Метастаз опухоли иной локализации (легкие, почка)	0	8(3,59%)

Больные с гормонально активными опухолями составили 52,11%, не обладали гормональной активностью 47,89 % образований. Пациентам с предварительно поставленным диагнозом злокачественной опухоли органосохраняющие операции не выполнялись. Всем таким пациентам выполнялась адреналэктомия.

По методу выполнения оперативного вмешательства пациенты в исследуемых группах распределились следующим образом.

Таб. 4 Распределение пациентов исследуемых групп по методу выполнения оперативного вмешательства.

	Основная группа	Контрольная группа
Лапароскопический доступ.	30(78,95%)	143 (64,12%)
Люмбоскопический доступ.	0 (0%)	3 (1,35%)
Операция с применением роботизированного комплекса (лапароскопический доступ).	7(18,42%)	71 (31,84%)
Операция с применением роботизированного комплекса (люмбоскопический доступ).	1(2,63%)	0 (0%)
Лапаротомные доступы.	0 (0%)	6 (2,69%)

Большинство операций выполнено лапароскопическим доступом для выполнения любого объема оперативного вмешательства. У нескольких пациентов, ранее оперированных в связи с патологией органов брюшной полости, у которых мы предполагали наличие спаечного процесса, операции выполнялись нами и из забрюшинного доступа люмбоскопически, однако какого-либо еще значимого преимущества, перед более привычным лапароскопическим, не отмечалось. Традиционные оперативные вмешательства выполнялись нами только у пациентов с большого размера злокачественными опухолями, когда требовался расширенный объем операции или же при возникновении интраоперационных осложнений, требующих конверсии доступа. Выполнение операций с использованием роботизированного комплекса стало возможно только с 2009 года. Данная

методика стала активно применяться при различных патологиях, в том числе и в лечении опухолевых заболеваний надпочечников.

2.2. Дооперационные методы дифференциальной диагностики опухолей надпочечников.

Дооперационная дифференциальная диагностика опухолей надпочечников включала в себя стандартный набор исследований: сбор жалоб, анамнеза, объективного осмотра, ультразвукового исследования и КТ брюшной полости и забрюшинного пространства, лабораторное исследование гормонального статуса.

При опросе и объективном осмотре пациентов особое внимание обращалось на известные клинические проявления гормональной активности опухоли такие как повышение цифр артериального давления, характерное изменение внешнего вида пациентов, исчезновение месячных, увеличение веса и т. п. Оценивалось так же наличие пальпируемых образований в брюшной полости, однако среди наших пациентов таких выявлено не было.

При сборе анамнеза уточнялось наличие у пациентов сопутствующей онкологической патологии. При наличии рака любой локализации и образования в надпочечнике необходимо было исключить метастатический характер опухоли.

2.2.1. Исследование гормонального статуса пациента.

Исключение гормональной активности опухоли проводилось всем пациентам вне зависимости от наличия или отсутствия клинической картины. Для определения гормонального статуса пациента проводилось определение уровня кортизола в крови, проба с 1 мг дексаметазона, определение уровня метанефринов в моче, а так же уровня ренина и альдостерона в крови и их соотношение, при необходимости проводилась проба с водной нагрузкой.

Определение уровня тестостерона проводилось только в случае наличия клинической картины его повышенной секреции. Исследования производили в лаборатории гормональных исследований Центральной клинко-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» (зав.каф. – д.м.н., проф. В.Л.Эммануэль) и в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

2.2.2. Ультразвуковое исследование надпочечников.

Ультразвуковое исследование надпочечников проводилось на нескольких современных УЗ аппаратах с использованием стандартных конвексных датчиков в кабинете ультразвуковой диагностики клиники общей хирургии (зав.отд. Малахова Т. В.) и ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в положении лежа, натошак. При продольном сканировании определяется зона у верхнего полюса почки, в которой должен располагаться надпочечник. Так как ткань здорового надпочечника по своей эхоструктуре практически не отличается от клетчатки забрюшинного пространства, то визуализировать его не представляется возможным. При наличии опухоли надпочечника в этой зоне определялась округлая структура. При оценке опухолевых образований надпочечников определялись следующие характеристики опухоли: экзогенность, размеры образования, ровность и четкость контуров, наличие инвазии в соседние органы и крупные сосуды. Кроме того оценивался кровоток в ткани опухоли и его распределение, для чего выполнялось цветное доплеровское исследование. Особенностью ультразвукового исследования является невозможность оценить объем остаточной неизменной ткани надпочечника, что затрудняет определение на дооперационном этапе выбор объема оперативного вмешательства.

Всем пациентам, помимо ультразвукового исследования надпочечников для исключения вторичного характера опухоли, так же выполнялось исследование забрюшинного пространства и брюшной полости с целью поиска опухолей других локализаций.

Так же оценивались лимфатические узлы забрюшинного пространства. Неизменными считались лимфатические узлы размерами менее 1 см, с сохраненной эхоструктурой.

2.2.3. Компьютерная томография надпочечников.

Данное исследование выполнялось на современных аппаратах КТ в различных медицинских учреждениях в бесконтрастном режиме и с последующим введением внутривенно контрастного препарата. Компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства выполнялась всем пациентам. При оценке образования надпочечника определялись следующие показатели: размер, однородность структуры, четкость и ровность контуров, определялись признаки инвазии в соседние органы и крупные сосуды. Одним из основных показателей так же являлась нативная плотность опухоли и изменения плотности после введения контрастного препарата. Кроме оценки характеристик самой опухоли, в отличие от УЗИ, при КТ так же оценивалась наличие и объем неизменной ткани надпочечника. Для определения объема оперативного лечения значимую роль имело наличие или отсутствие здоровой ткани, которая могла бы взять на себя гормон продуцирующую функцию в послеоперационном периоде. Помимо самого надпочечника с опухолью оценивались окружающие ткани, регионарные и отдаленные лимфатические узлы, органы брюшной полости и забрюшинного пространства на предмет наличие метастатического поражения или наличия первичной опухоли иной локализации.

2.2.4. Тонкоигольная аспирационная биопсия и трепанбиопсия опухолей надпочечников.

Показания к данному инвазивному исследованию были строго ограничены. Показаниями для выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии и трепанбиопсии опухолей надпочечников были:

1. Вновь возникшие опухолевые образования надпочечников у пациентов, ранее прооперированных по поводу рака иной локализации.
2. Больших размеров опухоли с признаками злокачественности, инвазией в соседние органы и сосуды, неоперабельные по данным дооперационных исследований.

Целью выполнения данного исследования было подтверждение или исключение метастатического характера образования, что было особенно значимо при изменениях в единственном надпочечнике, или гистологической верификации неоперабельной опухоли для постановки диагноза и определения дальнейшей тактики медикаментозного ее лечения.

Тонкоигольная аспирационная биопсия и трепанбиопсия опухолей надпочечников выполнялась в асептических условиях в малой операционной под контролем ультразвукового исследования. Пациент находился в положении лежа на боку соответственно локализации опухоли с небольшим валиком под поясницей. Положение пациента выбиралось индивидуально во время поиска «пункционного окна» при помощи УЗ исследования соответственно индивидуальным конституциональным особенностям организма и расположению опухолевого образования и его размерам. Первым этапом всегда проводилась диагностическая тонкоигольная аспирационная биопсия. Для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии

использовались иглы диаметром 18G длиной 25см. Пункцию проводили стерильным шприцом с предварительным обезболиванием раствором местного анестетика. Полученный путем аспирации материал наносили на предварительно маркированные предметные стекла, равномерно распределяли и высушивали при комнатной температуре, затем окрашивали по одной из методик. Цитологическое исследование аспирата проводилось в цитологической лаборатории ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» (зав. лабораторией. Соколова Н.М). При наличии показаний трепанбиопсия выполнялась специальными полуавтоматическими иглами фирмы СООК диаметром 22G. Полученный материал помещался в пробирку с формалином. Гистологическое исследование выполнялось в патологоанатомическом отделении ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» (зав. отд. Фионик А.А.) При необходимости там же, по результатам гистологического исследования, выполнялось дополнительно иммуногистохимическое исследование.

2.2.5. Определение активности теломеразы.

Нами было обследовано 40 пациентов, оперированных в клинике общей хирургии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» и в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России по поводу опухолей надпочечников в период с 2011 по 2013 годы. Средний возраст пациентов составил $54,7 \pm 10,2$ лет. Из них 35,3% мужчин и 64,7% женщин. Показаниями к оперативному лечению были: гормональная активность образования в 13(32,5%) случаях (феохромоцитома у 4(10%) пациентов, синдром Иценко-Кушинга - у 5(12,5%), альдостерома - у 4(10%). Два пациента оперированы, в связи с невозможностью исключить метастаз рака легкого и рака почки в надпочечник. У троих пациентов были выявлены больших размеров забрюшинные образования с инвазией в сосуды и соседние органы, злокачественность которых не вызывала сомнения. При гистологическом

исследовании операционного материала в одном случае диагностирована лимфома, в одном саркома и в одном рак хвоста поджелудочной железы с имплантационными метастазами в надпочечник. Во всех остальных случаях показания к оперативному лечению были относительными и ставились на основании данных УЗИ и КТ. Средний размер образований составил 5,1см (от 3,1см до 6,7см). По данным УЗИ и КТ выполненной до операции все такие образования имели четкие ровные контуры, без инвазии в соседние органы и ткани, плотность образований не превышала 20 НУ.

Таб. 1. Распределение пациентов по предварительному дооперационному диагнозу.

Дооперационный диагноз.	Количество пациентов.
Гормонально неактивная опухоль	22 (55%)
Гормонально активные опухоли:	13 (32,5%)
– феохромоцитома	- 4(10%)
– кортикостерома	- 5(12,5%)
– альдостерома	- 4(10%)
Злокачественные опухоли надпочечников (первичные)	3 (7,5%)
Метастаз опухоли иной локализации	2 (5%)

Определение экспрессии гена субъединицы теломеразы (*hTERT*) проводили с помощью оригинальной полуколичественной методики, разработанной на кафедре клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова». Забор материала проводился путем имитации тонкоигольной аспирационной биопсии из опухоли на удаленном во время операции препарате. С целью контроля качества взятия материала путем тонкоигольной аспирационной биопсии, мы под контролем глаза производили забор материала также путем соскоба с поверхности разреза

опухоли. В качестве заведомо доброкачественного брался материал с неизменной ткани надпочечника. Весь материал помещался в консервант, который позволяет хранить его при температуре -4С.

2.3. Методы и объем хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников.

При наличии показаний к оперативному лечению всем пациентам независимо от объема опухоли, ее характеристик, ранее выполнявшихся оперативных вмешательств операция начиналась с одного из видов эндоскопического малоинвазивного оперативного вмешательства. Сотрудниками клиники общей хирургии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» были освоены все методы хирургического лечения опухолевых заболеваний надпочечников, однако предпочтение мы отдаем лапароскопическому доступу, как наиболее удобному, и привычному. Таким образом, абсолютное большинство операций выполнено лапароскопическим методом. При необходимости по результатам интраоперационной ревизии или при возникновении осложнений в некоторых случаях производилась конверсия доступа.

2.3.1. Методы хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников.

Лапароскопическая адреналэктомия. Укладка пациента на операционном столе соответствовала стороне расположения опухоли.

При правостороннем образовании пациент находился в положении на спине, при образовании левого надпочечника на правом боку, с разгибанием в области поясницы. При этом введение первого троакара производилось в обоих случаях вслепую в точке над пупком, а затем при необходимости производилась укладка пациента на бок. Дополнительные троакары

вводились в типичных точках для данного вида операций. При выполнении правосторонней адреналэктомии доступ к правому надпочечнику осуществлялся путем вскрытия забрюшинного пространства под правой долей печени. Если опухоль располагалась в левом надпочечнике, доступ к нему осуществлялся путем вскрытия забрюшинного пространства и мобилизации нисходящей ободочной кишки. Первым этапом выделялась и клипировалась надпочечниковая вена, которая справа визуализировалась как короткий сосуд, отходящий от надпочечника и под прямым углом впадающий в нижнюю полую вену, а слева надпочечниковая вена имела большую протяженность, отходила под углом вниз, где впадала в левую почечную вену. Вторым этапом из окружающих тканей выделялся сам надпочечник с опухолью. После контроля гемостаза удаленный надпочечник извлекался в эвакуаторе.

Роботизированная адреналэктомия. Особенностью роботизированных операций является использование специализированного комплекса, позволяющего оператору работать дистанционно, сидя за отдельно стоящей консолью. Изображение при этом имеет очень высокое качество и выводится на два экрана отдельно для правого и левого глаза, что позволяет создавать трехмерную картину операционного поля, благодаря чему оператор имеет возможность объемно оценивать все органы, различные ткани, мелкие сосуды, более четко определять границы тех или иных образований, основываясь на разнице в их структуре, окраске, а значит оперативное вмешательство становится более прецизионным. Оперативный прием производился через типичные доступы для одного из видов эндоскопического вмешательства - лапароскопического или люмбоскопического доступа. При этом все манипуляции выполнялись различными вариантами инструментов, общей особенностью которых является возможность изгибаться в семи плоскостях, за счет чего работа с тканями становилась более удобной. Ход самой операции принципиально не

отличался от таковой при лапароскопической или люмбоскопической адреналэктомии.

Традиционная адреналэктомия. Данный вид оперативного вмешательства выполнялся нами только у 6(2,9%) пациентов контрольной группы. Показаниями к выполнению открытого оперативного вмешательства были: большой объем опухоли с признаками ее злокачественности и необходимость выполнения пальпаторной ревизии образования для оценки возможности выполнения радикального оперативного вмешательства, невозможность визуализировать опухоль в спаечном процессе при повторных операциях по поводу рецидива заболевания, конверсия доступа при возникших осложнениях (кровотечения из крупных сосудов). Выполнялись следующие традиционные виды доступов: лапаротомия срединная или поперечный доступ в подреберье, торакофренолюмботомический доступ выполнялся только у одного пациента. Забрюшинный доступ нами не применялся, так как не дает возможности полноценной ревизии органов брюшной полости.

2.3.2. Объем хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников.

Всем пациентам контрольной группы была выполнена адреналэктомия. показаниями к данному объему оперативного вмешательства стали наличие гормонально активного образования надпочечника любых размеров или наличие гормонально неактивной опухоли размерами более 3см или с высокой нативной плотностью по данным КТ (более 20HU). При этом, как уже указывалось выше, всем пациентам первоначально выполнялся один из видов эндоскопического вмешательства, и уже при необходимости производилась конверсия доступа. Техника выполнения данного оперативного вмешательства не отличалась от принятых стандартов. Первым этапом в клетчатке забрюшинного пространства визуализировался

надпочечник с опухолью, производилась его первоначальная внешняя оценка: примерный размер образования, наличие признаков инвазии в соседние органы и ткани. Вторым этапом выделялась и клипировалась надпочечниковая вена. Затем производилась мобилизация самого надпочечника с опухолью и его удаление. При этом основную опасность представляет риск развития кровотечения как при повреждении крупных сосудов таких как нижняя полая вена, почечная вена, так и из более мелких. При невозможности выполнить эндоскопический гемостаз нами производилась конверсия доступа для остановки кровотечения. Так же существует значительный риск развития гипертонического криза, что в основном характерно для феохромоцитом за счет выделения в кровь биологически активных веществ при тракции опухоли инструментами во время ее выделения. Данная опасность сохраняется даже при предварительном пересечении вены надпочечника за счет наличия мелких коллатеральных сосудов. Опухоли расцененные на дооперационном этапе как гормонально неактивные так же иногда могут проявляться значительным повышением цифр артериального давления во время операций при значительной их травме, что говорит о неправильной их оценке при предоперационном обследовании.

Всем пациентам основной группы выполнялось оперативное лечение в объеме резекции надпочечника. Показаниями, к выполнению данного объема оперативного вмешательства, были: гормонально неактивные образования размерами от 3 до 6см, гормонально активные образования размерами до 6см, плотность опухолей по данным КТ не превышала 20 НУ, отсутствовали какие либо другие признаки злокачественности (инвазия в соседние органы и ткани, наличие отдаленных метастазов, наличие первичной злокачественной опухоли другой локализации). Данные ограничения были обусловлены высоким риском злокачественности образований больших размеров и плотности по данным различных литературных источников. Так же при опухолях больших размеров практически вся ткань надпочечника замещена

образованием и выполнить резекцию органа, с оставлением неизменной ткани, технически не представляется возможным.

Резекции надпочечника выполнялись по следующей методике. Укладка пациента не отличалась от таковой при адреналэктомии. Выполнялся один из видов вышеописанных эндоскопических доступов. Из окружающих тканей выделялся частично надпочечник с опухолью, и производилась его визуальная оценка. При отсутствии каких-либо признаков злокачественности данного образования (неровность контуров, инвазия в соседние органы и ткани, инфильтрация вокруг опухоли, нехарактерные плотностные и цветовые характеристики для данного вида опухоли) производилась мобилизация образования и его резекция в пределах здоровых тканей. При этом для пересечения ткани надпочечника использовался ультразвуковой скальпель, так как стандартная электрокоагуляция при рассечении тканей имеет меньший гемостатический эффект. Надпочечниковая вена пересекалась в случаях, когда во время операции, по поводу гормонально активного образования, отмечалась нестабильная гемодинамика, плохо поддающаяся медикаментозной коррекции, либо при расположении опухоли в области ворот надпочечника, что не позволяло технически выделить ее без пересечения вены. В таких случаях сохранялись мелкие коллатеральные сосуды, проходящие в клетчатке забрюшинного пространства, по которым гормоны оставшейся части надпочечника могли поступать в кровоток и осуществлять свои функции. В остальных случаях надпочечниковая вена оставалась не пересеченной.

При необходимости получения дополнительной информации пациентам выполнялось интраоперационно ультразвуковое исследование. Показаниями к его выполнению были: невозможность во время операции визуализировать образование, необходимость четко определить границу опухоли для выполнения ее резекции, осмотр остающейся ткани надпочечника для определения ее объема и целесообразности сохранения, а так же с целью исключения первично множественных опухолей.

Исследование проводилось с помощью аппарата EUB-7000HV (Hitachi) с датчиком для интраоперационного УЗИ EUP-OL334. Конструкция датчика позволяет устанавливать его через 12мм троакар и под контролем лапароскопа подводить к зоне надпочечника.

2.4 Методы интраоперационной диагностики опухолей надпочечников.

Во время операции повторно производилась оценка опухоли с целью выявления возможных признаков злокачественности не определявшихся на дооперационном этапе. Визуально оценивались следующие характеристики: цвет, размер опухоли, ровность контуров, признаки инвазии в соседние ткани и органы. У 182 пациентов такая оценка выполнялась с использованием традиционного эндоскопического оборудования, у остальных 79 операция проводилась с использованием роботизированного комплекса, особенностями которого является возможность создавать 3D изображение, что значительно улучшает качество картинки, и как следствие точность визуальной оценки опухоли. Так же роботизированный комплекс позволяет создать удобную экспозицию за счет специальной конструкции манипуляторов, изгибающихся в нескольких плоскостях.

