

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ЕНДОКРИННОЇ
ХІРУРГІЇ, ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН**

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА
ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ імені О. О. ШАЛІМОВА»**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТОВКАЙ ОЛЕКСАНДР АНДРІЙОВИЧ

УДК: 616.45-006-089

**ДИСЕРТАЦІЯ
ЗАХВОРЮВАННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ТА ЇХ ХІРУРГІЧНЕ
ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВІДЕО-ЕНДОСКОПІЧНИХ
ОПЕРАЦІЙ**

14.01.03 «Хірургія»
(медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора наук

Дисертація містить результати власних досліджень.
Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело О.А. Товкай

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Товкай О.А. Захворювання надниркових залоз та їх хірургічне лікування із застосуванням відео-ендоскопічних операцій. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 «Хірургія». – Український науково-практичний центр ендокринної хірургії трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2019.

Робота присвячена опрацюванню, вдосконаленню та впровадженню диференційованого підходу до вибору розроблених методик малоінвазивних відео-ендоскопічних оперативних втручань у пацієнтів із хірургічними захворюваннями надниркових залоз (НЗ). Хірургічна патологія НЗ з кожним роком набуває все більшої актуальності через зростання захворюваності на пухлини цього органа, а також збільшення можливостей для візуалізаційної діагностики. У той же час з моменту впровадження до сьогодні не розроблені чіткі показання та протипоказання для використання малоінвазивних методик оперативних втручань на НЗ. При цьому залишаються не розв'язані питання методики та об'єму оперативного втручання. Враховуючи, що не менше 40% всіх випадків первинного гіперальдостеронізму (ПГА) становлять доброякісні пухлини кори надниркових залоз невеликих розмірів, які можуть успішно і радикально лікуватись хірургічним шляхом, стає очевидним перспективність розробки малоінвазивних методів хірургічного лікування, якими в першу чергу є лапароскопічні та ендоскопічні позаочеревинні адреналектомії.

В роботі представлені дані аналізу 813 пацієнтів, яким було виконано відео-ендоскопічне втручання з приводу патології НЗ. У результаті проведеного дослідження отримані наукові дані, на основі яких розроблені нові напрямки вирішення проблеми покращання результатів лікування пухлин НЗ: впровадження патогенетично обґрунтованої покрокової

хірургічної тактики, яка базується на послідовному застосуванні розроблених відео-ендоскопічних втручань, встановлення чітких показань до їх використання на конкретних етапах хірургічного лікування з урахуванням гормональної активності та розмірів пухлини, віку та індексу маси тіла пацієнта. З'ясовано безперечні переваги ендоскопічного методу лікування пацієнтів із захворюваннями НЗ: зменшення крововтрати більш ніж в 5 разів (в середньому – з 290 до 55 мл), частоти ранніх післяопераційних ускладнень – з 12 до 1,3 %, пізніх ускладнень – з 23 до 0,5 %, періопераційної смертності (з 3 до 0,2 %).

У дисертаційній роботі вперше на великому масиві клінічного матеріалу здійснено порівняльну оцінку ефективності відкритих та відео-ендоскопічних (лапароскопічних, ретроперитонеальних) адреналектомій. Серед хворих переважали ураження кори НЗ. За гістологічною будовою зразки гіперпластичних змін у НЗ представляли собою: адренкортикальні аденоми – 380 (61 %), в т. ч. альдостероми – 167; вузлова гіперплазія кори НЗ – 91 (15 %); феохромоцитомы – 83 (14 %); феохромобластоми – 15 (2,4 %); адрено-кортикальний рак – 10 (1,6 %); мієлоліпоми – 9 (1,4 %); кісти НЗ – 17 (2,8 %); гематоми – 6 (1 %); неврилемоми, нейробластоми – 6 (1 %), а також метастази до НЗ – 5 (1 %).

Розроблено спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів для виконання лапароскопічних адреналектомій. Шляхом вибору умов розташування портів досягнуто: можливість оптимальної візуалізації, просторової орієнтації та мобілізації НЗ і пухлини залежно від віку, індексу маси тіла та розмірів пухлини; зменшення травматизації оточуючих тканин і судин; скорочення часу оперативного втручання і перебування в стаціонарі.

Розроблено та впроваджено спосіб лієнопексії при виконанні лівобічної адреналектомії, який попереджує вільне переміщення селезінки в лівому фланзі черевної порожнини та розвиток надмірного злукового процесу і дозволяє скоротити термін реабілітації та пришвидшити відновлення працездатності пацієнтів. Етап спленопексії при виконанні лівобічної

лапароскопічної адреналектомії не потребує складних маніпуляцій, суттєво не подовжує час операції та дозволяє знизити післяопераційні ускладнення, відчуття дискомфорту та «блукання» внутрішніх органів, що відображається на психологічному стані пацієнтів та скороченні терміну реабілітації в післяопераційному періоді.

Вперше розроблено диференційований підхід до застосування лапароскопічних та ретроперитонеальних методик малоінвазивного хірургічного втручання на НЗ (право- та лівобічні адреналектомії). Вперше розроблено комплекс заходів, що зменшують ризик хірургічних та гормональних ускладнень при виконанні відео-ендоскопічних втручань на НЗ. Вперше обґрунтовано об'єм оперативного втручання на НЗ залежно від характеру патологічного процесу та ступеня враження НЗ і способів хірургічного лікування кісти надниркової залози шляхом її лапароскопічної резекції із застосуванням ультразвукових ножиць (патент України на корисну модель № 81542).

Розроблено та запропоновано алгоритм діагностики та періопераційну підготовку пацієнтів з феохромоцитомою. Методом вибору хірургічного втручання для видалення феохромоцитом є лапароскопічна адреналектомія з етапним періопераційним гемодинамічним менеджментом, який містить індивідуальну пероральну підготовку альфа-адреноблокаторами з подальшим парентеральним їх введенням за 4–6 год до операції. При двобічних феохромоцитомах в поєднанні з вагітністю, операцією вибору є одnobічна лапароскопічна адреналектомія з боку більшої пухлини після проведення передопераційної підготовки альфа-адреноблокаторами. Для уникнення надниркової недостатності пухлину з іншого боку рекомендується видаляти в післяпологовий період.

Розроблено діагностично-лікувальну тактику у хворих на ПГА залежно від виду ураження НЗ (одно- і двобічні). При одnobічному ураженні НЗ стандартом лікування залишається лапароскопічна адреналектомія, при двобічному ураженні показанням до оперативного лікування розглядається

латералізація процесу з призначенням консервативної терапії (спіронолактон).