Помимо визуальной оценки опухоли оценивалась такая характеристика как плотность. При использовании стандартного оборудования пальпация проводилась посредством лапароскопического зажима. Учитывая значительную длину инструмента и, как правило, небольшой размер опухолей (до 6см), а так же субъективность ощущений хирурга данная манипуляция в большинстве случаев не давала убедительной однозначной информации. При использовании роботизированного комплекса оператор вообще не может оценить плотность образования, так как он дистанцирован от пациента и руководит движениями робота через специальную консоль. При необходимости оценки плотности образования это может сделать только

ассистент, установив через дополнительный порт обычный лапароскопический инструмент.

2.5. Оценка непосредственных результатов различных объемов оперативного лечения опухолей надпочечников.

Для оценки непосредственных результатов различных по объему оперативных вмешательств при опухолевых заболеваниях надпочечников мы провели сравнительный анализ стандартных показателей, таких как частота возникших осложнений интраоперационно и в ранний послеоперационный период, которыми явились прежде всего кровотечения из надпочечниковой вены и гематомы в ложе удаленного надпочечника, диагностируемые при контрольном УЗИ в послеоперационном периоде, и средняя длина койко-дня. Так же для гормонально-активных опухолей мы оценивали эффективность оперативного лечения, которая определялась купированием клинических симптомов гиперпродукции гормонов и достижением эукортицизма в лабораторных показателях.

2.6. Оценка отдаленных результатов различных объемов оперативного лечения опухолей надпочечников.

Проводя сравнительную оценку отдаленных результатов различных по объему оперативных вмешательств, мы обследовали 171 пациента, оперированных в период с 2007 по 2015г в клинике общей хирургии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. ак. И. П. Павлова» и ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова.

Все пациенты, в зависимости от выполненного им объема операций были разделены на 2 группы : 30 пациентам выполнена резекция надпочечника(основная группа). в 141 случае пациентам была выполнена односторонняя адреналэктомия (контрольная группа).

Таб.1 Распределение пациентов исследуемых групп по полу и возрасту.

	Резекция надпочечника	Адреналэктомия
Женщин	23(76,66%)	106(75,18%)
Мужчин	7(23,33%)	35(24,82%)
Средний возраст	48,75±12,48	50,25±10,99

Показаниями к односторонней адреналэктомии у 74(35,75%) пациентов была гормональная активность образования. У 3 (2,13%) пациентов показанием к операции было метастатическое поражение надпочечников, что подтверждалось данными цитологического исследования полученного при ТАБ материала. У 6 (4,26%) пациентов по данным дооперационного комплексного обследования имелись несомненные признаки злокачественности опухоли (наличие отдаленных метастазов, инвазия опухоли в окружающие ткани).

У остальных 58 (45,39%) показания к операции были, в большинстве случаев, относительными - размер опухоли больше 3см и/или высокая (более 20 Нц) нативная плотность образований при КТ. Так же в некоторых случаях показанием к операции было настоятельное желание пациента удалить опухоль, не смотря на то, что по данным дооперационного исследования образование было доброкачественным.

Во всех случаях, когда пациентам выполнялась резекция образования, опухоли обладали низким риском злокачественности по данным дооперационного обследования и интраоперационной ревизии. Показаниями к резекции надпочечника стали у 18(60%) пациентов гормонально активные

образования. В остальных 12 (40%) случаях образования не имели гормональной активности, однако пациенты настаивали на удалении опухоли, даже при том, что по результатам дооперационного обследования она с большой вероятностью являлась доброкачественной и могла наблюдаться.

Таб.2 Распределение пациентов исследуемых групп по клиническому диагнозу.

	Резекция надпочечника	Адреналэктомия
Гормонально неактивные опухоли.	12 (40%)	58 (45,39%)
Феохромоцитома	4 (13,33%)	14 (11,35%)
Болезнь Иценко-Кушинга	9 (30%)	41 (29,79%)
Альдостерома	5 (16,67%)	19 (13,47%)
Злокачественные опухоли надпочечника (первичные)	0	6 (4,26%)
Метастаз опухоли иной локализации	0	3 (2,13%)

Операция в обеих группах выполнялась с использованием как традиционной лапароскопической техники, так и с применением роботизированного комплекса.

Таб. 3 Распределение пациентов исследуемых групп по методу выполнения оперативного вмешательства.

	Основная группа	Контрольная группа
Лапароскопический доступ.	22(73,33%)	127 (61,35%)
Люмбоскопический доступ.	0 (0%)	3 (1,45%)
Операция с применением роботизированного комплекса (лапароскопический доступ).	7(23,33%)	71 (34,30%)

Операция с применением роботизированного комплекса (люмбоскопический доступ).	1(3,34%)	0 (0%)
Лапаротомные доступы.	0 (0%)	6 (2,90%)

Распределение пациентов исследуемых групп по морфологическому диагнозу представлено в таблице 4. Среди пациентов, которым выполнялись органосохраняющие операции злокачественных опухолей выявлено не было.

Таб.4 Распределение пациентов исследуемых групп по морфологическому диагнозу.

	Резекция надпочечника	Адреналэктомия
Аденома	24 (80%)	111 (78,72%)
Киста	2 (6,67%)	2 (1,42%)
Феохромоцитома	4 (13,33%)	18 (12,76%)
Адренокортикальный рак	0	4(2,84%)
Злокачественная феохромоцитома	0	2 (1,42%)
Лимфома	0	1(0,71%)
Метастаз опухоли иной локализации	0	3 (2,13%)

План обследования пациентов включал в себя оценку общесоматического статуса, УЗИ и КТ забрюшинного пространства, исследование гормонального статуса. Период наблюдения за пациентами составил от 1года до 9 лет после операции.

2.7. Статистическая обработка результатов.

Для проведения стандартного статистического анализа использовался пакет StatGraphics Plus for Windows v. 5.0. Использовались стандартные

методы параметрической и непараметрической статистики. Для изучения различных признаков рассчитывались средние показатели и стандартное отклонение.

Для обнаружения различий между двумя выборками использовался критерий Манна–Уитни, стандартный критерий Стьюдента (t-критерий), который наиболее часто применяется для обнаружения различия между средними двух выборок. Критерий Стьюдента может применяться даже при небольших выборках при условии, что в них данные имеют нормальное распределение и соблюдается равенство дисперсий.

Для всех методов дифференциальной диагностики, изучаемых в данной работе, оценены чувствительность, специфичность, диагностическая точность, предсказательная ценность положительного и отрицательного тестов.

Глава 3. Результаты дифференциальной диагностики и хирургического лечения опухолей надпочечника в исследуемых группах пациентов.

3.1. Результаты дифференциальной диагностики различных опухолей надпочечников.

3.1.1. Результаты оценки клинико-лабораторных данных у больных с доброкачественными и злокачественными образованиями надпочечников.

Результаты, полученные при оценке данных клинико-лабораторных изменений, показали, что абсолютное большинство 253 (96,93%) пациентов не предъявляло жалоб на какой либо дискомфорт в проекции расположения надпочечников, в поясничной области или в животе. Появление умеренного болевого синдрома, дискомфорта отмечали только 8 (3,07%) пациентов с опухолями большого размера и с инвазией в соседние органы. Из них 6

пациентов со злокачественными новообразованиями и 2 с доброкачественными опухолями. Таким образом, лишь 27,27% злокачественных опухолей имеют клинические проявления в виде болевого синдрома, а среди доброкачественных этот показатель составляет 0,84%.

128(49,04%) из исследованных нами пациентов предъявляли жалобы, обусловленные гиперпродукцией гормонов надпочечников, что было подтверждено впоследствии лабораторными тестами. Классическая клиническая картина синдрома Иценко-Кушинга наблюдалась у 62(48,44%) из них. 65(50,78%) пациентов обратились к врачу с жалобами на высокие цифры артериального давления, которые плохо поддавались коррекции современными препаратами. Из них у 26(20,31%) лабораторно был подтвержден диагноз феохромоцитомы, у 39(30,47%) диагностирована альдостерома. У одной пациентки (0,78%) со злокачественной тестостеромой отмечались жалобы на аменорею, появление оволосения по мужскому типу, изменения внешности связанные с гиперпродукцией мужских половых гормонов.

125(47,89%) из исследованных нами пациентов не предъявляли вообще никаких жалоб и узнали об образовании в надпочечнике случайно при выполнении УЗИ органов брюшной полости в рамках профилактического обследования или при выполнении обследования по поводу другой патологии например желчно-каменной болезни. При обследовании этих пациентов у 6(4,8%) был выявлен субклинический синдром Иценко-Кушинга, а у 5(4 %) впоследствии была диагностирована феохромоцитома. В остальных случаях образования не имели данных за гормональную активность.

Образования с гормональной активностью определялись и в группе злокачественных 8(36,36%), и в группе доброкачественных 120(50,21%) опухолей.

Таб. 1. Клинические проявления в группах злокачественных и доброкачественных опухолей надпочечников.

	Злокачественные опухоли	Доброкачественные образования
Боли в проекции пораженного надпочечника.	6(27,27%)	2(0,84%)
Клинические проявления гормональной активности.	8(36,36%)	120(50,21%)
Отсутствие каких-либо жалоб.	8(36,36%)	117(48,95%)
Всего	22(100%)	239(100%)

Таким образом, у большинства пациентов отсутствовали какие-либо специфические жалобы, с помощью которых можно было бы дифференцировать образования надпочечников на доброкачественные и злокачественные. Все клинические проявления опухолей надпочечников были связаны либо с гормональной активностью образования и не имели значимых различий в группах доброкачественных и злокачественных опухолей ($p \geq 0,05$), либо были обусловлены большим объемом образования, сдавлением и инвазией в соседние органы, что в нашем исследовании наблюдалось лишь в одном случае двусторонней лимфомы.

При объективном осмотре так же можно было выявить только признаки наличия у пациента гормонально активного образования надпочечника: артериальная гипертензия, ожирение, изменения кожи, внешности характерные для гиперпродукции кортизола. Статистически достоверных различий в каких-либо клинических проявлениях злокачественных и доброкачественных опухолей мы не выявили ($p \geq 0,05$). Пальпаторно ни у одного пациента опухоль надпочечника на дооперационном этапе не определялась.

3.1.2. Роль ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике опухолей надпочечников.

Ультразвуковое исследование на настоящий момент является наиболее простым и наиболее доступным методом исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства. При оценке данного исследования мы обращали внимание на следующие характеристики опухоли: размер образования, четкость и ровность контуров, наличие признаков инвазии в другие органы и сосуды.

Большинство авторов считает, что при размере опухоли более 3-4см риск того, что образование является злокачественным, очень велик. Для оценки значимости данного показателя мы сравнили три группы пациентов: с доброкачественными опухолями, первичными злокачественными опухолями различного гистологического строения и метастатическими опухолями.

Таб.2. Распределение пациентов в зависимости от размера опухоли по данным ультразвукового исследования.

	Доброкачественные	Злокачественные (первичные)	Злокачественные (метастатические)
Размер менее 3см	57(23,85%)	2(13,33%)	2(28,57%)
Размер от3 до6см	142(59,41%)	6(40%)	5(71,43%)
Размер более 6см	40(16,74%)	7(46,67%)	0
Всего	239(100%)	15(100%)	7(100%)

В группе злокачественных опухолей средний размер образований составил $5,54 \pm 0,54$ см, а в группе доброкачественных опухолей $4,05 \pm 0,11$ см. При статистической обработке результатов выявлено, что достоверной разницы между этими показателями в обеих группах не определяется ($p < 0,05$), однако можно выделить пороговое значение, при котором частота злокачественных опухолей значительно увеличивается. Для нашей выборки

данный показатель составил 7,0см. Из представленной таблицы видно, что в группе доброкачественных образований преобладают опухоли размерами от 3 до 6см и меньшие по размеру. Однако 16,32% доброкачественных образований имеют размер более 6см, что большинством авторов расценивается как высокий риск того, что образование является злокачественным. В группе злокачественных опухолей доля пациентов с образованиями, превышающими 6см, значительно больше и достигает 46,67%, однако пациенты с опухолями среднего размера от 3 до 6см, по-прежнему, составляют 40%. Так же имеются злокачественные опухоли размерами менее 3см.

Среди пациентов с опухолями более 3см в диаметре злокачественными оказались только 13(6,67%), остальные 182(93,33%) пациентов были прооперированы по поводу доброкачественных образований. В группе пациентов с опухолями размером более 6см злокачественными оказались 7(14,89%), остальные же 37(85,11%) были доброкачественными.

Группа пациентов с вторичными поражениями надпочечников метастатического характера была выделена отдельно. В ней основным показанием к оперативному лечению является не размер опухоли, а ее возникновение на фоне имеющегося первичного очага. Так как скрининговые исследования у онкологических пациентов направленные на выявление прогрессии основного заболевания проводятся регулярно, то и метастатические опухоли выявляются на ранних стадиях и как правило имеют небольшой размер, что и отражено в таблице.

Таким образом если считать признаком злокачественности опухоли размер более 6см, то чувствительность данного метода составит 31,82%, специфичность 83,26%, точность метода 78,93%. Предсказательная ценность положительного теста очень низкая и составляет всего 17,5%, зато предсказательная ценность отрицательного теста достигает 92,99%. Если же границу сдвинуть до принятых большинством исследователей 3см, то чувствительность метода значительно возрастает до 81,81%, однако при этом

точность так же значительно снижается до 28,74%. Предсказательность отрицательного теста при этом остается высокой 93,44%, а предсказательная ценность положительного теста достаточно низкой и составляет всего 28,5%.

Помимо размера при выполнении ультразвукового исследования оцениваются такие классические признаки злокачественного роста как инвазия в сосуды и органы, неровные контуры, быстрый рост опухоли.

Таб. 3. Выявляемость относительных и абсолютных признаков злокачественности опухолей в исследуемых группах.

	Доброкачественные	Злокачественные (первичные)	Злокачественные (метастатические)
Быстрый рост опухоли	4(1,67%)	2(13,33%)	Динамика роста не оценивалась
Неровные контуры	5(2,09%)	4(26,67%)	0
Признаки инвазии в соседние органы	0	4(26,67%)	1(14,29%)
Всего	239(100%)	15(100%)	7(100%)

Из таблицы видно, что только инвазия в соседние органы и ткани выявляемая при ультразвуковом исследовании является абсолютным признаком злокачественности, однако этот показатель определялся только в 26,67% случаях от общего количества пациентов с первичными злокачественными опухолями и в 1(14,29%) случае вторичного метастатического поражения надпочечника. Этот критерий как правило характерен для образований больших размеров, часто неоперабельных, имеющих низкодифференцированную морфологическую структуру, и характеризующиеся плохим прогнозом для жизни.

Такие характеристики как быстрый темп роста и неровность контуров могут встречаться и в группе злокачественных и в группе доброкачественных опухолей, причем частота их встречаемости невелика. В нашем исследовании быстрый темп роста опухоли (увеличение образования за год на 2 и более см)

был отмечен в 6(2,36%) случаях, в двух (0,79%) из которых образование оказалось аденомой, в двух (0,79%) феохромоцитомой и только в двух (0,79%) имело злокачественный характер. При диагностике метастатических опухолей указанные характеристики не определялись ни у одного пациента. Таким образом данные критерии не имеют значения для дифференциальной диагностики вторичных опухолей надпочечника, а в оценке злокачественных первичных опухолей их чувствительность составляет 13,33% и 18,18%, специфичность 98,33% и 97,91%, точность метода 93,31% и 91,19%, предсказательная ценность положительного теста 33,33% и 44,44%, предсказательная ценность отрицательного теста 94,76% и 92,86% соответственно.

3.1.3. Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике опухолей надпочечников.

Значительным преимуществом метода КТ является возможность оценить помимо размеров образования и отношения его к другим органам и тканям плотностные характеристики. Большинство авторов считают, что плотность любых злокачественных опухолей больше, чем доброкачественных. По нашим данным в группе злокачественных опухолей средняя нативная плотность составила $27,68 \pm 2,86$ НУ, а в группе доброкачественных опухолей $12,73 \pm 0,61$, однако статистически достоверной разницы между этими показателями не обнаружено ($p < 0,005$). По данным литературы условной границей, после которой вероятность злокачественности опухоли значительно повышается, считается нативная плотность 18-25 НУ. На этом основании нами изначально было выбрано значение нативной плотности более 20 НУ, как условная граница между опухолями с высоким и низким риском злокачественности.

Таб.4. .Распределение пациентов в зависимости от плотности опухоли по данным КТ.

	Доброкачественные опухоли.	Злокачественные опухоли.
Плотность по КТ менее 20 Нu	199(83,26%)	7(31,82%)
Плотность по КТ более 20Нu	40(16,74%)	15(68,18%)

Из таблицы видно, что в группе доброкачественных опухолей преобладают образования низкой плотности по данным КТ. Однако имеется группа пациентов с опухолями высокой плотности (до 45Нu), у которых по результатам послеоперационного гистологического исследования подтвержден доброкачественный характер заболевания. Среди этих пациентов большую часть представляют больные с феохромоцитомами (45,5%), хотя опухоли высокой нативной плотности выявлялись и при других доброкачественных нозологиях.

В группе злокачественных опухолей доля образований с высокой нативной плотностью составила 68,18%, что в два раза превышало количество опухолей с нативной плотностью менее 20Нu, однако у 7(31,82%) пациентов с опухолями невысокой нативной плотности, при гистологическом исследовании после операции выявлен злокачественный характер опухоли.

Чувствительность определения данного критерия составила 68,18%, специфичность 83,26%, точность метода 81,99%, прогностическая ценность положительного теста 27,27%, прогностическая ценность отрицательного теста 96,6%.

При ретроспективной статистической обработке результатов для нашей выборки было определено пороговое значение нативной плотности. При плотности более 25Нu риск того, что образование является злокачественным, значительно повышается.

3.1.4. Роль дооперационного цитологического и гистологического исследований.

В рамках комплексной дооперационной дифференциальной диагностики образований надпочечников мы выполнили ТАБ с последующим цитологическим исследованием 44 пациентам с различными опухолевыми образованиями надпочечников. Из них 35 пациентам с гормонально-неактивными опухолями, на дооперационном этапе расцененными как «вероятнее всего доброкачественные». По данным обследования в 33 случаях результаты цитологического исследования соответствовали предварительному дооперационному представлению о доброкачественности опухоли, однако заключение цитолога звучало как "вероятнее всего клетки аденомы надпочечника", так как оценить другие признаки злокачественности, такие как инвазия капсулы опухоли или сосудов, при данном исследовании невозможно. В двух случаях цитологическая картина соответствовала феохромоцитоме без гормональной активности. Таким образом, цитологическое исследование полученного материала не имело диагностической значимости для выбора метода и объема оперативного вмешательства. При послеоперационном гистологическом исследовании цитологический диагноз был подтвержден во всех случаях. При выполнении пункции, у одной из пациенток отмечались явления гипертонического криза, который был быстро купирован гипотензивными препаратами. В последующем у пациентки была верифицирована феохромоцитома. Других осложнений выявлено не было.

Цитологическое исследование материала полученного при ТАБ было так же выполнено всем пациентам с предположительно метастатическими поражениями надпочечников (6 человек). В этой группе пациентов мы так же выполняли трепан-биопсию, однако адекватный материал был получен в 5

случаях. По результатам исследования у всех пациентов был подтвержден вторичный характер опухоли.

Мы выполняли трепан-биопсию двоим пациентам с заведомо неоперабельными опухолями надпочечников больших размеров, с признаками инвазии в сосуды и соседние органы. При этом у одной пациентки диагностирована лимфома, а у другого подтвержден клинический предварительный диагноз аденокортикального рака.

Одной пациентке, которой уже выполнялась адреналэктомия справа по поводу кортикостеромы, была выполнена ТАБ и трепан-биопсия из увеличившийся в размере более чем в два раза за год гормонально-неактивной опухоли левого надпочечника. По данным цитологического и гистологического исследования данное образование имело доброкачественный характер, что позволило, учитывая отсутствие других признаков злокачественности оставить данную пациентку для динамического наблюдения.

3.1.5. Определение активности теломеразы в дооперационной дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей надпочечников.

С целью определения экспрессии теломеразы в нормальной ткани надпочечника после выполнения адреналэктомии и удаления препарата из брюшной полости нами выполнялся забор материала из неизменной ткани надпочечника. В результате проведенного исследования 40 образцов нами был определен средний показатель уровня экспрессии субъединицы *hTERT* теломеразы в неизменной ткани надпочечника, который составил 33,97.

Относительно этого показателя определялся уровень экспрессии субъединицы *hTERT* теломеразы в опухолевой ткани.

При этом в 34 образцах уровень экспрессии теломеразы не превышал или незначительно превысил нормальные значения. В большинстве

случаев(88,2%), когда уровень экспрессии теломеразы был в норме - при последующем гистологическом исследовании подтвердилась доброкачественность образований. Большинство из них оказались аденомами (73,4%), в одном случае образование было представлено гематомой (3,3%), в трех - кистой (10%) и у четырех пациентов подтвердился предоперационный диагноз феохромоцитомы (13,3%). В четырех случаях (11,8%) при гистологическом исследовании операционного материала были диагностированы: саркома, лимфома, метастаз рака поджелудочной железы и метастаз высокодифференцированного светлоклеточного рака почки. Однако во всех этих случаях злокачественность образований не вызывала сомнений и на дооперационном этапе так как все образования имели большие размеры и по данным КТ определялась инвазия в соседние органы и сосуды. В случае метастаза рака почки диагноз был подтвержден так же гистологически на дооперационном этапе при исследовании материала взятого путем трепан-биопсии. Повышение экспрессии теломеразы определялось в шести образцах. Окончательный диагноз в данных случаях, поставленный на основании гистологического исследования, был представлен: адренокортикальным раком в 1 случае, метастазом мелкоклеточного рака легкого – у 1 пациента, онкоцитомой – 1 случай, аденома надпочечника – в 3 случаях.

Таким образом, в случае адренокортикального рака отмечалась повышенная экспрессия теломеразы. В большинстве доброкачественных опухолей надпочечника уровень экспрессии теломеразы был низким (91% случаев). Кроме того отмечалось значительное повышение уровня экспрессии теломеразы в случае метастаза мелкоклеточного рака легкого.

Низкий уровень экспрессии теломеразы в материале метастаза светлоклеточного рака почки может быть связан с высокой степенью дифференцировки клеток, а так же низкой злокачественностью опухоли, что подтверждается появлением метастаза только через 10 лет после операции по поводу первичной опухоли.

Было так же отмечено, что в опухолях больших размеров, с инвазией в соседние органы и ткани, несомненно, злокачественных (лимфоме, саркоме, метастаз рака поджелудочной железы) уровень экспрессии теломеразы не отличался от нормальной, что может быть обусловлено уменьшением активности теломеразы в опухолях больших размеров с формирующимися зонами некроза в центре образований. Стоит отметить, что в таких случаях определение тех или иных онкомаркеров не влияет на тактику лечения и не является необходимым.

При статистической обработке результатов достоверной разницы данного показателя в группах злокачественных и доброкачественных опухолей не определялось, однако при выявлении повышенной активности теломеразы риск того, что опухоль имеет злокачественный характер, повышался в 3,71 раза.

Таким образом, чувствительность данного метода низка и составляет 33,33%, специфичность 88,24%, точность метода 80%, прогностическая ценность положительного теста, так же как и для других критериев низка и составляет всего 33,33%, однако прогностическая ценность отрицательного теста достигает 88,24%.

3.1.6. Результаты применения различных методов интраоперационной диагностики опухолей надпочечников.

Оценивая результаты применения различных методов интраоперационной диагностики опухолей надпочечников, мы рассчитали среднее время выполнения различных по объему оперативных вмешательств. В основной группе средняя продолжительность операции составила $84,35 \pm 23,94$ минут, в контрольной группе $124,08 \pm 48,71$. Таким образом средняя длительность выполнения адреналэктомии достоверно ($p > 0,05$) превышает длительность органосохраняющей операции.

Макроскопическая оценка опухоли во время операции в большинстве случаев соответствовала дооперационным представлениям о доброкачественности или злокачественности образования (см. таб. 5). Только в одном случае опухоль, по внешнему виду, в связи с необычным для аденом темным цветом и высокой плотностью, была расценена как подозрительная на злокачественную, что послужило показанием для расширения предполагаемого объема операции (планировалась резекция надпочечника) до адреналэктомии, хотя при последующем гистологическом исследовании злокачественный характер опухоли не подтвердился. Размеры опухолей, описываемые при дооперационной КТ и УЗИ, в большинстве случаев, значимо не отличались от интраоперационных данных.

Таб. 5. Соответствие интраоперационной оценки опухолей надпочечников дооперационным данным.

	Соответствовало дооперационным данным	Не соответствовало дооперационным данным.
Размер по данным КТ и интраоперационным данным.	259(99,23%)	2(0,77%)
Плотность по данным КТ и при оценке интраоперационно.	260(99,61%)	1(0,39%)
Четкость границы опухоли и возможность ее визуализации интраоперационно.	257(98,47%)	4(1,53%)

Техника выполнения адреналэктомий отработана и не требует визуализации самой опухоли и ее границ, так как надпочечник с опухолью удаляется единым блоком. При первых попытках выполнения органосохраняющих операции мы столкнулись с трудностями визуализации, как самой опухоли, так и границы резекции. Опухоли надпочечника, как правило, имеют мягкую консистенцию, что затрудняет определение их границ при пальпации инструментом, а это особенно актуально при маленьких образованиях. При работе на роботизированном комплексе

тактильные ощущения и вовсе отсутствуют, так как хирург дистанцирован от пациента. Двоим пациентам с альдостеромами, которым до операции планировалось выполнить резекцию надпочечника, была вынужденно выполнена адреналэктомия так как образование имело небольшой размер, в связи с чем опухоль нельзя было визуализировать в толще ткани надпочечника и удалить. В связи с этим, после приобретения специального лапароскопического ультразвукового датчика, нами выполнялось ультразвуковое исследование интраоперационно всем пациентам, которым планировалась органосохраняющая операция. Благодаря этому у 2 пациентов с небольшими гормонально активными образованиями (менее 2см) опухоль была четко локализована и удалена в пределах здоровых тканей без расширения объема операции до адреналэктомии.

Помимо удаления опухоли при органосохраняющих операциях необходимо оставить достаточное количество неизменной ткани надпочечника, которое составляет, по данным литературы, не менее 1/3 части органа, при этом данные дооперационного обследования могут отличаться от интраоперационной картины. У одного из пациентов, которому планировалось выполнить резекцию надпочечника, объем образования оказался больше, чем было описано при дооперационном обследовании (УЗИ и КТ), а здоровая ткань надпочечника не визуализировалась. Во втором случае при выполнении интраоперационного ультразвукового исследования в визуально здоровой части органа определялось образование – феохромоцитома (по данным гистологического послеоперационного исследования), покрытая тонкой полоской здоровой ткани только по поверхности.

При макроскопической оценке удаленного препарата все образования были удалены без нарушения их целостности, в пределах здоровых тканей. Толщина удаленной с опухолью здоровой ткани составляла не более 3-5мм.

3.2. Результаты хирургического лечения опухолей надпочечника в исследуемых группах пациентов.

3.2.1. Непосредственные результаты различных объемов операций.

При выполнении резекций надпочечников интраоперационных осложнений нами отмечено не было. При выполнении адреналэктомий дважды операция осложнилась кровотечением из нижней полой вены, в обоих случаях была выполнена конверсия доступа и ушивание дефекта сосудистой стенки. Конверсия доступа так же осуществлялась в случаях, когда опухоль имела макроскопические признаки злокачественности, такие как инвазия в соседние органы или сосуды и удалить ее с помощью эндовидеохирургических методов было невозможно. В таких ситуациях, когда требовалось расширение объема операции (например, резекция стенки нижней полой вены или нефрэктомия с лимфодиссекцией) или риск возникновения осложнений был значителен нами заблаговременно выполнялась конверсия доступа. Такие переходы к открытым оперативным вмешательствам были обусловлены не возникшими осложнениями и рассматривались нами как плановое изменение доступа в связи с выявленными интраоперационно особенностями заболевания и ограниченными возможностями эндовидеохирургических методов.

Табл.6 Причины конверсий доступа при выполнении адреналэктомий.

	Количество пациентов.
Интраоперационные кровотечения.	2(0,9%)
Нестабильность гемодинамики.	1(0,45%)
Невозможность выделить опухоль лапароскопически.	5(2,24%)
Опухоль не визуализируется.	1(0,45%)

Так же интраоперационно у пациентов с феохромоцитомами (в том числе и «немыми» на дооперационном этапе) нами отмечались эпизоды значительного повышения артериального давления, которые не всегда

купировались после клипирования надпочечниковой вены. В одном случае злокачественной феохромоцитомы с метастатическим поражением парааортальных лимфоузлов нестабильность цифр артериального давления а также необходимость выполнения лимфодиссекции стали причиной перехода к открытому оперативному вмешательству. При сравнении органосохраняющих операций и адреналэктомий скачки артериального давления отмечались при любом объеме операции и были связаны с тракциями надпочечника. При этом клипирование надпочечниковой вены не всегда приводило к его снижению вследствие наличия развитой сети коллатеральных сосудов, по которым гормоны продолжали поступать в кровотоки.

Табл. 7. Интраоперационные осложнения при выполнении различных объемов оперативных вмешательств.

	Основная группа (резекции надпочечника с опухолью)	Контрольная группа (адреналэктомия)
Кровотечения, потребовавшие конверсии доступа	0(0%)	2(0,9%)
Нестабильность гемодинамики, потребовавшая конверсии доступа.	0(0%)	1(0,45%)
Контролируемая медикаментозно нестабильность гемодинамики при тракции опухоли.	5(13,16%)	22(9,87%)

Оперативное вмешательство проводилось с помощью двух вариантов эндовидеохирургической аппаратуры: традиционной и роботизированного комплекса. При этом среднее время операции с использованием

роботизированного комплекса увеличилось до $96 \pm 30,8$ минут при выполнении резекции надпочечника и до $138,46 \pm 66,04$ минут при выполнении адреналэктомий. (см. табл. 8)

Табл. 8. Длительность оперативного вмешательства в зависимости от объема и метода операции.

	Основная группа.	Контрольная группа.
Операция с использованием традиционной лапароскопической техники.	$81,87 \pm 13,12$ мин	$122,14 \pm 31,02$ мин
Операция с применением роботизированного комплекса.	$96 \pm 30,8$ мин	$138,46 \pm 66,04$ мин

Необходимо отметить, что в начале освоения методики время оперативного вмешательства было значительно больше, чем средняя продолжительность операции после накопления достаточного опыта.

Не смотря на увеличение продолжительности оперативного вмешательства, всеми оперирующими хирургами было отмечено, что изображение в формате 3D, которое обеспечивает роботизированный комплекс, более четкое, контрастное и позволяет визуально лучше оценить границу опухоли при выполнении резекции надпочечника. Вторым значимым моментом является особое устройство манипуляторов в роботизированном комплексе, позволяющее им изгибаться в разных плоскостях и обеспечивающее удобство в выделении опухоли. Интраоперационные кровотечения, о которых говорилось ранее, в одном случае возникли при выполнении традиционной лапароскопической адреналэктомии, а в одном случае при выполнении адреналэктомии с помощью роботизированного

комплекса. При возникновении массивного кровотечения интраоперационно, временный гемостаз осуществлялся путем прижатия лапароскопическим манипулятором печени к дефекту сосуда. Во время выполнения лапаротомного доступа хирург не может одновременно осуществлять контроль за гемостазом. При использовании роботического хирургического комплекса одним из значимых преимуществ его стала возможность осуществить временный гемостаз, зафиксировав манипуляторы в статичном положении, что позволяет хирургической бригаде выполнять лапаротомию, не опасаясь того, что произойдет смещение органов друг относительно друга и кровотечение возобновится.

В раннем послеоперационном периоде лишь в двух случаях 0,97% после выполнения адреналэктомии нами были отмечены кровотечения, которые потребовали реоперации. Они были диагностированы в краткие сроки и проявлялись значительным поступлением крови по контрольному дренажу, который рутинно оставляется нами при любом объеме операции в ложе удаленной опухоли. В одном случае остановить кровотечение удалось лапароскопически, в одном потребовалась лапаротомия в связи с интенсивным кровотечением и невозможностью визуализировать источник. в обоих случаях источником кровотечения явилась небольших размеров добавочная вена, которая находилась в спавшемся состоянии при повышенном давлении в брюшной полости, а после десуфляции вновь расширилась.

В 8(3,59%) случаях после адреналэктомии мы отмечали образование гематом в ложе удаленного надпочечника, которые у двоих (0,9%) пациентов потребовали малоинвазивного пункционного лечения под УЗ-контролем, в остальных случаях показаний к инвазивному лечению не было, гематомы лизировались самостоятельно. У пациентов, которым выполнялись резекции надпочечника, таких осложнений отмечено не было. Однако стоит отметить, что данные осложнения имели место в период использования монополярной электрокоагуляции для выделения надпочечника и были связаны с плохим

гемостазом из мелких сосудов. После того, как для мобилизации стали использовать ультразвуковой скальпель подобных осложнений отмечено не было.

У пациентов с гормональноактивными опухолями в раннем послеоперационном периоде во всех случаях снижался патологически повышенный уровень гормонов и имелась тенденция к снижению и стабилизации цифр артериального давления. В 12(8,82%) случаях в раннем послеоперационном периоде имели место гипертонические кризы связанные вероятно с изменениями сердечно сосудистой системы на фоне длительно существующей гипертензии.

Всем пациентам с синдромом Иценко-Кушинга, после удаления гормонпродуцирующего образования, с целью профилактики острой надпочечниковой недостаточности, вызванной длительным подавлением секреции АКТГ за счет гиперпродукции кортизола, профилактически назначалась заместительная гормональная терапия не зависимо от объема оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде пациенты наблюдались эндокринном и через пол года заместительная терапия отменялась. Необходимость в заместительной терапии сохранялась у 2(15,38%) пациентов из 13(100%), которым выполнялась резекция надпочечника по поводу кортикостеромы и у 7(12,73%) из 55(100%) пациентов, которым выполнена адреналэктомия.

Все пациенты, не зависимо от объема выполненного оперативного вмешательства (адреналэктомия или резекция надпочечника), если операция выполнялась с применением лапароскопических технологий и не имела осложнений, в первые сутки отмечали незначительный болевой синдром и в короткие сроки возвращались к обычной жизни. Средняя длительность пребывания в стационаре в основной группе составила $6,87 \pm 1,5$ суток, а в контрольной $6,98 \pm 2,1$ суток. Данный показатель не имел статистически значимых различий в сравниваемых группах.

3.2.2. Отдаленные результаты резекций надпочечников и адреналэктомий.

Говоря о отдаленных результатах различных по объему оперативных вмешательств, мы оценивали возникновение местного рецидива опухоли, появление отдаленных метастазов (оценивалось только у пациентов со злокачественными опухолями и феохромоцитомами, как опухолями с неопределенным биологическим потенциалом), анализировался гормональный статус пациентов в сроки 1 год и более после оперативного лечения (наличие надпочечниковой недостаточности, при сохранении клинической картины исключение иной эндокринной патологии), оценивали летальность в исследуемых группах. Помимо отдаленных результатов непосредственно оперативного лечения оценивался контрлатеральный надпочечник на предмет вновь возникших опухолевых образований или динамики роста ранее существующего так как данная группа пациентов является группой риска повторного оперативного вмешательства.

При оценке отдаленных результатов различных по объему оперативных вмешательств мы выявили, что в основной группе в одном случае был диагностирован местный рецидив. Пациентке М. 65 лет была выполнена роботассистированная резекция правого надпочечника по поводу эпителиальной кисты размерами 6,6x7,0 см. Через два года при контрольном УЗИ в проекции резецированного надпочечника вновь выявлена киста диаметром 3,0 см. Повторное оперативное лечение не проводилось.

В контрольной группе местный рецидив диагностирован в трех случаях. (Табл.9) Пациент Ч. 64 лет, был оперирован по поводу гормонально неактивной опухоли левого надпочечника диаметром 5,5 см с высокой нативной плотностью по данным КТ до 45 HU. Объем операции - лапароскопическая адреналэктомия. При гистологическом исследовании удаленного препарата диагностирована феохромоцитома. Через год после операции, при КТ, выявлен местный рецидив опухоли размерами 6,9x4,6 см с

нативной плотностью до 47НУ, который проявлялся клинически кризовым течением гипертонической болезни, а так же повышением уровня метанефринов в крови и моче. Пациент был оперирован повторно. Во время эндоскопической ревизии зоны перенесенной операции выявить опухоль не удалось в связи с выраженным рубцово-спаечным процессом. Невозможность визуализировать опухоль, и удалить ее лапароскопически послужило показанием к конверсии доступа. При дальнейшей ревизии выявлена инвазия опухоли в хвост поджелудочной железы и ее интимная связь с селезенкой, в связи с чем был расширен объем операции до спленэктомии, резекции хвоста поджелудочной железы единым блоком с опухолью. При гистологическом исследовании диагноз злокачественной феохромоцитомы был подтвержден. В дальнейшем пациент наблюдался в течении полугода данных за рецидив опухоли получено не было. Через 6 месяцев пациент скончался в связи с массивной ТЭЛА.