У пацієнтів із наднирковим синдромом Кушинга в ранньому післяопераційному періоді встановлено стан контрлатеральної надниркової залози з клінічно і лабораторно підтвердженими явищами гіпокортицизму, що потребує призначення замісної терапії для профілактики надниркової недостатності.

У 32 (71,1 %) із 45 пацієнтів з пухлинами надниркових залоз, котрі в анамнезі лікувалися з приводу злоякісних новоутворень легень, нирок, печінки, молочної залози, товстої кишки тощо при ретельному дообстеженні, поряд з пухлинами надниркових залоз, були виявлені вогнища ураження інших органів (легені, печінка, нирки, мозок).

Розроблено спосіб хірургічного лікування пацієнтів із кістами НЗ шляхом виконання лапароскопічної резекції із застосуванням інструментальних методів гемостазу паренхіматозних тканин, що дозволяє уникнути зайвого видалення функціонуючої паренхіми НЗ, зменшити ризики виникнення надниркової недостатності та інтраопераційної кровотечі.

Визначено основні діагностичні критерії, особливості лікувальної тактики та показання до оперативних втручань у пацієнтів з гематомами НЗ. До найважливіших критеріїв, що відрізняють гематому від злоякісної пухлини надниркової залози, належать анамнез тупої травми, вживання антикоагулянтів, відсутність накопичення контрастної речовини при комп'ютерній томографії, помірна гіперденсна щільність утворення, динаміка зменшення розмірів протягом 3–6 місяців спостереження. Показаннями до операційного втручання є великі розміри (>4 см) помірно гіперденсного утворення НЗ (>20 HU) з нерівними краями та здатністю до контрастного посилення щільності, що притаманно злоякісній пухлині.

Запропонований діагностично-лікувальний алгоритм покращив результати лікування пацієнтів із захворюваннями НЗ завдяки диференційному підходу до вибору методів обстеження та визначення

лікувальної тактики, вибору методу оперативного втручання. Це дозволило знизити частоту післяопераційних ускладнень до 0,5 %, післяопераційної летальності (до 0,2 %), скоротити час перебування в стаціонарі та час соціальної і трудової реабілітації хворих.

Розроблено спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при правобічній і лівобічній лапароскопічній адреналектомії (патенти України на корисну модель № 102425 і № 102426). Розроблені показання і протипоказання для використання «малих» доступів в хірургії НЗ, доведена ефективність, безпека, мінімальна інвазивність і економічна доцільність операцій на НЗ з таких доступів. Уперше відпрацьовані методологічні підходи до вирішення актуальної проблеми хірургічного лікування хворих з пухлинами НЗ на основі вибору раціональних анатомо-топографічно обґрунтованих хірургічних доступів з урахуванням зон регіонального метастазування, розмірів пухлини, конституційних типів статури, аналізуючи безпосередній і віддалений результат лікування.

Запропонована і впроваджена методика адаптації точок введення ендоскопічних портів для виконання лапароскопічної адреналектомії з урахуванням анатомо-конституційних і топографічних особливостей дозволяє забезпечити оптимальну візуалізацію, спрощує мобілізацію НЗ та її новоутворення. Дана методика покращує ергономічність рухів хірурга, що знижує час виконання хірургічного втручання і подальшого перебування хворих в стаціонарі, сприяє їх більш швидкій медичній, соціальній і трудовій реабілітації.

Ключові слова: надниркові залози, лапароскопічна адреналектомія, пухлини надниркової залози.

Tovkai O.A. Surgical treatment of adrenal diseases with applications of video endoscopic operations. – Qualificating scientific work as a manuscript.

Dissertation in candidacy for a degree of Doctor of Medical Sciences, in specialty 14.01.03 «Surgery». – Ukrainian Research and Practical Centre of

Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues health Ministry of Ukraine, State Institution «O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2019.

The work is devoted to the development, improvement and implementation of differentiated approach to the choice of the methods of minimally invasive video-endoscopic surgery in patients with surgical diseases of the adrenal glands. Surgical pathology of the adrenal glands is becoming more and more relevant every year due to the increased incidence of tumors of this organ, as well as the increased opportunities for imaging diagnostics. At the same time, since the introduction to date, no clear indications and contraindications have been developed for the use of minimally invasive surgical procedures at the emergency room. At the same time, there remain unanswered questions about the method and scope of surgery. Given that at least 40% of all cases of primary hyperaldosteronism are benign tumors of the adrenal cortex of small sizes, which can be successfully and radically treated surgically, it becomes obvious the prospect of developing minimally invasive methods of surgical treatment, adrenalectomy.

The work presents the data of analysis of 813 patients who underwent video-endoscopic intervention for the pathology of the adrenal glands. As a result of the research, scientific data were obtained, on the basis of which new directions of solving the problem of improvement of the results of treatment of the adrenal tumors were developed: introduction of pathogenetically grounded step-by-step surgical tactics, based on the consistent application of the developed video-endoscopic interventions, and their precise use treatment based on hormonal activity and tumor size, age and body mass index of the patient. The indisputable advantages of endoscopic treatment of patients with the adrenal glands are revealed: reduction of blood loss more than 5 times (on average from 290 to 55 ml), frequency of early postoperative complications – from 12 to 1,3 %, late complications – from 23 to 0,5 %, perioperative mortality (from 3 to 0,2 %).

For the first time in the dissertation, a comparative evaluation of the effectiveness of open and video endoscopic (laparoscopic, retroperitoneal) adrenalectomies was performed on a large array of clinical material. The lesions of the bark of the adrenal glands were prevalent among patients. According to the histological structure, the samples of hyperplastic changes in the adrenal glands were: adrenocortical adenomas – 380 (61 %), incl. aldosteromes – 167; nodular hyperplasia of the adrenal cortex – 91 (15 %); pheochromocytoma – 83 (14 %); pheochromoblastoma – 15 (2,4 %); adrenal cortical cancer – 10 (1,6 %); myelolipoma – 9 (1,4 %); adrenal cysts – 17 (2,8 %); hematomas – 6 (1 %); neuriloma, neuroblastoma – 6 (1 %), and metastases to the adrenal glands – 5 (1 %).