Так же нами была оперирована пациентка Б. 74л., которая за полтора года до поступления к нам в стационар была оперирована в другом лечебном учреждении по поводу феохромоцитомы левого надпочечника размераом 5,7х4,3см, выполнена адреналэктомия из традиционного люмботомического доступа. Через год после операции пациентка вновь стала отмечать значительное повышение цифр артериального давления, в связи с чем обследовалась. В анализах крови и мочи определялось значительное повышение уровня метанефринов, а при КТ в проекции удаленного надпочечника определялось образование неоднородной структуры 3,0 х 1,5см, которое было расценено как рецидив опухоли. Пациентка была оперирована повторно. Операция выполнялась с использованием лапароскопического доступа. В связи с выраженным рубцово-спаечным процессом визуализация опухоли вызвала значительные трудности. Интраоперационно пациентке было выполнено УЗИ, которое позволило визуализировать опухоль и удалить ее лапароскопически в пределах здоровых тканей. Пациентка наблюдалась в дальнейшем в течение года

данных за местный рецидив не получено. Значительных повышений цифр артериального давления пациентка не отмечала.

Третий пациент Л. 28лет был оперирован по поводу опухоли правого надпочечника, которая еще на дооперационном этапе, на основании комплекса косвенных признаков (большой размер 9,7x8,1см, высокая нативная плотность при КТ +33НУ, увеличение регионарных лимфоузлов, невозможность по данным КТ исключить инвазию в нижнюю полую вену) была расценена как злокачественная. Инвазия в нижнюю полую вену подтвердилась интраоперационно, что потребовало ее резекции. При гистологическом исследовании операционного материала диагностирована злокачественная феохромоцитома. При обследовании через год после оперативного лечения помимо местного рецидива у пациента определялась лимфаденопатия и метастатическое поражение легких. Так же отмечались клинические признаки гормональной активности опухоли в виде артериальной гипертензии.

Табл.9 Отдаленные результаты различных объемов оперативного лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями надпочечников.

	Резекция надпочечника (Основная группа)	Адреналэктомия (Контрольная группа)
Местный рецидив опухоли	1(3,33%)	3(2,13%)
Вновь появившееся образование в контрлатеральном надпочечнике.	3(10%)	8(5,67%)
Существовавшее на момент операции образование в контрлатеральном надпочечнике.	3(10%)	9(6,38%)
Прогрессия заболевания (появление Mts)	0 (0%)	3(2,13%)
Надпочечниковая недостаточность	1(3,33%)	5(3,55%)
Летальный исход	0(0%)	7(4,96%)

Выявлена иная причина повышения уровня гормонов надпочечника	2(6,67%)	5(3,55%)
Всего обследовано пациентов	30 (100%)	141(100%)

Помимо диагностированных местных рецидивов, мы так же выявили группу пациентов с образованиями в контрлатеральном надпочечнике. В основной группе у троих пациентов (10%) такие опухоли уже существовали на момент оперативного вмешательства, в контрольной группе до операции образования в контрлатеральном надпочечнике имелись у 9(6,38%) пациентов.

В основной группе у двоих пациентов с синдромом Иценко-Кушинга были диагностированы двусторонние образования. Определить какое из образований являлось гормонпродуцирующим, на момент постановки показаний к оперативному лечению, было технически невозможно. В настоящее время у подобных пациентов нами выполняется селективный забор крови из вен надпочечников для точной латерализации гормонпродуцирующей опухоли. Размер обеих опухолей превышал 3см, что на момент операции являлось показанием к их удалению из-за невозможности исключить злокачественный характер опухолей. В связи с этим, надпочечник с опухолью большего размера был удален полностью, а с другой стороны, где оставалась неизменная ткань железы, была выполнена резекция.

В контрольной группе все образования в противоположном надпочечнике не имели на момент операции показаний к удалению (размер их не превышал 1,9см, убедительных данных за гормональную активность не было). При осмотре пациентов через несколько лет после операции (сроки наблюдения составили от 1,5 до 6лет) нами был отмечен рост образований в 2(22,22%) случаях, признаков появления гормональной активности обнаружено не было. При этом стоит отметить, что в одном случае опухоль за

два года увеличилась в размере на 1,4см и имела диаметр 3,2см по данным КТ, что формально могло стать показанием к оперативному лечению, однако, учитывая единственный надпочечник и отсутствие других косвенных признаков злокачественности опухоли, нами была выполнена трепан-биопсия опухоли. При цитологическом, гистологическом исследовании материала, а так же определении активности теломеразы данных за злокачественность опухоли не получено, что позволило нам наблюдать пациентку в динамике и не прибегать к оперативному лечению.

Так же у 3(10%) пациентов в основной группе и у 8(5,67%) в разные сроки после операции были диагностированы вновь появившиеся образования в противоположном надпочечнике. Показаниями к уже выполненному оперативному лечению были в трех случаях риск злокачественности опухоли (размер опухоли более 3см) в остальных - гормональная активность образований: в пяти случаях синдром Кушинга, в двух альдостерома и в одном наследственная феохромоцитома. На момент проводимого нами исследования все выявленные образования в оставшемся единственном надпочечнике были небольших размеров (от 1,3см до 2,6см), не имели убедительных данных за гормональную активность, не имели признаков злокачественности и не нуждались в оперативном лечении. Однако у пациентки с наследственной феохромоцитомой нельзя было исключить, что появившееся образование является скрытой феохромоцитомой (пациентка предъявляла жалобы на повышение цифр артериального давления, которые плохо поддавались коррекции стандартной антигипертензивной терапией) и возможно потребует оперативного лечения.

Таким образом, общее количество пациентов с двусторонними опухолями надпочечников составило 6(20%) в основной группе и 17(12,05%) в контрольной.

Мы оценивали так же клинические проявления гормонально активных опухолей в отдаленном послеоперационном периоде. В основной группе из 18 пациентов с гормонально активными опухолями 16(88,89%) отметили

улучшение качества жизни, стабилизацию цифр артериального давления, стабилизацию веса, уменьшение внешних проявлений гиперкортицизма. В этих случаях лабораторно был подтвержден эуортицизм. У двоих пациентов (11,11%) клинические проявления гормональной активности сохранялись. В одном случае через год после операции у пациентки была выявлена аденома гипофиза, болезнь Иценко-Кушинга, во втором случае у пациента сохранялась гиперпродукция альдостерона (при отсутствии опухолевых образований в надпочечниках по данным послеоперационной КТ), что было расценено проявление узелковой гиперплазии надпочечников.

В контрольной группе из 77 пациентов с гормонально активными образованиями 64(83,12%) отметили положительный эффект от оперативного лечения: стабилизацию цифр артериального давления, стабилизацию веса, уменьшение внешних проявлений гиперкортицизма. 6(7,79%) пациентов продолжали предъявлять жалобы на некорригируемое повышение артериального давления. При этом гормональный фон после операции у них оставался в пределах нормы. Высокие цифры артериального давления и их трудная коррекция в этих случаях, вероятно, была связана с перестройкой сердечно-сосудистой системы на фоне длительного гормонального воздействия. У 3(3,89%) пациентов в течение года после оперативного лечения на фоне сохраняющихся явлений гиперкортицизма была выявлена аденома гипофиза, в 2(2,59%) случаях сохранялся гиперальдостеронизм, обусловленный гиперплазией коры надпочечников, у двоих ранее описанных пациентов появилась клиническая картина симпатоадреналовых кризов, был выявлен местный рецидив феохромоцитомы.

Мы так же оценили необходимость заместительной терапии в отдаленный период у прооперированных пациентов. Из пациентов основной группы, которым выполнялась резекция надпочечника только у 1(3,33%), оперированного по поводу кортикостеромы, возникла стойкая надпочечниковая недостаточность, требующая пожизненной заместительной терапии. Среди пациентов контрольной группы, после выполнения

односторонней адреналэктомии признаки надпочечниковой недостаточности сохранялись у 5(3,55%) пациентов. Все пациенты были оперированы по поводу кортикостеромы. Сравнивая дозировки получаемых гормональных заместительных препаратов, мы выявили, что у пациента из основной группы суточная дозировка получаемого гидрокортизона в 1,5 раза меньше, чем у пациентов контрольной группы.

Из двух пациентов, которым была выполнена адреналэктомия с одной стороны и резекция надпочечника с другой, одной пациентке вся заместительная терапия была полностью отменена через 6 месяцев после операции. Второй пациент через пол года продолжал получать заместительную терапию, хотя дозировки препаратов были снижены в три раза по сравнению с изначальными послеоперационными дозировками. Через год после оперативного вмешательства пациенту вновь было проведено обследование гормонального статуса, при котором выявлено восстановление функции собственной ткани надпочечника, что позволило полностью отменить гормональную терапию.

Нами были оценены отдаленные результаты лечения у 10 пациентов из контрольной группы со злокачественными опухолями надпочечников. Из них 4 пациента с аденокортикальным раком, 2 пациент со злокачественной феохромоцитомой, 1 пациент с лимфомой и трое пациентов с вторичными метастатическим опухолями надпочечника.

Один пациент со злокачественной феохромоцитомой был через год оперирован повторно в связи с возникшим местным рецидивом, а через 6 месяцев после второй операции пациент скончался в связи с массивной ТЭЛА, у второго выявлен через год местный рецидив и прогрессия заболевания в виде метастатического поражения лимфоузлов брюшной полости и легких. От оперативного лечения местного рецидива, в связи с распространенностью заболевания решено было воздержаться.

Двоим пациенткам с аденокортикальным раком была выполнена лапароскопическая адреналэктомия. В одном случае операция проводилась с

помощью роботизированного комплекса, в другом с использованием стандартной эндовидеохирургической техники. Интраоперационно признаков инвазии опухоли в окружающие ткани выявлено не было, обе опухоли были удалены в пределах здоровых тканей. В одном случае максимальный размер опухоли составил 5,2см, а плотность по данным КТ не превышала 15НУ. Пациентка наблюдалась в течении 6 лет после операции данных за местный рецидив или прогрессию заболевания выявлено не было. Клинических и лабораторных данных за гиперкортицизм при обследовании не получено. У второй пациентки на момент операции размер опухоли составлял 8,3см и плотность по данным КТ составляла 42НУ. Кроме того по данным КТ у пациентки определялось три мелких очага до 4мм в диаметре в нижних долях обеих легких, которые за 3 месяца наблюдения не увеличились. Не смотря на адекватно выполненный объем операции (по данным гистологического исследования опухоль ограничена капсулой органа и удалена в пределах здоровых тканей), через год у пациентки наблюдалась прогрессия заболевания в виде метастатического поражения легких и через 1,5 года пациентка скончалась.

Двое пациентов оперированных из лапаротомного доступа по поводу забрюшинных опухолей, размер которых превышал 10см, а так же имелась инвазия стенки нижней полой вены, что интраоперационно требовало выполнения ее резекции (при гистологическом исследовании операционного материала был верифицирован адренокортикальный рак) скончались в сроки 6 месяцев и 8 месяцев после оперативного вмешательства.

Нами наблюдается в течении 2 лет пациент с лимфомой правого надпочечника, которому была выполнена роботассистированная адреналэктомия. На фоне проводимой химиотерапии данных за местный рецидив не получено, прогрессии заболевания так же не отмечено.

Так же нами наблюдались трое пациентов с метастатическими опухолями надпочечников. Двое из них перенесли оперативное лечение по поводу мелкоклеточного рака легкого, один пациент оперирован по поводу

рака толстой кишки. У всех пациентов отмечалась прогрессия заболевания в срок до 1 года. Все пациенты скончались на фоне прогрессии первичного заболевания в срок от 1 до 2,5 лет.

Глава 4. Анализ полученных результатов дифференциальной диагностики и хирургического лечения опухолей надпочечника в исследуемых группах пациентов.

4.1. Анализ диагностической значимости современных методов дооперационной диагностики опухолевых образований надпочечников.

На основании полученных нами результатов мы провели анализ диагностической значимости дооперационных методов дифференциальной диагностики опухолей надпочечников.

Все клинические проявления образований надпочечников были обусловлены, либо повышением уровня гормонов соответствующих типу опухоли (для гормонально активных образований), либо большим размером опухоли, которая вызывала так называемый "синдром сдавления", проявляющийся болями и дискомфортом на стороне поражения. При злокачественных опухолях болевой синдром так же мог быть обусловлен инвазией опухоли в другие анатомические образования. Среди обследованных нами пациентов лишь 27,27% злокачественных опухолей имели клинические проявления в виде болевого синдрома, а среди доброкачественных этот показатель составлял 0,84%. Таким образом, жалобы на боли в проекции надпочечника не являются патогномоничным признаком злокачественности образования, хотя, несомненно, более характерны для злокачественных опухолей. Чувствительность данного критерия составляет 27,27%, специфичность 99,16%, точность 93,1%, прогностичность положительного теста 75%, прогностичность отрицательного теста 93,68%.

Нами было выявлено, что для большинства злокачественных опухолей, обладающих гормональной активностью, характерна гиперпродукция кортизола, однако у 63,64% пациентов со злокачественными опухолями уровень гормонов остается в норме.

Таким образом, на основании только клинической картины нельзя делать выводов о характере опухоли, однако при наличии у пациента жалоб на болевой синдром на стороне поражения в сочетании с гиперкортицизмом необходимо выделение его в группу риска и более тщательное обследование.

Ультразвуковое исследование является наиболее доступным методом для скринингового выявления различных опухолей надпочечников, однако данное исследование позволяет сделать выводы только о локализации, размере образования и однородности его структуры и контуров. Кроме того качество выполняемого исследования часто зависит от квалификации специалиста, а отсутствие записи процесса исследования не позволяет объективно сравнивать динамику роста опухоли при выполнении исследования другим врачом. КТ, несомненно, дает более полное представление о выявленной при УЗИ опухоли. Помимо характеристик определяемых при УЗИ, появляется возможность оценки плотностных характеристик опухоли и ее взаимоотношений с другими органами и крупными сосудами. Более высокая разрешающая способность КТ, помимо оценки инвазивного роста опухоли, позволяет так же выявить метастазы небольших размеров и поражение лимфатических узлов, что важно при дооперационной дифференциальной диагностике.

Прогностическая ценность каждого показателя в отдельности для выявления злокачественной опухоли представлена в сводной таблице.

Табл.1. Значимость различных характеристик опухоли, определяемых при УЗИ и КТ в диагностике злокачественных опухолей.

	Размер более 6см	Размер более 3см	Плотность более 20НУ	Быстрый рост	Неровные контуры	Инвазия в сосуды и органы.
Чувствительность	31,82%	81,81%	68,18%	13,33%	18,18%	22,73%
Специфичность	83,26%	23,85%	83,26%	98,33%	97,91%	100%
Точность метода	78,93%	28,24%	81,99%	93,31%	91,19%	93,49%
Прогностическая ценность положительного теста.	17,5%	28,5%	27,27%	33,33%	44,44%	100%
Прогностическая ценность отрицательного теста.	92,99%	93,44%	96,6%	94,76%	92,86%	93,36%

Из таблицы видно, что для каждого изолированно взятого критерия прогностическая ценность положительного теста достаточно низкая, то есть большая часть опухолей с такими характеристиками будут доброкачественными. Прогностичность отрицательного теста высока, однако так же не позволяет со 100% вероятностью исключить злокачественность опухоли. Единственным патогномичным признаком злокачественных опухолей являлась инвазия в сосуды или прилежащие органы, однако данный признак не определялся среди образований небольших размеров и имел место при опухолях в стадии T4NxMx. Даже при возможности выполнить резекцию пораженных органов в пределах здоровых тканей и операбельности опухоли дальнейший прогноз для жизни у таких пациентов неблагоприятный.

Выполнение углубленных инвазивных исследований таких как ТАБ и трепан-биопсия проводилось нами только небольшой группе 44(16,86%) пациентов. Результаты, полученные при этих исследованиях, показали, что выполнение ТАБ имело значение только у пациентов со вторичными метастатическими образованиями надпочечников, и в случаях с неоперабельными, большого размера опухолями, когда для дальнейшего лечения необходима была гистологическая верификация диагноза. В остальных случаях целесообразность проведения инвазивных исследований сомнительна, так как риск возникновения осложнений не сопоставим с их диагностической значимостью.

Анализ определения экспрессии теломеразы в клетках опухоли надпочечника показал, что чувствительность и специфичность данного метода достаточно низки, а прогностическая точность положительного теста (33,33%) сопоставима с таковой при оценке размера и плотностных характеристик опухоли. Таким образом, данный онкомаркер не обладает преимуществами перед другими относительными характеристиками злокачественной опухоли, и его нельзя использовать изолированно для определения характера опухоли. Определение данного онкомаркера целесообразно только в комплексе с другими показателями у тех пациентов, которым показано выполнение ТАБ или трепан-биопсии.

Суммируя все полученные нами данные, можно сделать вывод о том, что ни один существующий на данный момент критерии дооперационной диагностики не позволяет с точностью утверждать, что опухоль носит доброкачественный или злокачественный характер. Однако применение всех критериев в комплексе позволяет с большой долей вероятности предполагать природу опухоли.

Из 216 пациентов, у которых на дооперационном этапе были данные о доброкачественном образовании (размер опухоли не превышал 6см, нативная плотность не превышала 20НУ, по данным КТ не было признаков инвазии окружающей клетчатки, отсутствовали отдаленные метастазы) только в

2(0,84%) случаях был верифицирован адренокортикальный рак. Комплексная диагностика позволяет с точностью 96,62% предполагать характер опухоли на дооперационном этапе и принять решение о показаниях к оперативному лечению и возможности выполнения органосохраняющей операции.

4.2 Анализ применения различных методов интраоперационной диагностики опухолей надпочечников.

Не смотря на высокую прогностическую точность комплексной предоперационной диагностики, однозначного ответа о характере опухоли она дать не может. Таким образом, частично принятие решения об объеме операции переносится на интраоперационный этап. Во время операции хирург может оценить и сопоставить с дооперационными такие показатели как размер опухоли, ее цвет, ровность контуров, оценить инвазию в соседние органы и сосуды, а так же пальпаторно определить плотность образования, наличие инфильтрации окружающей клетчатки. По нашим данным интраоперационные и дооперационные представления о злокачественном характере опухоли не совпали лишь в 1(0,39%) случае, и при гистологическом исследовании наши опасения не подтвердились, однако, при возникновении сомнений в доброкачественности образования, целесообразно воздержаться от органосохраняющей операции и выполнить адреналэктомию.

Помимо простой оценки с помощью стандартной эндоскопической техники мы применяли такие современные методы визуализации как 3D увеличенное изображение в роботическом комплексе и интраоперационное УЗИ. Использование роботического комплекса с 3D изображением и специальными инструментами с большим объемом манипуляций, несомненно, облегчает ревизию зоны надпочечника и делает работу хирурга более комфортной, однако кардинальных преимуществ, для принятия решения об объеме операции нами выявлено не было. Выполнение

интраоперационного УЗИ играет более значимую роль для принятия решения о возможности выполнения органосохраняющей операции. Наиболее оправдано применение данного исследования для визуализации опухолей небольших размеров до 1-2см. Такие образования, как правило, имеют мягкую консистенцию, располагаются в толще железы, что делает их поиск затруднительным. Вторым значимым фактором является объем остаточной ткани надпочечника, который должен быть достаточным ($1/3$ надпочечника и более) для выполнения гормональной функции, иначе сохранение его не имеет смысла. Кроме того, исследование остающегося участка органа позволит исключить наличие в нем мелких дополнительных образований, которые на дооперационном этапе невозможно было визуализировать.