A method of selecting the locations of endoscopic ports for performing laparoscopic adrenalectomies has been developed. By choosing the conditions of the port location, the following was achieved: the possibility of optimal visualization, spatial orientation and mobilization of the adrenal glands and the tumor depending on the age, body mass index and tumor size; reduction of traumatization of surrounding tissues and vessels; reducing the time of surgery and hospital stay.

A method of lypnoplex for performing left-sided adrenalectomy has been developed and implemented, which prevents the free movement of the spleen in the left flank of the abdominal cavity and the development of excessive connective process and allows to shorten the rehabilitation period and speed up the recovery of patients' performance. The stage of splenoplexy in the performance of left-sided laparoscopic adrenalectomy does not require complicated manipulations, does not significantly prolong the time of surgery and allows to reduce postoperative complications, feeling of discomfort and «wandering» of internal organs, which is reflected in the psychological state of patients and patients.

A differentiated approach to the use of laparoscopic and retroperitoneal procedures for minimally invasive surgical intervention in the adrenal glands (right and left adrenalectomy) was first developed. For the first time, a set of measures

has been developed to reduce the risk of surgical and hormonal complications when performing video-endoscopic interventions on the adrenal glands. For the first time, the volume of surgical intervention on adrenal glands is substantiated depending on the nature of the pathological process and the degree of adrenal glands involvement and the method of surgical treatment of the adrenal cyst by its laparoscopic resection using ultrasonic scissors (patent of Ukraine for utility model No. 81542).

The algorithm of diagnostics and perioperative preparation of patients with pheochromocytoma was developed and proposed. The method of choice for surgery for removal of pheochromocytoma is laparoscopic adrenalectomy with stage perioperative hemodynamic management, which contains individual oral preparation of alpha-blockers, followed by their parenteral administration 4-6 hours before surgery. In bilateral pheochromocytoma in combination with pregnancy, the operation of choice is unilateral laparoscopic adrenalectomy from a larger tumor after preoperative preparation with alpha-blockers. To avoid adrenal insufficiency, it is recommended that the tumor be removed in the postpartum period.

Diagnostic and therapeutic tactics in patients with primary hyperaldosteronism were developed depending on the type of adrenal glands lesions (one- and two-sided). In the unilateral adrenal lesion, the standard of treatment is laparoscopic adrenalectomy, with bilateral lesions indications for surgical treatment are considered lateralization of the process with the appointment of conservative therapy (spironolactone).

In patients with adrenal Cushing's syndrome in the early postoperative period, the condition of the contralateral adrenal gland with clinically and laboratory confirmed phenomena of hypocorticism is required, which requires the appointment of replacement therapy for the prevention of adrenal insufficiency.

32 (71,1 %) out of 45 patients with adrenal tumors who were previously treated for malignancies of the lungs, kidneys, liver, breast, colon, etc. with careful

examination, along with tumors of the adrenal glands, were diagnosed with adrenal tumors. other organs (lungs, liver, kidneys, brain).

A method of surgical treatment of patients with adrenal glands cysts by performing laparoscopic resection using instrumental methods of hemostasis of parenchymatous tissues, which avoids unnecessary removal of the functioning adrenal parenchyma, reduces the risk of adrenal insufficiency and intraoperative bleeding.

The main diagnostic criteria, features of therapeutic tactics and indications for surgery in patients with hematomas of adrenal glands are determined. The most important criteria that distinguish a hematoma from a malignant tumor of the adrenal gland include a history of blunt trauma, the use of anticoagulants, no accumulation of contrast agent in computed tomography, moderate hyperdensity of formation over 3 months. Indications for surgery are large (> 4 cm) moderately hyperdense adrenal glands formation (> 20 HU) with irregular margins and contrast-enhancing density inherent in the malignant tumor.

The proposed diagnostic-therapeutic algorithm improved the results of treatment of patients with diseases of the adrenal glands due to the differential approach to the choice of methods of examination and definition of therapeutic tactics, the choice of the method of surgery. This reduced the incidence of postoperative complications to 0,5 %, postoperative mortality (up to 0,2 %), shortened the length of stay in hospital and the time of social and labor rehabilitation of patients.

A method for selecting the locations of endoscopic ports at right and left laparoscopic adrenalectomy has been developed (patents of Ukraine for utility model No. 102425 and No. 102426). Indications and contraindications for the use of "small" accesses in adrenal glands surgery have been developed, the effectiveness, safety, minimal invasiveness and economic feasibility of operations on adrenal glands with such access have been proven. Methodological approaches to solving the actual problem of surgical treatment of patients with adrenal glands tumors were first worked out on the basis of the choice of rational anatomically

and topographically substantiated surgical approaches taking into account the areas of regional metastasis, tumor size, constitutional types of constitution, analyzing direct results.

The method of adaptation of points of introduction of endoscopic ports for performing laparoscopic adrenalectomy taking into account anatomical-constitutional and topographic features allows to provide optimum visualization, simplifies the mobilization of adrenal glands and its neoplasms. This technique improves the ergonomics of the surgeon's movements, which reduces the time of surgery and the subsequent stay of patients in the hospital, contributes to their faster medical, social and labor rehabilitation.

Keywords: adrenal glands, laparoscopic adrenalectomy, adrenal tumours

Список публікацій здобувача:

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Ларін О.С., Черенько С.М., Товкай О.А., Савран О.В. Лапароскопічна адреналектомія: досвід клініки у визначенні показань та протипоказань до операції, особливостей методу виконання. Львівський медичний часопис. 2005. № 11(2). С. 68–72. *(Здобувач визначав показання і протипоказання до операції, проводив лапароскопічну адреналектомію, виконав аналіз отриманих результатів).*

2. Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. Хірургічне лікування пухлин надниркових залоз у дітей та підлітків. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2008. № 3(24). С. 38–40. *(Здобувачем визначено завдання дослідження, виконано лапароскопічну адреналектомію, узагальнення результатів та підготовку статті до друку).*

3. Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. Досвід лікування спадкових форм феохромоцитом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2009. № 4(29). С. 27–30. *(Здобувачем проведені лапароскопічні адреналектомії у зазначеної групи пацієнтів, їхнє узагальнення та написання статті).*

4. **Товкай О.А.** Феохромоцитома: сучасні підходи до діагностики та лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2012. № 2(39). С.19–22.

5. Черенько С.М., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Двобічні об'ємні утворення надниркових залоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013. №1(42). С. 62–70. *(Здобувачем визначено завдання дослідження, виконані лапароскопічні адреналектомії з приводу зазначеної патології, узагальнено результати і підготовлено статтю до друку).*

6. **Товкай О.А.**, Черенько С.М. Дифузна неходжкінська лімфома надниркових залоз в клінічній практиці. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014. № 1(46). С. 24–27. *(Здобувачеві належить ідея роботи, виконано лапароскопічні адреналектомії з приводу зазначеної патології, узагальнення результатів та написання статті).*

7. Черенько С.М., **Товкай О.А.**, Щекатурова Л.В., Третяк О.Е. Субклінічний синдром Кушинга та його значення в ендокринології та хірургії надниркових залоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014. № 2(47). С. 25–31. *(Здобувачеві належить основна ідея, набір клінічного матеріалу, виконання дослідження, статистична обробка, підготовка до друку).*

8. Черенько М.С., Юзвенко Т.Ю., **Товкай О.А.** Рідкісна форма гіперплазії кори надниркових залоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014. № 3-4(48). С. 53–57. *(Здобувач приймав участь в периопераційному веденні, вивчив безпосередні та віддалені результати лікування, підготував статтю до друку).*

9. Ларін О.С., Черенько С.М., **Товкай О.А.** Феохромоцитома у вагітних: досвід діагностики, лікування, спостереження. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015. № 1(49). С. 62–68. *(Здобувачем визначено завдання дослідження, виконано лапароскопічну адреналектомію, узагальнення результатів та підготовку статті до друку).*

10. Черенько С.М., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Хірургічні ризики виконання лапароскопічної адреналектомії та шляхи їх мінімалізації: досвід семиста операцій. Одеський медичний журнал. 2015. №2(148). С. 86–89. *(Здобувачем оптимізовано методику лапароскопічної адреналектомії у пацієнтів з пухлинами надниркових залоз, виконано узагальнення результатів і написання статті)*

11. Щекатурова Л.В., **Товкай О.А.**, Третьак О.Е. Субклінічний синдром Кушинга надниркового генезу в поєднанні з рецидивом інциденталомі гіпофізу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015. № 3(51). С. 65–69. *(Здобувачеві належить основна ідея, виконання дослідження, статистична обробка, підготовка до друку).*

12. Черенько С.М., Щекатурова Л.В., **Товкай О.А.** Патогенетичні варіанти первинного гіперальдостеронізму: аналіз клінічної серії спостережень. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015. №4(52). С. 73–79. *(Здобувачеві належить ідея, набір клінічного матеріалу, виконання дослідження, статистична обробка, підготовка до друку).*

13. Черенько С.М., Третьак О.Е., **Товкай О.А.** Адренокортикотропін-незалежна макронодулярна гіперплазія надниркових залоз: перший клінічний досвід в Україні. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016. №2(54). С. 85–93. *(Здобувачем визначено завдання дослідження, виконані лапароскопічні адреналектомії з приводу зазначеної патології, узагальнено результати і підготовлено статтю до друку).*

14. **Товкай О.А.**, Черенько С.М. Метастатичні новоутворення надниркових залоз: питання хірургічної тактики. Львівський медичний часопис. Acta Medica Leopoliensia. 2016. № 22(2). С. 17–22. *(Здобувачем проаналізовано клінічний досвід лікування метастатичних новоутворень надниркових залоз, підготовлено матеріал до друку).*

15. Черенько С.М., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Феохромоцитомі малого розміру: клініко-діагностичні та периопераційні аспекти захворювання. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016. № 4(56). С. 34–42.

(Здобувачеві належить ідея роботи, виконані лапароскопічні адреналектомії з приводу зазначеної патології, проаналізовано результати лікування, написано статтю).

16. Кунатовський М.В., Черенько С.М., Товкай О.А. Анестезіологічний менеджмент феохромоцитом при лапароскопічних адреналектоміях: аналіз п'ятирічного досвіду застосування. Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. 2016. № 2(8). С. 62–73. *(Здобувач виконував лапароскопічні адреналектомії, провів аналіз результатів лікування, підготував статтю до друку)*

17. Товкай О.А., Уріна М.О, Черенько С.М. Гематоми надниркових залоз: диференційний діагноз та хірургічна тактика. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017. № 4(60). С. 37–42. *(Здобувачем запропоновано алгоритм діагностики та хірургічної тактики при зазначеній патології, вивчено безпосередні та віддалені результати втручань, написано статтю).*

18. Черенько С.М., Зелінська Н.Б., Товкай О.А., Шевченко І.Ю. Первинний альдостеронізм внаслідок адренокортикальної пухлини у дитини: клінічний випадок. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018. №2(62). С. 61–65. *(Здобувачеві належить ідея, набір клінічного матеріалу, виконання дослідження, підготовка до друку).*

19. Кунатовський М.В., Товкай О.А., Тарасенко С.О., Єфімова О.О. Аналіз 22-річного досвіду хірургічного лікування пухлин надниркових залоз в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018. №42(64). С. 94–95. *(Здобувач запропонував ідею, здійснив набір клінічного матеріалу, виконав статистичну обробку і підготував статтю до друку).*

Статті у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

20. Черенько С.М., Товкай О.А. Симультанне видалення альдостероми надниркової залози та інсуліноми підшлункової залози під час

лапароскопічної операції. Клінічна хірургія. 2013. №3(841). С. 70–72. *(Здобувач запропонував алгоритм діагностики та хірургічної тактики при зазначеній патології, вивчив безпосередні та віддалені результати втручань, написав статтю).*

21. Черенько С.М., Дубров С.О., Кунатовський М.В., **Товкай О.А.**, Тарасенко С.О. Анестезіологічний менеджмент феохромоцитом в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016. №2(74). С. 71–79. *(Здобувач виконував лапароскопічні адреналектомії при зазначеній патології, проаналізував результати лікування, підготував статтю до друку)*

Статті у наукових виданнях інших держав, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

22. Черенько С.М., Ларин А.С., **Товкай А.А.** Возможности лапароскопической адреналэктомии в лечении больных с опухолями надпочечников. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2006. №2. С. 41–44. *(Здобувач приймав участь в периопераційному веденні пацієнтів (перед- і післяопераційне ведення, участь в лапароскопічних адреналектоміях), проаналізував результати лікування, підготував статтю до друку).*