4.3 Анализ непосредственных результатов различных объемов операций.

В раннем послеоперационном периоде у пациентов, которым была выполнена органосохраняющая операция, осложнений нами отмечено не было. Применение современного инструментария при работе с сосудами и тканью надпочечника, такого как, например, ультразвуковой скальпель, позволило осуществить адекватный гемостаз и избежать кровотечений и образования гематом в ложе удаленной опухоли в раннем послеоперационном периоде.

У всех пациентов с феохромоцитомами, не смотря на проводимую предоперационную подготовку альфаадреноблокаторами, наблюдались колебания цифр артериального давления во время операции. Так как надпочечник является небольшим по размеру органом, даже маленькая опухоль занимает значительную его часть, поэтому при выполнении как адреналэктомии, так и резекции надпочечника, механического воздействия на опухоль избежать невозможно. Нестабильность гемодинамики во время операции, практически во всех случаях адекватно корректировалась

медикаментозно. Только в 1(2,86%) случае распространенной злокачественной феохромоцитомы, с метастазированием в парааортальные лимфоузлы, потребовалась конверсия доступа, что было обусловлено не только плохо корригируемой гемодинамикой, но необходимостью расширения объема операции. Таким образом, наличие гормональной активности опухоли не является противопоказанием для выполнения резекции надпочечника.

В раннем послеоперационном периоде эффективность и адреналэктомии и резекции надпочечника в лечении гормонально активных опухолей одинакова, так как источником патологической продукции гормонов являлась опухоль, которая удаляется в обоих случаях. Явления надпочечниковой недостаточности в раннем послеоперационном периоде не наблюдались ни у одного пациента. При этом все пациенты с кортикостеромами превентивно получали заместительную терапию, так как собственная секреция гормонов была недостаточной на фоне длительного подавления АКТГ. В послеоперационном периоде такие пациенты наблюдались эндокринологом, и у большинства из них собственная секреция восстановилась в короткие (до 6 месяцев) сроки. Количество пациентов с надпочечниковой недостаточностью, сохраняющейся более 6 месяцев и требующей поддерживающей терапии, составило 22,22% в основной группе и 14,58% в контрольной, что значимо не отличается ($t < 2$).

Таким образом, течение раннего послеоперационного периода в обеих группах значимо не отличается.

4.4 Анализ отдаленных результатов различных объемов операций.

Анализируя отдаленные результаты различных по объему оперативных вмешательств, мы выявили, что при выполнении адреналэктомий местные рецидивы возникли у троих пациентов. Все они были оперированы по поводу феохромоцитомы. У двоих пациентов феохромоцитомы имела признаки

злокачественного роста (инвазия в подлежащие органы и сосуды, появление отдаленных метастазов за время наблюдения). В третьем случае признаков злокачественного роста или появления отдаленных метастазов выявлено не было.

В группе пациентов, которым выполнялась резекция надпочечника, рецидив был отмечен только в одном случае у пациентки с эпителиальной кистой. Следует отметить, что в данном случае нельзя однозначно утверждать является ли данное образование истинным рецидивом, возникшим в следствие неполного удаления стенки кисты, или имеет место увеличение в размерах ранее существующей или появление аналогичной в оставленной части ткани надпочечника.

Таким образом, даже в случае выполнения адреналэктомии, возможно возникновение местного рецидива, однако частота местных рецидивов достаточно низкая и сопоставима в обеих группах ($t < 2$).

Нами были повторно оперированы только двое пациентов из тех, у которых был выявлен рецидив опухоли.

В одном случае, когда рецидив феохромоцитомы не имел признаков злокачественного роста (инвазии в соседние органы, наличие отдаленных метастазов), благодаря выполнению УЗИ лапароскопическим датчиком, небольших размеров опухоль удалось визуализировать интраоперационно в рубцовых тканях, что позволило не выполнять лапаротомию и завершить операцию эндоскопически. Во втором случае, пришлось выполнить конверсию доступа, в связи с тем, что инвазия опухоли в селезенку требовала расширения объема операции, не смотря на то, что опухоль удалось хорошо визуализировать при интраоперационном УЗИ. При обеих операциях удалось полностью удалить рецидив в пределах здоровых тканей.

У остальных пациентов оперативное лечение повторно не проводилось. Один случай злокачественной феохромоцитомы, в связи с распространенностью процесса и наличием множественных отдаленных метастазов, был признан неоперабельным, в другом случае рецидива кисты

образование имело диаметр до 3см и не имело признаков гормональной активности, в связи с чем показаний для его удаления в технически сложных условиях рубцового процесса не было.

Помимо наличия местного рецидива нами была выделена группа пациентов с двусторонними образованиями надпочечников, которые составили 6(20%) в основной группе и 17(12,05%) в контрольной. Не смотря на то, что большая их часть не имела показаний к оперативному лечению на момент обследования, однако при динамическом наблюдении отмечалось небольшое увеличение в размерах некоторых опухолей. Такие пациенты часто опасались развития у них злокачественной опухоли, однако отсутствие надпочечника с одной стороны не позволяло выполнить им даже органосохраняющую операцию без убедительных показаний.

Анализируя эффективность оперативного лечения в отдаленном послеоперационном периоде мы выявили, что в обеих группах у всех пациентов, с гормонально активными опухолями надпочечника, был достигнут стойкий эуортицизм. У тех пациентов, у которых сохранялся повышенный уровень гормонов в крови, впоследствии была выявлена другая патология. Таким образом, для лечения опухолевых заболеваний надпочечников эффективность обоих объемов операции в отдаленном послеоперационном периоде одинакова ($t < 2$).

Надпочечниковая недостаточность, в отдаленном послеоперационном периоде, отмечена только у пациентов с кортикостеромами, вследствие стойкого подавления выработки АКТИГ гормонпродуцирующей опухолью. Количество таких пациентов невелико и сопоставимо в обеих группах ($t < 2$). При этом мы отметили тенденцию к уменьшению дозировки заместительных препаратов у пациентов, которым выполнены органосохраняющие операции, однако учитывая небольшое количество наблюдений статистически значимых выводов сделать нельзя.

У пациентов, оперированных по поводу других гормонально активных опухолей (альдостерома, феохромоцитомы), и пациентов с гормонально

неактивными образованиями признаков надпочечниковой недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде не отмечалось.

Особую группу составляют пациенты с двусторонними гормонально активными образованиями надпочечника, когда существуют показания к удалению опухолей с обеих сторон. При этом оставление хотя бы части надпочечника позволяет надеяться на восстановление адекватного уровня эндогенных гормонов. Нами оперировано двое таких пациентов с двусторонними кортикостеромами, и в обоих случаях, после оценки размера образований и объема здоровой ткани, было принято решение об удалении одного из надпочечников, полностью замещенного опухолью, целиком, а с другой стороны наличие достаточного количества здоровой ткани позволило выполнить его резекцию. Оба пациента получали в послеоперационном периоде заместительную терапию профилактически, как и все оперированные по поводу кортикостером. В последующем, в обоих случаях от заместительной терапии удалось отказаться полностью, за счет восстановления собственной продукции гормонов. Таким образом, в группе пациентов с двусторонними опухолями надпочечников органосохраняющие операции дают пациентам шанс избежать пожизненной заместительной терапии и связанных с ней осложнений.

При оценке отдаленных результатов лечения злокачественных опухолей надпочечника нам удалось получить информацию только о десяти пациентах. Всем им была выполнена адреналэктомия. В группе пациентов с адренокортикальным раком, только одна пациентка наблюдается нами уже блет без признаков местного рецидива или прогрессии опухоли. В данном случае, хотя опухоль и была достаточно большого размера 5,2см, однако не имела на момент операции признаков инвазии в другие органы и сосуды или отдаленных метастазов, ее удалось удалить без повреждения целостности капсулы в пределах здоровых тканей, что возможно и обусловило такое благоприятное течение заболевания. В остальных случаях опухоли либо уже имели признаки метастазирования, либо отмечалась инвазия в соседние

органы, нижнюю полую вену, что и явилось причиной быстрой прогрессии заболевания и смерти пациентов в сроки до 1 года, в связи с невозможностью выполнения радикального оперативного лечения.

Течение злокачественных феохромоцитом менее агрессивное, однако учитывая высокую гормональную активность данных опухолей, такие пациенты, помимо прогрессии самого заболевания, подвержены риску смерти вследствие сосудистых осложнений. Опухоли иного гистологического строения, такие как лимфомы, поддающиеся консервативной химиотерапии, так же имеют более благоприятное течение. При оперативном лечении метастатических опухолей надпочечника можно говорить только о продлении жизни больного, так как пациенты даже при радикально удаленной опухоли надпочечника погибают вследствие прогрессии первичной опухоли.

Количество пациентов со злокачественными опухолями, пролеченных нами, невелико, вследствие небольшой их распространенности в популяции. Однако полученные нами данные говорят о том, что наиболее значимой является распространенность опухоли на момент операции. Только опухоли, не выходящие за пределы органа и удаленные без нарушения ее целостности, могут быть излечены радикально оперативным путем, что соответствует данным литературы. Кроме того, при необходимости удаления оставшегося после органосохраняющей операции участка надпочечника, если при гистологическом исследовании удаленной опухоли диагностирован адренокортикальный рак, возможно повторное выполнение оперативного вмешательства в той же зоне с использованием лапароскопических технологий.

Такие опухоли, как феохромоцитомы в настоящее время выделяются, как опухоли с неопределенным потенциалом злокачественности. Наличие морфологических признаков злокачественности не всегда проявляется злокачественным течением клинически. Некоторые авторы, в связи с этим опасаются выполнять органосохраняющие операции в этой группе пациентов. По нашим данным, при наличии морфологических признаков

злокачественности возможно появление рецидивов даже после выполнения адреналэктомий. Наблюдение за такими пациентами после операции и ранняя диагностика рецидивов позволит при необходимости выполнить повторно лапароскопическое вмешательство, а использование интраоперационно УЗ датчика даст возможность визуализировать зону рецидива, оценить взаимоотношение опухоли с другими органами и сосудами непосредственно во время операции и удалить ее.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря совершенствованию различных современных методов диагностики, выявляемость опухолей надпочечников за последние годы значительно увеличилась, однако тактика их лечения остается спорной и по сей день. Образования надпочечников представляют собой достаточно разнородную группу. Большинство из них являются доброкачественными опухолями, которые могут быть как гормонально не активными, так и продуцировать один из гормонов надпочечников. Всего 1-4% опухолей являются злокачественными, но постановка окончательного диагноза возможна только после гистологического исследования операционного материала, так как все дооперационные методы морфологической верификации опухоли имеют низкую диагностическую значимость и при этом высокий риск осложнений. Злокачественные опухоли протекают агрессивно, и имеют хороший прогноз только у пациентов, которым операция была выполнена на ранней стадии (I или II) и опухоль удалось удалить в пределах капсулы. В связи с этим долгое время многие специалисты, проявляя онконастороженность в отношении опухолей надпочечников, придерживались активной хирургической тактики. Показания к удалению образования надпочечника были достаточно широкими. Помимо наличия гормональной активности, одним из основных критериев при постановке показаний к хирургическому лечению был размер опухоли более 3см, так как злокачественные опухоли чаще встречались у пациентов с образованиями

больших размеров. В связи с онконастороженностью стандартным объемом операции считалась адреналэктомия. Такая тактика привела к тому, что большая часть пациентов лишалась одного из надпочечников при наличии в нем доброкачественного образования, хотя в данном случае, при гормонально активной опухоли, для достижения положительного результата лечения, достаточно было бы удалить только саму опухоль в пределах ее капсулы. Доброкачественные гормонально неактивные опухоли вообще не требуют удаления. Не смотря на то, что надпочечник является парным органом, и при удалении одного из них, второй полностью замещает его функцию, нельзя забывать о вероятности возникновения опухоли в контрлатеральном надпочечнике. При возникновении необходимости удаления второго надпочечника пациент вынужден пожизненно получать заместительную гормональную терапию, что значительно ухудшает качество жизни и может привести к различным осложнениям, в том числе и жизнеугрожающим.

В последнее время улучшение методов дооперационной дифференциальной диагностики позволило, основываясь на комплексе косвенных признаков (размер более 6см, высокая нативная плотность опухоли, неровные контуры, неоднородность структуры опухоли, признаки инвазии в соседние органы и ткани), выделить группу опухолей с высоким потенциалом злокачественности. Такие пациенты, несомненно, должны оперироваться в ранние сроки, остальным же оперативное лечение абсолютно показано только в случаях гормональной активности опухоли. При наличии гормонально неактивного образования с низким потенциалом злокачественности от оперативного лечения вообще можно воздержаться. Однако существует категория пациентов, которые проявляют повышенную онконастороженность и желают избавиться от опухоли, не смотря на отсутствие каких-либо дооперационных признаков злокачественности.

Таким образом, имеется достаточно обширная группа пациентов с опухолями с низким потенциалом злокачественности, однако имеющими показания к оперативному лечению или желающими удалить опухоль. Для

достижения положительного результата у таких пациентов достаточным будет выполнение резекции надпочечника с опухолью. Такой объем операции позволит при необходимости выполнить удаление опухоли в контрлатеральном надпочечнике, не опасаясь развития надпочечниковой недостаточности и необходимости пожизненной заместительной терапии.

В нашем исследовании мы ставили перед собой целью улучшение результатов хирургического лечения опухолевых образований надпочечников путем совершенствования методов дооперационной и интраоперационной диагностики и внедрением в практику органосохраняющих операций.

Мы ставили перед собой несколько задач:

1. Оценить диагностическую значимость стандартных методов исследования в дифференциальной дооперационной диагностике опухолей надпочечников.

2. Изучить роль определения активности теломеразы в комплексной дооперационной дифференциальной диагностике опухолей надпочечников.

3. Изучить значение интраоперационного УЗИ в комплексной интраоперационной дифференциальной диагностике опухолей надпочечников.

4. Сформулировать показания и усовершенствовать методику органосохраняющих операций при заболеваниях надпочечников.

5. Оценить непосредственные и отдаленные результаты органосохраняющих операций (вероятность возникновения рецидива, частоту послеоперационных осложнений, длительность пребывания в стационаре).

Исследование проводилось на 261 пациенте оперированных в клинике общей хирургии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад И. П. Павлова» и ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» по поводу различных опухолевых заболеваний надпочечника.

С целью оценки диагностической значимости современных методов исследования мы провели анализ историй болезни всех оперированных пациентов сопоставляя жалобы, дооперационные характеристики опухоли, полученные по данным УЗИ, КТ а так же результаты ТАБ и трепан биопсии опухолей с результатом окончательного гистологического исследования.

Нами были получены следующие результаты. 110(46,41%) из прооперированных нами пациентов предъявляли жалобы, обусловленные гиперпродукцией гормонов надпочечников, что было подтверждено впоследствии лабораторными тестами. При этом образования с гормональной активностью определялись как в группе злокачественных 4(22,22%), так и в группе доброкачественных опухолей 106(48,4%). Нами не было выявлено четкой закономерности между характером опухоли и гиперпродукцией гормонов, хотя для большинства злокачественных опухолей, обладающих гормональной активностью, и была характерна гиперпродукция кортизола, но у 77,78% пациентов со злокачественными опухолями уровень гормонов оставался в норме. Жалобы на боли и дискомфорт в проекции образования предъявляли лишь 8(3,38%) пациентов. Стоит отметить, что только 6(33,3%) пациентов со злокачественными опухолями имели клинические проявления в виде болевого синдрома, а среди доброкачественных всего 2(0,91%). 119(50,21%) из исследованных нами пациентов не предъявляли вообще никаких жалоб и узнали об образовании в надпочечнике случайно при выполнении УЗИ органов брюшной полости в рамках профилактического обследования или при выполнении обследования по поводу другой патологии например желчно-каменной болезни.

Таким образом, нами не было выявлено специфичных клинических проявлений для опухоли определенного характера.

При анализе такого критерия, как размер образования прослеживается определенная зависимость. По нашим данным среди доброкачественных опухолей преобладают образования размерами от 3 до 6см (59,41%) среди злокачественных опухолей преобладают образования более 6см в диаметре

(46,67%). При статистической обработке результатов нами было определено пороговое значение размера образования равное 7см, после которого риск того, что оно является злокачественным, значимо увеличивается. Несмотря на полученные результаты, однозначно говорить о характере опухоли основываясь только на данных о ее размере невозможно, так как встречались как доброкачественные опухоли размерами более 6см (16,74%), так и злокачественные образования размерами даже менее 3см (13,33%).

Такие признаки как быстрый рост и ровность контуров чаще встречались среди первичных злокачественных опухолей, однако имели место и среди доброкачественных образований. При диагностике же метастатических опухолей указанные характеристики не определялись ни у одного пациента. Таким образом, данные критерии не имеют значения для дифференциальной диагностики вторичных опухолей надпочечника, а в оценке злокачественных первичных опухолей их чувствительность составляет 13,33% и 18,18%, специфичность 98,33% и 97,91%, точность метода 93,31% и 91,19%, предсказательная ценность положительного теста 33,33% и 44,44%, предсказательная ценность отрицательного теста 94,76% и 92,86% соответственно.

Единственным патогномичным признаком злокачественных опухолей являлась инвазия в сосуды или прилежащие органы, однако данный признак не определялся среди опухолей небольших размеров и, как правило, имел место при неоперабельных опухолях и стадиях опухоли T4NxMx. Даже при возможности выполнить резекцию пораженных органов в пределах здоровых тканей и операбельности опухоли дальнейший прогноз для жизни у таких пациентов сомнительный.

Выполнение компьютерной томографии помимо вышеописанных показателей дает возможность оценивать плотность опухолей. По нашим данным в группе злокачественных опухолей доля образований с высокой нативной плотностью составила 68,18%. Однако у 7(31,82%) пациентов с опухолями невысокой нативной плотности, при гистологическом

исследовании после операции выявлен злокачественный характер. В группе доброкачественных опухолей так же преобладают образования низкой плотности по данным КТ. Однако имеется группа пациентов с опухолями высокой плотности (до 45НУ), у которых по результатам послеоперационного гистологического исследования подтвержден доброкачественный характер заболевания. Среди этих пациентов большую часть представляют больные с феохромоцитомами (45,5%), хотя опухоли высокой нативной плотности выявлялись и при других доброкачественных нозологиях. При статистической обработке результатов нами было определено пороговое значение плотности образования равное 25 НУ при котором риск, того что оно является злокачественным значительно возрастает.

Оценивая значимость цитологического и гистологического исследования материала, полученного на дооперационном этапе путем ТАБ и трепан-биопсии можно говорить о малой информативности данного метода в связи с отсутствием различий между цитологическим материалом из аденомы и высокодифференцированного адренокортикального рака. Получение адекватного гистологического материала из опухоли небольших размеров не всегда возможно. Кроме того нарушение целостности капсулы опухоли противоречит принципам абластики. В связи с этим выполнение инвазивных диагностических манипуляций целесообразно лишь у небольшой группы пациентов. Показаниями к выполнению ТАБ и трепан-биопсии являются:

- необходимость подтверждения вторичного метастатического характера новообразования надпочечника у пациентов со злокачественными опухолями иной локализации;

- больших размеров неоперабельные опухоли с инвазивным ростом, с целью их гистологической верификации для последующего химиотерапевтического лечения;

В остальных случаях мы считаем данный инвазивный метод нецелесообразным, так как риск возникновения осложнений не сопоставим с его диагностической значимостью.

С целью получить дополнительные критерии для определения характера опухоли, мы исследовали экспрессию теломеразы в клетках опухоли надпочечника. Анализируя полученные данные, было выявлено, что чувствительность данного метода низка и составляет 33,33%, специфичность 88,24%, точность метода 80%, прогностическая ценность положительного теста так же как и для других критериев низка и составляет всего 33,33%, однако прогностическая ценность отрицательного теста достигает 88,24%.

Суммируя все полученные нами данные можно сделать вывод о том, что ни один существующий на данный момент критерий дооперационной диагностики, кроме инвазивного роста опухоли в сосуды или соседние органы, не позволяет с точностью утверждать, что опухоль носит доброкачественный или злокачественный характер. Однако статистическая обработка результатов показала, что при сочетании нескольких дооперационных признаков, характерных для злокачественных новообразований (таких как большой размер образования, высокая нативная плотность по результатам КТ), вероятность того, что данный диагноз подтвердится при гистологическом исследовании удаленной опухоли, значительно возрастает. При отсутствии же данных маркеров (размер образования менее 7см, и плотность менее 25НУ) образование является доброкачественным в 94,79% случаев. Применение инвазивных (пункционных) методов диагностики сопряжено с высокой вероятностью возникновения осложнений, и при этом не дает однозначных ответов о морфологическом строении опухоли, и может предоставить только дополнительную информацию, не имеющую решающего значения для выбора тактики лечения, что ограничивает использование этих методов как рутинных. Однако в сложных диагностических случаях, у пациентов с опухолью в единственном надпочечнике или с двусторонними образованиями, данные, полученные при исследовании пункционного материала или материала трепан-биопсии, могут дать дополнительную

информацию. Применения всех критериев в комплексе позволяет с большой долей вероятности до 96,62% предполагать природу опухоли.

До 2011г стандартным объемом оперативного лечения пациентов с опухолями надпочечников являлась лапароскопическая адреналэктомия. На тот момент основным критерием, при постановке показаний к оперативному лечению, помимо гормональной активности опухоли, являлся размер образования. Считалось, что опухоли размером более 3см имеют высокий потенциал злокачественности и должны удаляться. Такая тактика лечения привела к тому, что стали появляться пациенты после односторонней адреналэктомии с вновь возникшими образованиями в контрлатеральном надпочечнике, удаление которого привело бы к развитию надпочечниковой недостаточности, требующей постоянной заместительной терапии комплексом препаратов минералкортикоидов и глюкокортикоидов, с коррекцией дозировки при возникновении стрессовых ситуаций для организма, таких как простудные заболевания или оперативные вмешательства. Давно известны все осложнения гормональной заместительной терапии, к которым относятся «стероидные язвы», нарушение метаболических процессов проявляющихся изменениями конституции. Такие пациенты имеют ограниченную трудоспособность в 70% случаев, не смотря на благоприятный прогноз в случаях адекватной коррекции надпочечниковой недостаточности и стабильное течение заболевания. Выполнение пациентам с двусторонними образованиями надпочечников адреналэктомии с обеих сторон так же значительно бы ухудшило качество жизни пациента, при том, что данные опухоли могли оказаться доброкачественными.

На основании полученных нами результатов, мы смогли выделить группу пациентов с высоким риском злокачественности опухоли, которым однозначно показано оперативное лечение в объеме адреналэктомии, и группу пациентов с низким риском злокачественности опухоли, в которой однозначным показанием к оперативному лечению является только

гормональная активность опухоли, в остальных случаях показания к удалению опухоли относительны и решение остается за пациентом. Показанием к оперативному лечению может быть его желание избавиться от опухоли, обусловленное онконастороженностью.

Выделение группы пациентов с низким риском злокачественности опухоли, после накопления достаточного опыта и на основании анализа литературных данных, позволило нам выбирать объем оперативного лечения и части из них выполнить органосохраняющие вмешательства.

Не смотря на данные дооперационной диагностики, окончательным этапом принятия решения о характере опухоли является операция. По нашим данным интраоперационные и дооперационные представления о злокачественном характере опухоли не совпали лишь в 1(0,39%) случае. Не смотря на то, что наши опасения не подтвердились, и опухоль при гистологическом исследовании оказалась аденомой, при возникновении сомнений в доброкачественности образования показано выполнение адреналэктомии. Основным критерием расширения объема оперативного вмешательства можно считать невозможность удалить опухоль в пределах ее анатомического футляра. При отсутствии четкой визуализации различных построению тканей (жировой ткани, ткани опухоли и ткани надпочечника) и возможности определения границы образования, даже если данные ткани вокруг образования являются рубцовыми, показано расширение объема операции до адреналэктомии.

Помимо отсутствия дооперационных и интраоперационных признаков злокачественности опухоли, необходимыми критериями для выполнения органосохраняющей операции были: достаточный объем неизменной ткани надпочечника необходимый для последующего выполнения гормонпродуцирующей функции (около 1/3 органа согласно данным литературы) и хорошая визуализация самой опухоли. Оценка этих критериев достигалась использованием современных систем визуализации таких как роботизированный комплекс, с улучшенным 3D изображением, и УЗИ с

эндоскопическим датчиком. Наиболее оправдано применение данных технологий для визуализации опухолей небольших размеров до 1-2см. Такие образования, как правило, имеют мягкую консистенцию, располагаются в толще железы, что делает их поиск затруднительным. Среди пациентов основной группы у двоих образование первоначально не визуализировалось интраоперационно. Выполнение УЗИ во время операции позволило ограничить объем операции резекцией. У одного пациента, которому планировалось выполнить органосохраняющую операцию, при УЗИ интраоперационно было выявлено образование в визуально неизменной ткани надпочечника, что заставило расширить объем операции.

На основании объема оперативного вмешательства все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 38 пациент, которым была выполнена резекция надпочечника с опухолью, а контрольную группу составили 223 пациента, перенесших адреналэктомию.

При оценке непосредственных результатов различных объемов оперативного лечения мы получили следующие результаты. Интраоперационных осложнений в основной группе выявлено не было. В контрольной группе операции дважды осложнились кровотечением из нижней полой вены при интимном предлежании к ней опухоли. В раннем послеоперационном периоде кровотечения возникали только у пациентов контрольной группы в 0,97% случаях, и было диагностировано и остановлено в кратчайшие сроки после операции. У 3,88% пациентов контрольной группы мы отмечали возникновение гематом в ложе удаленного надпочечника, которые либо лизировались самостоятельно, либо были вылечены с применением санационных пункций. При этом стоит отметить, что образование гематом отмечалось у тех пациентов, у которых операция выполнялась с применением электрокоагуляции. С широким внедрением в практику ультразвукового скальпеля подобные осложнения нами не отмечались. Таким образом, количество интраоперационных осложнений и осложнений в ранний послеоперационный период в основной группе было

не выше, чем в контрольной. Течение послеоперационного периода, при отсутствии осложнений, в обеих группах не отличалось по продолжительности койко-дня и субъективных ощущениях пациентов. У пациентов с гормональноактивными опухолями в раннем послеоперационном периоде в обеих группах снижался патологически повышенный уровень гормонов, и имела тенденция к снижению и стабилизации цифр артериального давления.

Оценивая гормональный статус пациентов в раннем послеоперационном периоде, можно говорить о достаточности и того и другого объема операции при лечении гормонально активных опухолей. Стойкая надпочечниковая недостаточность после операции отмечалась только у пациентов с кортикостеромами. При этом не имел значение объем операции, так как причиной данного осложнения являлась недостаточность АКТГ на фоне длительного его подавления гиперфункционирующей опухолью. Данное состояние корректировалось медикаментозно.

Проводя сравнительную оценку отдаленных результатов различных по объему оперативных вмешательств, мы обследовали 171 пациента, оперированных в период с 2007 по 2015г в клинике общей хирургии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. ак. И. П. Павлова» и ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова».

Все пациенты, в зависимости от выполненного им объема операций были разделены на 2 группы : в 141 случаях пациентам была выполнена односторонняя адреналэктомия (контрольная группа), в 30 - резекция надпочечника (основная группа).

При анализе отдаленных результатов мы выявили, что возникновение местного рецидива возможно при том и при другом объеме оперативного вмешательства. Процент местных рецидивов сопоставим в обеих группах ($t < 2$) и не превышает 3,33%. Частота местных рецидивов в основной группе несколько выше, однако это может быть обусловлено меньшим количеством наблюдений относительно контрольной группы. В основной группе рецидив

был диагностирован у одной пациентки с кистой надпочечника. В контрольной группе рецидивы возникли у троих пациентов с феохромоцитомами. При этом у двоих из них была достоверно доказана злокачественная природа опухоли, на основании появления метастатических очагов различной локализации.

Помимо выявления местного рецидива опухоли мы так же обращали внимание на наличие образований в контрлатеральном надпочечнике (существовавшее до операции или появившееся после нее). Даже при отсутствии показаний к оперативному лечению их на момент обследования, нельзя исключить появление таковых в будущем вследствие, например, роста опухоли или появления гормональной активности. Количество таких пациентов в основной группе составило 20%, а в контрольной 12,05%. При этом у 13,4% таких пациентов отмечался рост в динамике или появление клинических признаков гормональной активности опухоли. У двоих пациентов в основной группе с двусторонними опухолями оба образования на момент обращения за помощью уже имели показания к оперативному лечению вследствие наличия у них гормональной активности. На основании анализа комплекса дооперационных критериев данные опухоли были отнесены нами к опухолям с низким потенциалом злокачественности, что позволило ограничить объем оперативного лечения до резекции опухоли с одной стороны. Контрлатеральный надпочечник мы вынуждены были удалить целиком в связи с практически полным замещением его образованием и отсутствием неизменной ткани надпочечника. Таким образом, количество пациентов с двусторонними образованиями надпочечников достаточно велико и некоторые из них требуют оперативного лечения на момент обследования или могут потребовать в будущем, что делает органосохраняющие операции, в группе пациентов с опухолями низкого риска злокачественности, актуальными и востребованными.

Анализируя проявления гормональной активности опухоли в отдаленном послеоперационном периоде можно говорить о

удовлетворительных результатах оперативного лечения у большинства пациентов в обеих группах ($t < 2$), что проявлялось купированием клинических проявлений гиперпродукции гормонов. Те пациенты, у которых проявления гормональной активности сохранялись или возобновились через некоторое время после операции, были впоследствии вновь обследованы. Кроме трех случаев местного рецидива опухоли, как в основной, так и в контрольной группах были выявлены четверо пациентов с микроаденомой гипофиза, которая и была причиной гиперкортицизма, а так же трое пациентов, которые первично расценивались, как больные с альдостеромой, однако у них гиперпродукция гормонов была обусловлена узелковой гиперплазией коры надпочечников. При этом повышенный уровень альдостерона сохранялся и после операции. Процент таких пациентов в обеих группах значимо не отличался ($t < 2$).

Необходимость заместительной терапии в отдаленном послеоперационном периоде в обеих группах была практически одинакова и составила 3,33% и 3,55%. Возникшая стойкая надпочечниковая недостаточность была обусловлена длительной супрессией выработки АКТГ за счет гиперпродукции кортизола. Однако нами было отмечено, что среди пациентов получающих заместительную терапию оставление большего объема ткани надпочечника, при выполнении резекции, позволяло уменьшить дозы гормональных препаратов.

Нами так же была выделена группа пациентов, которым выполнялась адреналэктомия с одной стороны и резекция надпочечника с другой. Всем этим пациентам оставление участка здоровой ткани надпочечника позволило со временем полностью отказаться от заместительной терапии. Таким образом выполнение органосохраняющей операции позволяет пациентам, перенесшим оперативное вмешательство на обоих надпочечниках полностью отказаться от заместительной терапии и значительно улучшить качество жизни, в сравнении с пациентами после двусторонней адреналэктомии. При наличии же опухоли только с одной стороны ограничение объема операции

резекцией опухоли позволит при возникновении образования в противоположном надпочечнике в будущем выполнить, при необходимости, оперативное лечение не боясь развития надпочечниковой недостаточности.

В нашем исследовании не было случаев выявления злокачественной опухоли при гистологическом исследовании операционного материала после выполнения резекции образования, однако при анализе данных литературы отмечается, что хороший прогноз имеют злокачественные опухоли, которые удалось удалить в пределах собственной капсулы. Среди обследованных нами пациентов со злокачественными первичными опухолями надпочечников, так же отмечалось благоприятное течение и отсутствие рецидива в течении более чем 5 лет у пациентов с опухолями, не выходящими за пределы органа. Таким образом, можно предположить, что даже при выполнении резекции надпочечника по поводу злокачественной опухоли, не выходящей за пределы органа, прогноз для жизни будет благоприятным. При необходимости повторного оперативного вмешательства, вследствие рецидива опухоли или при необходимости удаления оставшейся части надпочечника, операцию возможно выполнить с помощью эндовидеохирургических технологий, а при затруднении визуализации ткани надпочечника значительную помощь может оказать интраоперационное УЗИ с применением эндоскопического датчика.

ВЫВОДЫ

1. Стандартные методы исследования в дифференциальной диагностике опухолей надпочечников имеют низкую диагностическую значимость при использовании только одного критерия, как определяющего для принятия решения, однако при использовании комплексной оценки мы можем с точностью 96,62% предполагать характер опухоли на дооперационном этапе.

2. Определение активности теломеразы, как самостоятельный метод дооперационной дифференциальной диагностики опухолей надпочечников,

имеет низкую чувствительность и положительную предсказательную ценность, в связи с чем, может использоваться только в комплексе с другими методами дооперационной дифференциальной диагностики.

3. Использование интраоперационного УЗИ позволяет четко определить границы образования и избежать возможных рецидивов за счет оставления части опухоли, позволяет оценить оставшуюся часть надпочечника (размер, наличие образований, не определявшихся дооперационными методами), при необходимости повторных операции облегчает поиск опухоли в рубцовых тканях, что позволяет выполнить малоинвазивную операцию.

4. Показаниями для выполнения органосохраняющих операций являются опухоли надпочечников, которые при комплексной дооперационной и интраоперационной оценке расценены как доброкачественные (имеют размер менее 6см, нативную плотность по данным КТ менее 20НУ, отсутствуют признаки инвазии в прилежащие сосуды и органы).

5. Эффективность органосохраняющих операций у пациентов с гормонпродуцирующими опухолями надпочечников сопоставима с таковой при удалении органа целиком, процент местных рецидивов сопоставим с количеством рецидивов после адреналэктомии.

6. Выполнение органосохраняющей операции с оставлением неизменной ткани надпочечника в объеме одной трети органа позволяет избежать надпочечниковой недостаточности при удалении образований надпочечников с двух сторон.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В дифференциальной диагностике различных опухолей надпочечников целесообразно применять комплексный подход. При отсутствии у пациента всех признаков злокачественного образования (размер менее 6см, нативная плотность по данным КТ менее 20НУ, отсутствуют

признаки инвазии в прилежащие сосуды и органы) с вероятностью 94% можно говорить о доброкачественности данного образования.

2. Эффективность органосохраняющих операций в лечении как гормонально активных, так и не продуцирующих гормоны опухоль позволяет рекомендовать их более широкое применение у пациентов с доброкачественными образованиями надпочечников.
3. Выполнение резекций надпочечников у пациентов с двусторонними образованиями позволяет значительно улучшить качество жизни таких пациентов, в связи с отсутствием надпочечниковой недостаточности.
4. Пациентам с односторонними доброкачественными образованиями надпочечников так же показано выполнение органосохраняющей операции, учитывая достаточно высокий риск появления опухоли в контрлатеральном надпочечнике.
5. Применение интраоперационного УЗИ оказывает значимую помощь в визуализации образования, оценки возможности выполнения резекции надпочечника.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акберов Р.Ф. [и др.]. Лучевая диагностика опухолей почек, надпочечников и пороков развития мочевых путей // Казань, 2002.- 196 с.
2. Александров Ю.К., Потапов М.П., Патрунов Ю.Н. Роль визуализирующих методов исследования в морфологической верификации инциденталом надпочечников // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Материалы XVII Российского симпозиума по хирургич. эндокринол. с международным участием. — Пермь, 2008. - С.8-10.
3. Араблинский А. В., Сидорова Ю. В. Компьютерная и магнитно резонансная томография в диагностике заболеваний надпочечников // Материалы Российской научно-практической конференции «Компьютерная томография в современной онкологии», Сибирский онкологический журнал. 2011. Приложение №2. С.8-9
4. Базарова Э.Н., Богданов В.И., Куратов Л.В. Ошибки и осложнения в хирургии надпочечников. // Материалы III Всероссийского симпозиума по хирургической эндокринологии. - Самара. - 1994. – С.269-273.
5. Белошицкий М. Е., Калинин А. П., Богатырев О. П., Полякова Г. А., Шумский В. И. Отдаленные результаты хирургического лечения инциденталом надпочечников // ПМ . 2012. №9 С.65.
6. Белошицкий М. Е., Калинин А. П., Богатырев О. П., Полякова Г. А., Денисова Л. Б., Степанова Е. А. Миелолипомы надпочечников // Медицинский вестник Башкортостана . 2008. №5. С. 30-34
7. Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Солдатова Т. В., Ванушко В. Э. Инциденталом надпочечников // Эндокринная хирургия. 2009. №1. С. 19-23
8. Богатырев О.П., Калинин А.П., Бородиш Г.Д. и др. Операции на надпочечниках: осложнения и летальность. // Материалы III