23. Donatini G., Kraimps J.L., Caillard C., Mirallie E., Pierre F., De Calan L., Hamy A., Larin O., **Tovkay O.**, Cherenko S. Pheochromocytoma diagnosed during pregnancy: lessons learned from a series of ten patients. Surgical Endoscopy. 2018. Vol. 32(9). P. 3890–3900. *(Здобувач виконував лапароскопічні адреналектомії при зазначеній патології, проаналізував результати лікування, підготував статтю до друку).*

24. Cherenko S.M., Larin O.S., **Tovkai O.A.** Small Pheochromocytomas: Clinical, Diagnostic and Perioperative Issues of Disease. Journal of Endocrinology and Thyroid Research. 2018. Vol. 3(4). doi: 0.19080/JETR.2018.03.555619. *(Здобувач запропонував ідею, здійснив набір клінічного матеріалу, виконав лапароскопічні адреналектомії і підготував статтю до друку).*

Стаття в іншому науковому виданні:

25. Черенько С. М., Ларін О. С., **Товкай О. А.** Адаптація розташування ендоскопічних портів при лапароскопічних адреналектоміях залежно від вікових та клініко-анатомічних особливостей пацієнтів. Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2016. № 20(3). С. 26–30. *(Здобувачем оптимізовано методику лапароскопічної адреналектомії у пацієнтів з пухлинами надниркових залоз, здійснено узагальнення результатів і написання статті).*

Статті в інших наукових виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

26. **Товкай О.А.** Кістозні новоутворення надниркових залоз та особливості їх хірургічного лікування. Клінічна хірургія. 2015. № 4(872). С. 55–58.

27. Черенько С.М., **Товкай О.А.**, Нечай О.П. Фіксація селезінки як важливий елемент виконання лапароскопічної лівобічної адреналектомії лікування. Клінічна хірургія. 2016. № 2(883). С. 68–70. *(Здобувачем запропоновано методику фіксації селезінки при виконанні лапароскопічної адреналектомії, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, підготовлено статтю до друку).*

Патенти на корисну модель:

28. Черенько С.М., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Патент на корисну модель №81542 Україна, МПК (2013.01), А61В 17/00. Спосіб хірургічного лікування кісти надниркової залози шляхом її лапароскопічної резекції із застосуванням ультразвукових ножиць; власник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин. № у 2012 11817; заявлено 12.10.2012; опубліковано 10.07.2013; Бюл. № 13. *(Здобувачем запропоновано методику застосування лапароскопічних*

ножниць, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).

29. Черенько С.М., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Патент на корисну модель №102425 Україна, МПК (2015.01), А61В 17/00, А61В 17/94 (2006.01). Спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при правобічній лапароскопічній адреналектомії; власники: Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. № у 2015 04855; заявлено 19.05.2015; опубліковано 26.10.2015; Бюл. №20. *(Здобувач приймав участь в розробці та впровадженні вибору точок розташування ендоскопічних портів, оформив опис, формулу та реферат патенту).*

30. Ларін О.С., Черенько С.М., **Товкай О.А.** Патент на корисну модель №102426 Україна, МПК (2015.01), А61В 17/00, А61В 17/94 (2006.01). Спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при лівобічній лапароскопічній адреналектомії; власники Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. № у 2015 04857; заявлено 19.05.2015; опубліковано 26.10.2015; Бюл. №20. *(Здобувач приймав участь в розробці та впровадженні вибору точок розташування ендоскопічних портів, проведенні клінічних досліджень, оформленні патенту).*

31. **Товкай О.А.**, Черенько С.М., Ларін О.С. Патент на корисну модель №102427 Україна, МПК (2015.01), А61В 17/00. Спосіб лієнопексії в процесі виконання лапароскопічної лівобічної адреналектомії; власники: Товкай О.А., Черенько С.М., Ларін О.С. № у 2015 04858; заявлено 19.05.2015; опубліковано 26.10.2015; Бюл. №20. *(Здобувачем удосконалено методику фіксації селезінки, виконані клінічні дослідження, зібрано клінічний матеріал, оформлено патент).*

32. Кунатовський М.В., Ларін О.С., Черенько С.М., Дубров С.О., Тарасенко С.О., **Товкай О.А.** Патент на корисну модель №114471 Україна, МПК (2017.01), А61В 17/00, А61К 9/08 (2006.01), А61Р 9/12 (2006.01). Спосіб периопераційного попередження та стабілізація інтраопераційного розладу гемодинаміки при анестезіологічному забезпеченні адреналектомії у

пацієнтів з феохромоцитомою; власники: Кунатовський М.В., Ларін О.С., Черенько С.М., Дубров С.О., Тарасенко С.О., Товкай О.А.; № и 2016 09338; заявлено 08.09.2016; опубліковано 10.03.2017; Бюл. №5. *(Здобувачем запропонована методика, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено формулу патенту).*

Тези наукових доповідей:

33. Черенько С.М., **Товкай О.А.**, Шептуха С.А. Хірургічне лікування спадкових форм феохромоцитом. IV Міжнародні Пироговські читання, присвячені 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова: XXII з'їзд хірургів України, м. Вінниця, 2–5 червня 2010 року: тези доповіді. Вінниця, 2010. Т.2. С. 222–223. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез).*

34. **Товкай А.А.**, Черенько С.М., Черенько М.С. АКТГ-независимая макронодулярная гиперплазия надпочечников – особенный вариант синдрома Кушинга: обзор и собственный клинический опыт. Современные аспекты хирургической эндокринологии (с участием терапевтов-эндокринологов): II Украинско-российский симпозиум, г. Харьков, 29 сентября – 1 октября 2011 года: тезисы докладов. Харьков, 2011. С. 421–426. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, проведено аналіз клінічного матеріалу, узагальнення та написання тез).*

35. Черенько С.М., Ларин А.С., **Товкай А.А.** Структура злокачественных новообразований надпочечников среди 500 последовательных адреналэктомий. Современные аспекты хирургической эндокринологии (с участием терапевтов-эндокринологов): II Украинско-российский симпозиум, г. Харьков, 29 сентября – 1 октября 2011 года: тезисы докладов. Харьков, 2011. С. 455–457. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез).*

36. Черенько С.М., Ларин А.С., **Товкай А.А.** Итоги десятилетнего опыта лапароскопических адреналэктомий. Сучасні медичні технології.