- Всероссийского симпозиума по хирургической эндокринологии. – Самара - 1994. – С.264-266.
9. Богданов Д.Ю., Матвеев Н.А., Курганов И.А., Садовников С.В. Эндовидеохирургическая адреналэктомия: современное состояние и перспективы развития. Эндоскопическая хирургия, 5, 2008 с. 41-49
 10. Бондаренко В.О. [и др.] Возможности эхографии в комплексной диагностике инциденталом надпочечников // Ультразвуковая диагностика. — 2000. - № 1.- С.15-27.
 11. Бондаренко В. О., Ермолов А. С., Коваленко Т. И., Кондратьев А. В. Хирургия опухолей надпочечников. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2004; № 5
 12. Борисов А.Е., Земляной В.П., Кащенко В.А. и др. Эндовидеохирургия органов брюшинного пространства // СПб., 2000. – 199 с.
 13. Бритвин Т. А., Калинин А.П., Пирогов Д. А. Адrenокортикальный рак (современное состояние проблемы). // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 6. С. 13-19.
 14. Бритвин Т.А., Калинин А.П., Полякова Г.А. и др. Диагностика и лечение адrenокортикального рака: Пособие для врачей. — М.: МОЙИКИ, 2008. — 23 с.
 15. Ветшев П.С. [и др.] Возможности КТ в диагностике новообразований надпочечников // Хирургия. - 2002. - № 6. - С.9-13.
 16. Ветшев П.С. [и др.] Инциденталомы: 10-летний опыт динамического наблюдения // Материалы XI (XIII) Российского симпозиума с международным участием по эндокринной хирургии. - СПб. - 2003. - С.36-40.
 17. Ветшев П.С., Глухов А.И., Ипполитов Л.И., Жуликов Д.В., Быков И.И., Зимник О.В. Теломераза: новые возможности дифференциальной диагностики новообразований эндокринных желез и тимуса. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2007, т. 2, № 1 с 29-31

18. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Ветшев С.П., Коваленко Е.И. Спорные вопросы и негативные тенденции в диагностике и хирургическом лечении случайно выявленных опухолей надпочечников. Хирургия, 6, 2005 с.11-15
19. Ветшев П.С., Коваленко Е.И., Полунин Г.В. рациональная хирургическая тактика при случайно выявленных опухолях надпочечников. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2007, т. 2, № 1 с. 81-85.
20. Ветшев П.С., Симоненко В.Б., Ипполитов Л.И., Ветшев С.П., Полунин Г.В., Копосов М.А. Феохромоцитома: клиника, диагностика, хирургическое лечение. Анналы хирургической гепатологии. ТОМ 8. №2. 2003. С. 48-55
21. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитома. // М.: Практическая медицина, 2005 – С.133— 134, 176—179.
22. Дедов И.И., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Эндокринная хирургия // Серия «Практические руководства». М.: Литтерра. - 2011. – 352 с.
23. Дедов И. И., Кривко А. А., Ремизов О. В., Солдатова Т. В., Лейтес Ю. Г., Кузнецов Н. С., Трошина Е. А. Современные методы топической диагностики инсулином // Пробл. эндокр.. 2014. №1. С. 4-8
24. Денисова Л.Б., Емельянова Л.Н., Воронцова С.В. Лучевые методы исследования в диагностике опухолевых заболеваний надпочечников // Актуальные вопросы медицинской радиологии: материалы межрегиональной конференции 23-25.04.1997 г. – Челябинск. - 1997. - С.208-209.
25. Емельянов С.И., Курганов И.А., Богданов Д.Ю., Матвеев Н.Л. Лапароскопическая резекция надпочечников Эндоскопическая хирургия 2010; 3: 11-17
26. Емельянов С.И., Богданов Д.Ю., Матвеев Н.Л. Технические аспекты лапароскопической адреналэктомии. // Материалы 3-го

- международного хирургического конгресса «Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России» - Москва, 21-24.02.2008. – С.109-110.
27. Емельянов С.И. Эндохирургия новообразований надпочечников. Под ред. Емельянова С.И., Богданова Д.Ю. М.: Издательство Панфилова 2012; С. 168.
28. Зимагулов Р. Т., Славин Л. Е., Батаев Т. А. Лапароскопическая адреналэктомия // Практическая медицина, 2010. №47. С. 38-44.
29. Зографски С. Эндокринная хирургия. // София. - 1977. – С.218.
30. Ивахно К. Ю., Карнаух П. А. Использование интраоперационного УЗИ при органосохраняющем лечении рака почки // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. №2. С. 253-255.
31. Ищенко В. Н., Дорошенко Т. А., Москвичев П. В. Анализ результатов хирургической коррекции симптоматической артериальной гипертензии надпочечникового генеза. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН . 2005. №6. С. 226-228.
32. Калинин А.П. [и др.]. Надпочечниковые и внемочечниковые феохромоцитомы // М.: Нексил. - 1998. - 36 с.
33. Калинин А.П., Майстренко Н.А. Хирургия надпочечников. // М.: Медицина. - 2000. – С.122.
34. Кваченюк А.Н. Опыт лечения пациентов со злокачественными опухолями надпочечных желез. Украинский медицинский журнал №4(42) VII - VIII 2004 г. С. 131-134
35. Кваченюк А.Н., Супрун И.С., Негриенко К.В. Сварочная технология как метод диссекции и гемостаза в эндокринной хирургии. Современные медицинские технологии, № 3, 2013 С.74-76
36. Колосков В.В. Метастатические опухоли надпочечников: ретроспективный анализ результатов 10-летнего наблюдения- Анналы хирургии, 6 - 2007 С. 35-37

37. Колосков В.В., Белошицкий М.Е., Калинин А.П., Богатырев О.П., Бритвин Т.А. Роль позитронно-эмиссионной томографии в диагностике злокачественных опухолей надпочечников // Материалы XVI Всероссийского симпозиума по хирургической эндокринологии. - Саранск, 2007. - С.116-117.
38. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Кваченюк А.Н. Злокачественные гормонально-неактивные опухоли надпочечников: аспекты диагностики и лечения // Онкология. - 2004. - Т.6. - № 1. - С.45-47.
39. Костин А.А., Воробьев Н.В., Толкачев А.О., Мурадян А.Г., Попов С.В. Результаты хирургического лечения больных опухолями надпочечников // Research'n Practical Medicine Journal. 2016. №4. С.19-27.
40. Котельникова Л.П., Каменева О.С., Дмитриева А.М. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. Современные проблемы науки и образования №6, 2008. С. 129-133.
41. Котельникова Л. П., Федачук А. Н., Баженова О. В. Преимущества и осложнения лапароскопических адреналэктомий. // Известия Самарского научного центра РАН . 2014.Т. 16, №5(4). С.1403-1405.
42. Кочоян Т. М., Комаров И. Г., Подрегульский Р.А. Керимов К.Э., Логачев А. В., Керимов Э. К. Лапароскопическая адреналэктомия у больных с новообразованиями надпочечников // Сибирский онкологический журнал . 2008. №2. С. 66-69.
43. Кузнецов Н.С., Ягельский В.П., Кулезнева Ю.В. Сравнительная оценка различных методов диагностики при заболеваниях надпочечников // Хирургия. - 1994. - № 1. - С.37-41.
44. Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э., Ким И.В. Эндокринная хирургия 2007; 1: 1: 13—19.
45. Куликов Л. К., Привалов Ю. А., Быкова Н. М., Мешков Н. С., Собонович В. Ф., Шевчук Ю. В., Литвин М. А. Алгоритм

- дифференциальной диагностики новообразований надпочечников. // Сиб. мед. журн. (Иркутск) . 2001. №4
46. Куликов Л.К., Соботович В. Ф., Привалов Ю. А., Быкова Н. М., Алабердин С. В., Мешков Н. С., Соботович Д. В., Шевчук Ю. В. Кисты надпочечников // Сиб. мед. журн. (Иркутск) . 2001. №5.
47. Куликов Л. К., Быкова Н. М., Привалов Ю. А., Варламова С. В., Смирнов А. А., Соботович В. Ф. Изменения концентрации гормонов крови у больных с инциденталомиями надпочечников за длительный период наблюдения // Фундаментальные исследования . 2011. №5. С.84-88.
48. Куликов Л.К., Алабердин С.В., Привалов Ю.А., Соботович В.Ф. Транскостальная люмболапаростомия при операциях на надпочечниках // Пособие для врачей. – М. - 2002. – С. 17.
49. Курганов И.А., Емельянов С.И., Богданов Д.Ю., Матвеев Н.Л., Колесников М.В., Мамиствалов М.Ш. Факторы риска развития осложнений при проведении лапароскопических вмешательств на надпочечниках. Эндоскопическая хирургия, 2, 2015 С. 8-15
50. Латыпов В. Р., Попов О. С., Вусик А. Н., Латыпова В. Н., Гейдаров Р. Я. Особенности и результаты хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников // Сибирский онкологический журнал . 2010. №1. С. 56-60
51. Лосев Р.Э., Полозов А.Б., Солун М.Н. [и др.]. Ошибки и опасности хирургического лечения опухолей надпочечников. // Материалы III Всероссийского симпозиума по хирургической эндокринологии. - Самара. - 1994. - С.67-68.
52. Лукашевич Н. А. Возможности ультразвуковой диагностики опухолей надпочечников. Новости лучевой диагностики 2000 2: С.26-27
53. Луцевич О.Э., Кондратенко Г.Г. Роль малоинвазивных хирургических вмешательств при лечении доброкачественных новообразований

- надпочечников. // Материалы VIII съезда по эндоскопической хирургии. - Эндоскопическая хирургия. - 2005. - № 1. – С.76-77.
- 54.Майстренко Н.А. [и др.]. Лапароскопическая правосторонняя супраренэктомия: методика операции // Тезисы докладов Первого конгресса ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. – Ташкент. - 1996. - С.133-134.
- 55.Майстренко Н.А., Калинин А.П., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология. // Издательство: Питер. - 2004. – 221 с.
- 56.Майстренко Н. А., Ромащенко П. Н., Бабич А. И. Современные подходы к диагностике и лечению злокачественных новообразований надпочечников. Медицинский академический журнал, 2011- №11(2) Стр.117-126.
- 57.Малин М.В. Комплексная лучевая диагностика объемных образований надпочечников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1997.
- 58.Махортова Г.Г. Выбор оперативного доступа и результаты хирургического лечения больных с опухолями надпочечников. Международный эндокринный журнал, 2008Г. №5 С. 17
- 59.Мельниченко Г.А., Стилиди И.С., Алексеев Б.Я., Горбунова В.А., Бельцевич Д.Г., Райхман А.О., Кузнецов Н.С., Жуков Н.В., Бохан В.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аденокортикального рака // Пробл. эндокр.. 2014. №2. С. 51-67.
- 60.Мишель Л.А. Бессимптомные опухоли надпочечников (инциденталомы): критерии для эндоскопического удаления // Вестник хирургии. - 2005. - Т.164, № 4. - С.41-43.
- 61.Молашенко Н.В., Юкина М.Ю., Солдатова Т.В., Рогаль Е.А. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) Проблемы эндокринологии, 1, 2010 с. 48-56.
- 62.Ничитайло М. Е., Черный В. В., Гулько О. Н. Лапароскопическая резекция надпочечника. Украинский журнал хирургии 2013г №4, С.23.

63. Ничитайло М.Е., Гулько О.Н., Литвиненко А.Н., Лукеча И.И., Лаврик О.А. Лапароскопическая резекция надпочечников: наш опыт. Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії (2014) Vol. 18; 2-3: С. 23-25
64. Паньків В. И. Синдром Нельсона // МЭЖ. 2013. №6 С.54.
65. Попов С.В., Андреева О.В., Петросян С.Л. Опыт эхографического выявления заболеваний надпочечников // Символ науки . 2015. №7 С.2.
66. Прудков М.И., Мейлах Б.Л. Возможности эндохирургии в лечении опухолей надпочечников. // Материалы VIII съезда по эндоскопической хирургии. - Эндоскопическая хирургия. - 2005. - №1. – С.110.
67. Прудков М.И. Основы минимальноинвазивной хирургии. // Екатеринбург. - 2007. – С.56-60.
68. Розина Н.С. Сравнительная оценка оперативных доступов к надпочечникам. // Дисс. на соискание уч. ст. кандидата медицинских наук. - Барнаул. – 1979. – С.189.
69. Ромашенко П.Н., Майстренко Н.А., Сухопара Ю.Н. и др. Профилактика осложнений при эндовидеохирургических вмешательствах на надпочечниках. // Материалы VIII съезда по эндоскопической хирургии. - Эндоскопическая хирургия. - 2005. - №1. - С.111.
70. Рыбакова С.И., Комиссаренко И.В. Непосредственные результаты и осложнения хирургического лечения гормонально-активных опухолей коркового вещества надпочечников. // Эндокринология. - Киев. - 1985. - С.98-101.
71. Сергейко С.В., Перевезенцев Ю.Ю., Привалов В.А. Операции «малых доступов» - альтернатива эндоскопической адреналэктомии // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Материалы 10-го (12-го) Российского Симпозиума по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.360-363.

72. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека: в 3-х т. // М.: Медицина, 1978.
73. Слепцова Е. А., Величко А. В., Гончар А. А. Роль интраоперационного ультразвукового исследования в хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза // Проблемы здоровья и экологии. 2012. №4 (34). С. 103-106.
74. Солдатова Т.В., Лысенко М.А., Кузнецовым Н.С., Бельцевичем Д.Г. - Современные подходы к дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. - Доктор.ру, 2010 - №7 (58). - Стр. 5-12
75. Тишенина Р.С. Дифференциальная диагностика болезни, синдрома Иценко-Кушинга и различных форм ожирения // Современные аспекты хирургической эндокринологии: материалы 10-го (12-го) Российского симпозиума по хирургической эндокринологии. - Смоленск, 2002. - С.398-400.
76. Торгунаков А.П. Трансперитонеальный доступ к надпочечникам // Вестник хирургии. - 1980. - Т.124. - № 6 - С.90-91.
77. Трофимов В.М., Калинин А.П. Современные представления о тактике хирурга при гормонально-неактивных опухолях надпочечников // Хирургия. - 1994. - № 7. - С.38-41.
78. Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Дергунова Н.И. и др. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ-КТ) в онкологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. 124 с.
79. Филимонюк А.В., Харченко Н.В., Леонов Б.И., Смирнова Е.А., Антонов А.К., Смелкова Н.И. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных аденокортикальным раком. Вестник новых медицинских 2013N 1
80. Ханевич М. Д., Манихас Г. М., Диникин М. С., Фадеев Р. В. Комбинированное лечение метастазов колоректального рака в печени с использованием криохирургии // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Первичные и вторичные опухолевые

- поражения печени», Санкт-Петербург, Российский онкологический журнал. 2014. №4. С. 51
- 81.Хоробрых Т.В., Глухов А.И., Ипполитов Л.И., Жуликов Д.В., Быков И.И., Марченко И.А., Нурутдинов Р.М. Пункционная гистобиопсия в комбинации с исследованием теломеразной активности в ткани как метод предоперационной диагностики узловых образований щитовидной железы Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2009 10: С.38 -41
- 82.Чернышев В.Н., Хамидуллин А.А., Аюпов А.М. «Малые» опухоли надпочечников. Спорные вопросы техники операций // Хирургия. - 2002. - № 11. - С.42-48.
- 83.Чернышев В.Н., Аюков А.М., Замятин В.В. Хирургическая тактика при патологии надпочечников. // Сборник тезисов к научно-практической конференции. - Самара. - 1994. - С.184-187.
- 84.Шевченко Ю.Л. [и др.]. Современные аспекты диагностики и лечения симптоматических артериальных гипертензий надпочечникового генеза // Терапевтический архив. - 2003. - № 4. - С.8-15.
- 85.Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Труфанов Г.Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. // 2-е издание, переработанное и дополненное. СПб.: Элби-СПб. – 2010. – 296 с.: ил.
- 86.Щетинин В.В., Колпинский Г.И., Зотов Е.А. Лучевая диагностика патологии надпочечников // М.: ГЭОТАР-МЕД. - 2003. - 184 с.
- 87.Юкина М.Ю., Гончаров Н.П., Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А. Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа // Пробл. эндокр.. 2011. №6. С. 21-26.
- 88.Agha A, Iesalnieks I, Hornung M, Phillip W, Schreyer A, Jung M, Schlitt HJ. Laparoscopic trans- and retroperitoneal adrenal surgery for large tumors. J Minim Access Surg. 2014;10(2): P.57-61.
- 89.Allolio B., Fassnacht M. Adrenocortical carcinoma: clinical Update. // J.Clin. Endocrinol. Metab. 2006. V.91. N 6. P.2027-2037.

90. Amar L., Bertherat J., Baudin E. et al. *J Clin Oncol* 2005; 23: P. 8812—8818.
91. Amodeo A., Linares Quevedo A., Joseph J.V., Belgrano E., Patel H.R. Robotic laparoscopic surgery: cost and training // *Minerva Urol Nefrol.* 2009.; 61: 121-128.
92. Arid J., Helman P. Bilateral anterior transabdominal adrenalectomy. // *Brit. MedJ.* 1995. V.49-41. P.708-709.
93. Asari R, Koperek O, Niederle B. Endoscopic adrenalectomy in large adrenal tumors. *Surgery.* 2012;152(1):P. 41-49.
94. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2004;11: P. 1—18.
95. Bardaro S.J., Gagner M. Laparoscopic left adrenalectomy during Roux-en-Y gastric bypass using a supragastric approach. // *Obes. Surg.* 2006. N 16(7). P.919-923.
96. Barreca M., Presenti L., Renzi C, Cavallaro G., Borrelli A., Stipa F., Valeri A. Expectations and Outcomes When Moving from Open to Laparoscopic Adrenalectomy: Multivariate Analysis. // *World J. Surg.* 2003. N 27. P.223-228.
97. Barzon L. et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2: 520—526.
98. Barzon L., Zucchetta P., Boscaro M., et al. Scintigraphic patterns of adrenocortical carcinoma: morpho-functional correlates // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — Val. 145. — PJ43-748.
99. Berguer R., Rab G.T., Abu-Ghaida H., Alarcon A., Chung J. (1997) A comparison of surgeons' posture during laparoscopic and open surgical procedures. // *Surg. Endosc.*, Feb; 11 (2): P.139 – 142.
100. Blake M., Cronin C., Boland G. et al. Adrenal Imaging. // *J. Roentgenol.* 2010. V 194. P.1450-1460.
101. Blietz C.E., Doehn C, Sommerauer M., Suttman H., Jocham D. [Postoperative polyuria after laparoscopic adrenalectomy for

- pheochromocytoma] [Article in German]. // Aktuelle Urol. 2006. N 37(5). P.369-371.
102. Boland G.W., Lee M.J., Gazelle G.S. et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT.//Am J Roetgenol. - 1998. - 171: P.201-204.
 103. Bonjer H.J., Lange J.F., Kazemier G., De Herder W.W., Steyer-berg E.W., Bruining H.A. Comparison of three techniques for laparoscopic adrenalectomy. Br J Surg 1997; 84: P.679-682.
 104. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. J Endocrinol Invest 2006; 29:P. 298—302.
 105. Brauckhoff M., Thanh P.N., Gimm O. et al. Functional Results After Endoscopic Subtotal Cortical-Sparing Adrenalectomy. // Surg Today. 2003; 33: P.342—348.
 106. Brunaud L., Kebebew E., Sebag F. et al. Observation or laparoscopic adrenalectomy for adrenal incidentaloma? A surgical decision analysis. Med Sci Monit 2006; 12: P.355-362.
 107. Brunt LM, Bennett HF, Teefey SA, Moley JF, Middleton WD. Laparoscopic ultrasound imaging of adrenal tumors during laparoscopic adrenalectomy. Am J Surg. 1999;178(6): P. 490-495.
 108. Brunt L.M. Minimal access adrenal surgery. // Surg. Endosc. 2006. N 20(3). P.351-361.
 109. Brunt L. M. The positive impact of laparoscopic adrenalectomy on complications of adrenal surgery. // Surg. Endosc. 2002. N 16. P.252-257
 110. Carter Y.M., Mazeh H., Sippel R.S., Chen F., Chen H. Laparoscopic resection is safe and feasible for large (6 cm) pheochromocytomas without suspicion of malignancy. Endocr. Pract. 2012; 18: P.720-726.
 111. Castillo O.A., Díaz M., Arellano L. Partial laparoscopic adrenalectomy in primary hyperaldosteronism ActasUrológicasEspañolas. 2011;35(2): P.119–122