Сучасні аспекти хірургічної ендокринології (за участю терапевтів-ендокринологів): III Українсько-російський симпозиум, м. Запоріжжя, 12–14 вересня 2013 року: тези доповіді. Запоріжжя, 2013. С. 217–219. *(Здобувачем проведено лапароскопічні адреналектомії, узагальнення результатів лікування, підготовка тез до друку).*

37. Щекатурова Л.В., Ларин А.С., Черенько С.М., **Товкай А.А.** Отдаленные результаты лечения первичного гиперальдостеронизма в свете совершенствования лечебно-диагностической тактики. Сучасні медичні технології. Сучасні аспекти хірургічної ендокринології (за участю терапевтів-ендокринологів): III Українсько-російський симпозиум, м. Запоріжжя, 12–14 вересня 2013 року: тези доповіді. Запоріжжя, 2013. С. 238–241. *(Здобувачем сформульовано мету дослідження, вивчено віддалені результати лікування, підготовлено тези до друку).*

38. Черенько С.М., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Дискусійні питання у застосуванні лапароскопічної адреналектомії при захворюваннях надниркових залоз. XXIII з'їзд хірургів України, м. Київ, 21–23 жовтня 2015 року: тези доповіді. Київ, 2015. С. 605–606. *(Здобувачем проведено лапароскопічні адреналектомії, аналіз результатів лікування, написання тез).*

39. Кунатовський М.В., Дубров С.О., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Феохромоцитома: алгоритм етапного периопераційного гемодинамічного менеджменту. VII Національний конгрес Асоціації анестезіологів України, м. Дніпро, 21–24 вересня 2016 року: тези доповіді. Медицина невідкладних станів. 2016. №4 (75). С. 189–190. *(Здобувачем проведено лапароскопічні адреналектомії, проаналізовано результати лікування).*

40. Кунатовський М.В., Дубров С.О., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Периопераційний гемодинамічний менеджмент при хірургічному лікуванні феохромоцитом. III Міжнародний конгрес з інфузійної терапії, м. Київ, 6–7 жовтня 2016 року: тези доповіді. Київ, 2016. С. 113. *(Здобувачем*

сформульовано мету дослідження, вивчено віддалені результати лікування, підготовлено тези до друку).

41. Кунатовський М.В., Дубров С.О., **Товкай О.А.** Гемодинамічний менеджмент при хірургічному лікуванні феохромоцитом. Сучасні аспекти клінічної ендокринології: в допомогу сімейному лікарю та ендокринологу: Науково-практична конференція, м. Київ, 22 листопада 2017 року: тези доповіді. Київ, 2017. С. 23–24. *(Здобувачем оптимізовано методик у гемодинамічного менеджменту у пацієнтів із феохромоцитомою, здійснено узагальнення результатів і написання тез).*

Науково-методичні рекомендації:

42. Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М., Коваль С.М., Коваленко В.В., Мелліна І.М., Сіренко Ю.М., Колесник М.О., Дудар І.О., Ковальова О.М., Ларін О.С., Паньків В.І., Черенько С.М., Міщенко Л.А., Радченко А.Д., Артеменко В.О., Рековець О.Л., **Товкай О.А.** Рекомендації з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій: [методичні рекомендації]. МОЗ України, Київ, 2014. 64 с. *(Здобувачем запропоновано алгоритм діагностики та хірургічної тактики при зазначеній патології).*

43. Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М., Коваль С.М., Коваленко В.В., Мелліна І.М., Сіренко Ю.М., Колесник М.О., Дудар І.О., Ковальова О.М., Ларін О.С., Паньків В.І., Черенько С.М., Міщенко Л.А., Радченко А.Д., Артеменко В.О., Рековець О.Л., **Товкай О.А.** Рекомендації Української асоціації кардіологів, Української асоціації ендокринних хірургів, Асоціації нефрологів України з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій 2014 р. Артериальная гипертензия. 2014. №3(35). С. 64–93. *(Здобувачем запропоновано алгоритм діагностики та хірургічної тактики при зазначеній патології).*

44. Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М., Коваль С.М., Коваленко В.В., Мелліна І.М., Сіренко Ю.М., Колесник М.О., Дудар І.О., Ковальова О.М., Ларін О.С., Паньків В.І., Черенько С.М., Міщенко Л.А.,

Радченко А.Д., Артеменко В.О., Рековець О.Л., **Товкай О.А.** Рекомендації Української асоціації кардіологів, Української асоціації ендокринних хірургів, Асоціації нефрологів України з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій. *Международный эндокринологический журнал*. 2014. №8(64). С. 125–154. *(Здобувачем запропоновано алгоритм діагностики та хірургічної тактики при зазначеній патології).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	24
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН УЯВЛЕНЬ ЩОДО ПОШИРЕНOSTI, ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПУХЛИННИХ І ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ (огляд літератури).....	36
1.1. Інциденталомі надниркових залоз	36
1.2. Диференційна діагностика пухлин надниркових залоз у встановленні показань для хірургічного лікування	44
1.3. Особливості клінічної картини захворювань надниркових залоз	69
1.4. Сучасні методи малоінвазивних хірургічних втручань на надниркових залозах	77
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ, КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ І МЕТОДІВ ЇХ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ.....	101
2.1. Клінічна характеристика та розподіл обстежених на групи ...	101
2.2. Методи дослідження	111
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ПОКАЗАННЯ ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ІЗ ГІПЕРКОРТИЗОЛЕМІЄЮ	116
3.1. Діагностика та лікування кортикостером із клінічним та субклінічним синдромом Кушинга	116
3.2. АКТГ-незалежні макро- та мікронодулярні гіперплазії надниркових залоз та їх хірургічне лікування	128
3.3. Місце адреналектомії в лікуванні гіпофізарного та ектопічного синдрому Кушинга	144
РОЗДІЛ 4. ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ТА МІСЦЕ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ АДРЕНАЛЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМ	151

РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИКА, ПІДГОТОВКА ДО ОПЕРАЦІЇ, ХІРУРГІЧНА ТЕХНІКА ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ МОНІТОРИНГ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФЕОХРОМОЦИТОМАМИ	162
5.1. Клінічна оцінка діагностики та лікування феохромоцитом у сучасних умовах медицини в Україні	166
5.2. Феохромоцитома у вагітних: досвід діагностики, лікування, спостереження	171
РОЗДІЛ 6. ПУХЛИННІ ТА ПСЕВДОПУХЛИННІ ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНІ УТВОРЕННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ І ТАКТИКА ЇХ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ	179
6.1. Гематоми надниркових залоз: диференційний діагноз та хірургічна тактика	184
6.2. Метастази інших пухлин в надниркові залози: хірургічна тактика	191
РОЗДІЛ 7. ВДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ МАЛОІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ	203
7.1. Оптимізація процедури лапароскопічної правобічної та лівобічної адреналектомії	203
7.2. Методика фіксації селезінки після її мобілізації за лівобічних лапароскопічних втручань на наднирковій залозі	211
7.3. Застосування лапароскопічної адреналектомії у дітей та підлітків	224
7.4. Анестезіологічний менеджмент феохромоцитом в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру	230
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	246
ВИСНОВКИ	277
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	280
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	288
ДОДАТОК 1. Список опублікованих праць	324
ДОДАТОК 2. Впровадження	334

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
- АКР – адренокортикальний рак
- АКТГ – адренокортикотропний гормон
- АРП – активність реніну плазми
- АРС – альдостерон-ренінове співвідношення
- АТ – артеріальний тиск
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІН – інциденталом надниркових залоз
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- МЛА – мануально-асистована лапароскопічна адреналектомія
- МПК – метильовані похідні катехоламінів
- МРТ – магнітно-резонансна терапія
- НЗ – надниркові залози
- ПГА – первинний гіперальдостеронізм
- ПЕТ – позитронно-емісійна томографія
- СВКНВ – селективний відбір крові з надниркових вен
- СК – синдром Кушинга
- СКТ – спіральна комп'ютерна томографія
- ТАБ – тонкогolkова аспіраційна біопсія
- УЗД – ультразвукове дослідження
- ЦД – цукровий діабет
- ЩЗ – щитоподібна залоза
- АІМАН – адренокортикотропін-незалежна макронодулярна гіперплазія надниркових залоз
- PPNAD – первинна пігментована нодулярна хвороба надниркових залоз

ВСТУП

Актуальність теми. Донедавна вважали, що пухлини надниркових залоз належать до рідкісної патології, оскільки на їх частку припадає 0,6 % від усіх пухлин (J.M. Lee та співавт., 2017). Нині завдяки широкому впровадженню в клінічну практику таких неінвазивних та інформативних методів діагностики, як позитрон-емісійна томографія, мультиспіральна комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія, зросла кількість виявлених новоутворень у надниркових залозах (до 5–10 %, зі збільшенням серед осіб похилого віку) (С.М. Черенько, 2016; M. Fassnacht та співавт., 2016). Більшість таких утворень мають пухлинний характер, походять з кіркового або мозкового шару надниркових залоз (J. Wagner та співавт., 2012).

Близько 10 % випадків артеріальної гіпертензії спричинені ендокринною патологією, зокрема пухлинами кори надниркових залоз (кортикостерома, альдостерома) та феохромоцитомою, яка клінічно проявляється синдромом артеріальної гіпертензії у поєднанні з різними метаболічними розладами (А.Є. Коваленко, 2015).

У разі виявлення пухлини виникає питання щодо характеру новоутворення та ступеня його функціональної активності, а саме: доброякісна пухлина чи злоякісна, первинна або метастатична, гормонально-неактивна або така, яка продукує певну кількість біологічно активних речовин тощо (J.P. Das et al., 2011). Анатомо-топографічні особливості розташування, невеликий розмір надниркових залоз, різноманітність клінічних виявів, які часто симулюють захворювання інших органів і систем, ускладнюють диференційну діагностику новоутворень надниркових залоз (I. Kovalskaya et al., 2017).

Основними питаннями при дослідженні пухлин надниркових залоз є такі: рання діагностика, ступінь гормональної активності, походження, первинність, здатність до малігнізації, збільшення розмірів і гормональної активності тощо (E. Fischer та співавт., 2013; A.U. Usenko та співавт., 2016).

Більшість пухлин надниркових залоз унаслідок ендокринних розладів спричиняють незворотні зміни в різних органах (A.V. Skums et al., 2012), зокрема порушення водно-електролітного, ліпідного та вуглеводного обміну тощо. Тому одним із абсолютних показань до хірургічного лікування незалежно від розмірів пухлини є виявлення гормональної активності (M. Musella та співавт., 2013). Частина пухлин надниркових залоз не мають видимої гормональної активності, їх виявляють випадково при дослідженнях, не пов'язаних з діагностикою пухлин надниркових залоз. Ця група велика за нозологічним складом та об'єднує як доброякісні, так і злоякісні пухлини. Навіть на сучасному рівні розвитку медичної науки лабораторно-інструментальні методи дослідження не завжди дають змогу верифікувати гормональнонеактивні пухлини, а діагноз може бути установлений лише при ретельному морфологічному дослідженні, що визначає прогноз захворювання і подальшу клінічну тактику (O.C. Ларін та ін., 2015).

При морфологічній діагностиці пухлин надниркових залоз часто виникають труднощі з ідентифікацією пухлини і визначенням маркерів її біологічної поведінки. У таких випадках необхідно застосовувати додаткові методи, зокрема гістохімічні, імуногістохімічні, електронно-мікроскопічні та молекулярно-генетичні (S. Kannan et al., 2013). У деяких випадках навіть використання найсучасніших методів морфологічної діагностики не дає змоги спрогнозувати погіршення морфо-функціонального стану пухлини. Морфологічні критерії злоякісності є предметом дискусії (G. Kaltsas et al., 2012).

З огляду на те, що у майже 40 % випадків первинного альдостеронізму виявляють доброякісні пухлини кори надниркових залоз невеликого розміру, які можна успішно та радикально лікувати хірургічним шляхом, перспективною є розробка малоінвазивних методів хірургічного лікування, насамперед лапароскопічних та ендоскопічних позаочеревинних адреналектомій.

Запорукою ефективності будь-якого оперативного втручання є вибір оптимального хірургічного доступу. Існує багато операційних доступів до надниркових залоз (L. Nieman et al., 2008). Основною проблемою при захворюваннях надниркових залоз, особливо при невеликих і гормональнонеактивних пухлинах, є невідповідність травматичності доступу та власне хірургічної маніпуляції на надниркових залозах, що зумовлює необхідність пошуку нових оперативних підходів.

Нечисленні дані щодо ефективності впровадження відео-ендоскопічної техніки не дають змогу надати практичні рекомендації щодо їх диференційованого застосування при різних виявах хвороби. Це зумовлює необхідність подальшого вивчення, вдосконалення та розробки нових методик малоінвазивних відео-ендоскопічних операцій на надниркових залозах (адреналектомії та/або резекції), що дасть змогу поліпшити результати хірургічного лікування пацієнтів.