112. Cehreli C. [et al.] Detection of adrenal gland hyperplasia by abdominal ultrasonography in a patient with primary hyperaldosteronism // *J. Clin. Ultrasound*. 1991. V. 19. N 1. P.39-42.
113. Chan J.E., Meneghetti A.T., Meloche R.M., Panton O.N. Prospective comparison of early and late experience with laparoscopic adrenalectomy. // *Am. J. Surg*. 2006. N 191(5). P.682-686.
114. Chang T.H., Lee Y.C., Liu C.C., Huang C.H., Wu W.J. Adrenal leiomyoma treated by hand-assisted laparoscopic adrenalectomy: a case report. // *Kaohsiung J. Med. Sci*. 2006. N 22(11). P.575-579.
115. Cheng S.P., Saunders B.D., Gauger P.G., Doherty G.M. Laparoscopic partial adrenalectomy for bilateral pheochromocytomas. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 9: P.2506—2508.
116. Ciftci A.O., Senosak M.E., Tanyel F.C. et al. Adrenocortical tumors in children. // *Pediatr. Surg*. 2001. V 36. N 4. P.549-554.
117. Cintron E, Quintero E.C., Perez M.R. et al. *Urology* 1984; 23: P. 608—610.
118. Conzo G, Pasquali D, Della Pietra C, Napolitano S, Esposito D, Iorio S, De Bellis A, Docimo G, Ferraro F, Santini L, Sinisi A. Laparoscopic adrenal surgery: ten-year experience in a single institution. *BMC Surg*. 2013;13(suppl 2): P.5
119. De Bruijne E.L., Burgmans J.P. [et al.] Adrenal incidentaloma: a clinical problem related to imaging // *Ned Tijdschr Geneeskd.* – 2005. – Vol.149. - №33. – P.1821-1826.
120. Doherty G.M, Skogseid B. *Surgical Endocrinology* // Philadelphia, 2000. 618 p.
121. Fahcy T.J., Reeve T.S., Delbridge L. Adrenalectomy: expanded for the extraperitoneal approach. // *Aust. N. Z.J.Surg*. 1994. V. 64-7. P.494-497.
122. Fajardo R., Montalvo J., Velazquez D.et al. Correlation between radiologic and pathologic dimensions of adrenal masses // *World. J. Surg*. 2004. V.28. P.494-497.

123. Fernandez-Cruz L., Saenz A., Taura P., Benarroch G., Astudillo E., Sabater L. Retroperitoneal approach in laparoscopic adrenalectomy? Is it advantageous? *Surg. Endosc* 1999; 13: P.86-90.
124. Findling J.W., Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. N 91(10). P.3746-3753.
125. Gagner M., Lacroix A., Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in cushing's syndrome and pheochromocytoma // *J. N. Engl. Med.* 1992. V. 327. N 14. P.1033.
126. Gagner M., Lacroix A., Bolte E., Pomp A. Laparoscopic adrenalectomy: the importance of flank approach in the lateral decubitus position. // *Surg Endosc* 1994; 8 (2): P.135-138
127. George N. Zografos, MD, Athanasios Farfaras, George Vasiliadis, MD, Theodora Pappa, MD, Chrysanthi Aggeli, MD, Evagelina Vasilatou, MD, Gregory Kaltsas, MD, PhD, George Piaditis, MD Laparoscopic Resection of Large Adrenal Tumors *JSLs* (2010)14: P.364–368
128. Giulianotti P.C., Buchs N.C., Addeo P., Bianco F.M., Ayloo S.M., Caravaglios G., Coratti A. Robot-assisted adrenalectomy: a technical option for the surgeon? // *Int J Med Robot* 2011; 7: P.27-32.
129. Gockel I., Heintz A., Kentner R., Wetner C., Junginger Th. Changing pattern of the intraoperative blood pressure during endoscopic adrenalectomy in patients with Conn's syndrome. // *Surg. Endosc.* 2005. N 19. P.1491-1497.
130. Gockel I., Kneist W., Heintz A., Beyer J., Junginger T. Endoscopic adrenalectomy. An analysis of the transperitoneal and retroperitoneal approaches and results of a prospective follow-up study. // *Surg. Endosc.* 2005. N 19. P.569-573.
131. Gockel I., Vetter G., Heintz A., Junginger Th. Endoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: difference between the

- transperitoneal and retroperitoneal approaches in terms of the operative course. // *Surg. Endosc.* 2005. N 19. P.1086-1092.
132. Gopal N. Gupta, Jonas S. Benson, Michael J. Ross Perioperative, Functional, and Oncologic Outcomes of Partial Adrenalectomy for Multiple Ipsilateral Pheochromocytomas. *Journal of Endourology*. January 2014, 28(1): P. 112-116
133. Gross M.D., Rubello D., Shapiro B. Is there a future for adrenal scintigraphy? // *Nucl Med Commun.* 2002. V. 23. N 3. P.197-202.
134. Guidelines for the surgical management of endocrine disease and training requirements for endocrine surgery. // *The British Association of endocrine surgery – 2009*, 28 p.
135. Gumbs A.A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. N 20(3). P.483-499.
136. Hardy R., Lennard T.W. Subtotal adrenalectomy. *Br J Surg* 2008; 95: 9: P.1075—1076.
137. Heisterkamp J., de Herder W.W., van Dijk L.C. et al. Subtotal adrenalectomy// *Br J Surg* 2008; 95: 12: P.1541—1542.
138. He H.C. et al. Retroperitoneal adrenal-sparing surgery for the treatment of Cushing's syndrome caused by adrenocortical adenoma: 8-year experience with 87 patients. *World J. Surg.* 2012. № 36(5). P. 182-188.
139. Henley D.J., van Heerden J.I., Grant C.S. et al. Adrenal cortical carcinoma: a continuing challenge. // *Surgery.* 1983. V. 94. P.926-931.
140. Henry J.F., Sebag F., Iacobone M. et al. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. // *World J Surg.* 2002; 26: P.1043-1047.
141. Higashihara E., Tanaka Y., Horie S. et al. A case report of laparoscopic adrenalectomy // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1992. V. 83. N 7. P.1130—1133.
142. Icard P., Goudet P., Charpenay C. et al. Adrenocortical carcinoma: surgical trends and results of a 253 patient series from the French

- Association of endocrine surgeons study group. // World J Surg. 2001. V 25. N 7. P.891-897.
143. Inoue T., Ishiguro K., Suda T., Ito N., Suzuki Y., Taniguchi Y., Ohgi S. Laparoscopic bilateral partial adrenalectomy for adrenocortical adenomas causing Cushing's syndrome: report of a case. // Surg. Today. 2006. N 36(1). P.94-97.
144. Jager E., Heintz A., Junginger T. Synchronous bilateral endoscopic adrenalectomy. Experiences after 18 operations. // Surg. Endosc. 2004. N 18. P.314-318.
145. Jeschke K., Janetschek G., Peschel R., Schellander L., Bartsch G., and Henning K. Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: indications, technique, and results. Urologi 2003 №61: P.69–72
146. Kawasaki Y. et al. Laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy: assessment of feasibility and potential indications Int. J. Urol. 2011. № 18(11). P. 762-767
147. Kaye DR, Storey BB, Pacak K, Pinto PA, Linehan WM, Bratslavsky G. Partial adrenalectomy: underused first line therapy for small adrenal tumors. J Urol. 2010;184(1): P. 18-25.
148. Karstrup S., Torp-Pedersen S., Nolsbe C. [et al.] Ultrasonically guided fine-needle biopsies from adrenal tumours // Scand J Urol Nephrol. - 1991. - Vol.137.-P.31-34.
149. Kloos R.T. [et al.] Incidentally discovered adrenal masses // Endocr. Rev. 1995. V. 16. N 4. P.460-484.
150. Kalady M.F., McKinlay R., Olson J.A., Pinheiro J., Lagoo S., Park A., Eubanks W.S. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. A comparison to aldosteronoma and incidentaloma. Surg. Endosc. 2004; 18: P.621-625.

151. Karanikola E, Tsigris C, Kontzoglou K, Nikiteas N. Laparoscopic adrenalectomy: where do we stand now? *Tohoku J Exp Med.* 2010;220(4): P.259-265.
152. Kebebew E., Siperstein A.E., Duh Q.Y. Laparoscopic adrenalectomy: the optimal surgical approach. // *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2001; 11: P.1109-1113.
153. Kloos RT, Gross MD, Francis IR et al. Incidentally discovered adrenal masses. // *Endocrine Rev.* 1995. V. 16. P. 460-484.
154. Kok K.Y.Y., Yapp S.K.S. Laparoscopic adrenal-sparing surgery for primary hyperaldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *Surg Endosc* 2002; 16: P. 108—111.
155. Korobkin M., Brodeur F.J., Yutzy G.G. et al. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values.// *Am J Roentgenol.* - 1996. - 166: P. 531-536
156. Korobkin M., Brodeur F.J., Francis I.R. et al. *Am J Roentgenol* 1998; 170: P. 747—752.
157. Liao C.H., Chueh S.C., Wu K.D. et al. Laparoscopic partial adrenalectomy for aldosterone-producing adenomas with needlescopic instruments. *Urology* 2006; 68: 3: P. 663—667.
158. Lim P.O., Dow E., Brennan G. et al. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population // *J. Hum. Hypertens.* 2000. N 14. P.311-315.
159. Lloyd R.V., Tischer A.S., Kimura N. et al. Adrenal tumor: introduction // DeLellis R.A., Lloyd R.V., Heitz P.U. et al (eds). *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*, Lyon, France: IARC Press. 2004. P.136-138.
160. Lucas SW, Spitz JD, Arregui ME. The use of intraoperative ultrasound in laparoscopic adrenal surgery: the Saint Vincent experience. *Surg Endosc.* 1999;13(11): P.1093-1098.

161. Maistrenko N.A. [et al.] Modern approach to Surgery of Adrenal Gland // *Ex Consilio*. 1998. V. 2. N 2. P.84-92.
162. Mantero F., Terzolo M., Arnaldi G. et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocr Metab* 2000;85(2): P.637—44.
163. Meyer A., Brabant G., Behrend M. Long-term Follow-up after Adrenalectomy for Primary Aldosteronism. // *World J. Surg.* 2005. N 29. P.155-159.
164. Mikhail A.A., Tolhurst S.R., Orvieto M.A., Stockton B.R., Zorn K.C., Weiss R.E., Kaplan E.L., Shalhav A.L. Open versus laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy. // *Urology*. 2006. N 67(4). P.693-696.
165. Mitchtel J., Barbosa G., Tsinberg M. et al Unrecognized adrenal insufficiency in patient undergoing laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc* 2009. v23. № 2: P. 248-254.
166. Morino M., Beninca G., Giraud G., Del Genio G.M., Rebecchi F., Garrone C. Robot-assisted vs laparoscopic adrenalectomy. A prospective randomized controlled trial. // *Surg. Endosc.* 2004. N 18. P.1742-1746.
167. Morita K., Sakakibara N. Seki T. et al. Clinical study of 25 cases with adrenal tumor-comparison between transabdominal, translumbal, laparoscopic approach. // *N.H.G.Z.* 1994. V. 85-5. P.778-784.
168. Musante F, Derchi L.E., Zappasodi F. et al. *Am J Roentgenol* 1988; 151: 5: , P.961—964.
169. Palazzo F.F., Sebag F., Sierra M., Ippolito G., Souteyrand P., Henry J.F. Longterm outcome following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors. // *World J. Surg.* 2006. N 30(5). P.893-898.
170. Pena C.S., Boland G.W., Hahn P.F. et al. *Radiology* 2000; 217: P.798—802.
171. Perretta S., Campagnacci R., Guerrieri M., Paganini A. M., De Sanctis A., Sarnari J., Rimini M., E. Lezoche Submesocolic access in laparoscopic left adrenalectomy. // *Surg. Endosc.* 2005. N 19. P.977-980.

172. Poulouse B.K., Holzman M.D., Lao O. B., Grogan E. L., Goldstein R.E. Laparoscopic adrenalectomy. 100 resections with clinical long-term follow-up. // *Surg. Endosc.* 2005. N 19. P.379-385.
173. Pradeep P.V., Mishra A.K., Aggarwal V., Bhargav P.R., Gupta S.K., Agarwal A. Adrenal cysts: an institutional experience. // *World J. Surg.* 2006. N 30(10). P.1817-1820.
174. Quayle F.J., Spitler J.A., Pierce R.A. et al. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery* 2007;142(4): P. 497—502.
175. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000, 29: P. 43-56.
176. Radin D.R., Manoogian C., Nadler J.L. Diagnosis of primary hyperaldosteronism: importance of correlating CT findings with endocrinologic studies // *Am. J. Roentgenol.* 1992. V. 158. P.553-557.
177. Roland Därr, Jacques W.M. Lenders, Lorenz C. Hofbauer, Bernd Naumann, Stefan R. Bornstein and Graeme Eisenhofer. Pheochromocytoma – update on disease management *TherAdvEndocrinolMetab*(2012), № 3(1) P.11–26
178. Saeger W.F.M., Beuschlein F., Prager G., Nies C. et al. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2001; 109 (Suppl 1): S19, S76.
179. Salomon L., Soulie M., Mouly F. et al. Experience with retroperitoneal laparoscopic ad-renalectomy in 115 procedures. // *J Urol.* 2001; 166: P.38-41.
180. Sata N., Shiozawa M., Suzuki A., Kurihara K., Ohki J., Nagai H. Retroperitoneal hand-assisted laparoscopic surgery for endoscopic adrenalectomy. // *Surg. Endosc.* 2006. N 20. P.830-833.
181. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocrinol Relat Cancer* 2005, № 12, P 667

182. Schwartz G.L., Turner S.T. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma rennin activity // Clin. Chem. 2005. N 51. P.386-394.
183. Sharma R, Ganpule A, Veeramani M, Sabnis RB, Desai M. Laparoscopic management of adrenal lesions larger than 5 cm in diameter. Urol J. 2009, №6(4), P 254-259.
184. Shen W.T., Sturgeon C., Duh Q.Y. From incidentaloma to adrenocortical carcinoma: the surgical management of adrenal tumors // J. Surg. Oncol. 2005. Vol. 89, № 3. P186-192.
185. Siperstein A.E., Berber E., Engle K.L. et al. Laparoscopic posterior adrenalectomy. Technical considerations. // Arch Surg. 2000; 135: P.967-971.
186. Siren J. [et al.] Natural course of adrenal incidentalomas: seven-year follow-up study // World J. Surg. 2000. V. 24. P.579-582.
187. Suresh K. Nagesser, Arnoud P. van Seters, Job Kievit, Jo Hermans, H. Michiel J. Krans, Cornelis J.H. van de Velde. Long-term Results of Total Adrenalectomy for Cushing's Disease. // World J. Surg. 2000. N 24. P.108-113.
188. Szolar D.H., Kammerhuber F. Quantitative evaluation of adrenal gland masses; a step forward in the differentiation between adenomas and nonadenomas // Radiology. 1997. V. 202. P.517-521.
189. Thompson G.B., Young W.F. Adrenal incidentaloma. // Curr Opin Oncol. - 2003. - VI5. - №1. - P.84-90.
190. Tischler A.S. Pheochromocytoma: time to stamp out «malignancy»? Endocr Pathol 2008; 19: 4: P.207-208.
191. Toniato A., Piotto A., Pagetta C, Bernante P., Pelizzo M.R. Technique and results of laparoscopic adrenalectomy. // Langenbeck's Arch. Surg. 2001. N 386. P.200-203.

192. Van der Schatte Olivier R. H., van't Hullenaar C. D. P., Ruurda J. P. Ergonomics, user comfort, and performance in standard and robot-assisted laparoscopic surgery // *Surg. Endosc.* 2009; 23: P.1365–1371.
193. Vereczkei A., Peter O.H., Papp A., Nemes J. Suprasplenic, transperitoneal approach for laparoscopic adrenalectomy, on the left side. // *Langenbeck's Arch. Surg.* 2000. N 385. P.461-469.
194. Volkin D. et al. Partial adrenalectomy minimizes the need for long-term hormone replacement in pediatric patients with pheochromocytoma and von Hippel-Lindau syndrome. *J. Pediatr. Surg.* 2012. № 47(11). P. 77-82.
195. Walz M.K., Peitgen K., Walz M.V., Hoermann R., Sailer B., Giebler R.M., Jockenhovel F., Philipp Th., Broelsch C.E., Eigler F.W., Mann K. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: lessons learned within five years. // *World J. Surg.* 2001. N 25. P.728-734.
196. Walz MK, Peitgen K, Diesing D, Petersenn S, Janssen OE, Philipp T, Metz KA, Mann K, Schmid KW, Neumann HPH. Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasia. *World J Surg.* 2004; №28 P.1323-1329.
197. Wangberg B., Muth A., Khorram-Manesh A., Jansson S., Nilsson O., Forssell- Aronsson E., Tisell L., Ahlman H. Malignant pheochromocytoma in a population-based study: survival and clinical results. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. N 1073. P.512-516.
198. Winter J.M., Talamini M.A., Stanfield C.L. et al. Thirty robotic adrenalectomies: a single institution's experience. *Surg Endosc* 2006; 20 P.119-124.
199. Yasuhiro Hirano M.D.*, Kimio Fujita M.D., Kazuo Suzuki M.D., Tomomi Ushiyama M.D., Yoshihisa Ohtawara Ph.D., Fumio Tsuda Ph.D. Telomerase activity as an indicator of potentially malignant adrenal tumors
Article first published online: 9 NOV 2000

200. Yoneda K., Shiba E., Watanabe T., et al. Laparoscopic adrenalectomy: lateral transabdominal approach vs posterior retroperitoneal approach. // Biomed Pharmacother 2000; 54 Suppl: 215-219 s.
201. Yvette M. Carter, M.D., HaggiMazeh, M.D., Rebecca S. Sippel, M.D., FACS, and Herbert Chen, M.D. Laparoscopic resection is safe and feasible for large (≥ 6 cm) pheochromocytomas without suspicion of malignancy EndocrPract. 2012 September 1; 18(5) P.720–726
202. Zacharias M., Haese A., Jurczok A., Stolzenburg J.U., Fornara P. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: outline of the preoperative management, surgical approach, and outcome. // Eur. Urol. 2006. N 49(3). P.448-459.