Наведене вище обґрунтовує актуальність і важливість вирішення наукової проблеми – розробки диференційованого підходу до лікування пацієнтів з патологією надниркових залоз із застосуванням відеотехніки з позиції доказової медицини та комплексної системи надання хірургічної допомоги таким пацієнтам.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано у відділі ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України відповідно до тематичного плану та у межах галузевої програми МОЗ України. Дослідження є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи «Розробка алгоритму діагностики первинного альдостеронізму та ендоскопічних технологій хірургічного лікування пухлин коркового шару надниркових залоз» (номер державної реєстрації № 0108U003163) та «Розробка нових та вдосконалення існуючих технологій в діагностично-лікувальному забезпеченні хірургії ендокринних залоз (щитоподібної, прищитоподібних та надниркових) на

основі власних клінічних досліджень» (номер державної реєстрації № 0113U006384).

Мета та завдання дослідження. Мета дисертаційного дослідження – підвищити ефективність комплексного лікування пацієнтів із хірургічними захворюваннями надниркових залоз шляхом опрацювання, вдосконалення та впровадження диференційованого підходу до вибору розроблених методик малоінвазивних відео-ендоскопічних оперативних втручань.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клінічну ефективність, переваги та недоліки традиційних відкритих і сучасних відео-ендоскопічних хірургічних втручань при патології надниркових залоз.

2. Удосконалити спосіб лапароскопічної адреналектомії шляхом вибору точок розташування ендоскопічних портів.

3. Удосконалити методику лівобічної адреналектомії шляхом впровадження методу лієнопексії.

4. Визначити особливості клінічної картини, діагностики і тактики хірургічного лікування пацієнтів з феохромоцитомою, а також перебігу та ведення періопераційного періоду.

5. Розробити діагностично-лікувальну тактику та критерії вибору методу лікування хворих на первинний гіперальдостеронізм залежно від виду ураження надниркових залоз (одно- і двобічні).

6. Визначити діагностичні критерії та особливості перебігу надниркової недостатності у пацієнтів із наднирковим синдромом Кушинга в ранній післяопераційний період і можливості запобігти її виявам.

7. Вивчити особливості перебігу двобічних гіперпластичних уражень надниркових залоз та вдосконалити хірургічну лікувальну тактику в цих хворих.

8. Оцінити ризик виявлення метастатичних карцином надниркових залоз на основі аналізу суцільного масиву виконаних адреналектомій та визначити доцільність їх хірургічного лікування.

9. Розробити спосіб відео-ендоскопічного хірургічного лікування хворих із кістами надниркових залоз із застосуванням лапароскопічної резекції надниркових залоз з кістою та збереженням візуально-здорової частини залози для зниження ризику розвитку надниркової недостатності.

10. Визначити основні діагностичні критерії та особливості лікувальної тактики при гематомах надниркових залоз.

11. Розробити діагностично-лікувальний алгоритм комплексного хірургічного лікування хворих із патологією надниркових залоз із використанням відео-ендоскопічних втручань та оцінити його клінічну ефективність.

Об'єкт дослідження – захворювання надниркових залоз у хворих, які потребують хірургічного лікування.

Предмет дослідження – хірургічне лікування пацієнтів, котрі підлягають одно- або двобічній (тотальній) адреналектомії.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, гормональні, додаткові (ультразвукове дослідження, спіральна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія), морфологічні (гістологія, імуногістохімія), статистичні та анкетування.

Наукова новизна одержаних результатів. Створено новий напрям у хірургічному лікуванні пацієнтів із захворюваннями надниркових залоз в Україні.

У дисертаційному дослідженні застосовано новий підхід до вирішення актуальної наукової проблеми – поліпшення результатів хірургічного лікування пацієнтів із захворюваннями надниркових залоз шляхом розробки, вдосконалення та впровадження методик малоінвазивних відео-ендоскопічних втручань.

Доведено, що віддалені результати та якість життя після оперативних втручань на надниркових залозах залежать від морфологічної структури пухлини, віку пацієнта і наявності супутніх захворювань.

Уточнено показання до хірургічного лікування і динамічного спостереження за хворими з пухлинами надниркових залоз. На підставі результатів клініко-морфологічних досліджень виділено групи ризику серед хворих з гормонально неактивними новоутвореннями надниркових залоз, що дало змогу визначити тактику їх лікування.

На підставі кореляційного аналізу запропоновано прогностичні критерії для доопераційної диференційної діагностики пухлин надниркових залоз з урахуванням клінічної картини та результатів комп'ютерної томографії. Встановлено предиктори злоякісних утворень надниркових залоз: розмір, висока щільність, неоднорідність структури, нерівність контурів, наявність вогнищ некрозу і збільшених лімфовузлів. Поєднання цих ознак значно підвищує достовірність діагнозу.

Уперше з урахуванням клінічних, інструментальних, морфологічних та імуногістохімічних даних визначено найінформативніші диференційно-діагностичні і прогностичні критерії пухлин надниркових залоз. Розроблено та впроваджено діагностичний алгоритм пошуку гіперфункції надниркових залоз та її причин.

На великому масиві клінічного матеріалу вперше здійснено порівняльну оцінку ефективності відкритих та відео-ендоскопічних (лапароскопічних, ретроперитонеальних) адреналектомій, а також комплекс заходів, які зменшують ризик хірургічних і гормональних ускладнень при виконанні відео-ендоскопічних втручань на надниркових залозах. Обґрунтовано обсяг оперативного втручання на надниркових залозах залежно від ступеня їх ураження та характеру патологічного процесу.

Анатомічно обґрунтовано та розроблено нові малоінвазивні доступи і технологію хірургічних втручань на надниркових залозах, а також інструменти для їх виконання. Запропоновано спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при правобічній і лівобічній лапароскопічній адреналектомії (патенти України на корисну модель № 102425 і 102426). Розроблено показання і протипоказання для

використання «малих» доступів у хірургії надниркових залоз, доведено ефективність, безпечність, мінімальну інвазивність та економічну доцільність операцій на надниркових залозах з таких доступів. Уперше опрацьовано методологічні підходи до вирішення проблеми хірургічного лікування хворих з пухлинами надниркових залоз на основі вибору раціональних анатомо-топографічно обґрунтованих хірургічних доступів з урахуванням зон регіонального метастазування, розмірів пухлини, конституційного типу статури. Проаналізовано безпосередній і віддалений результат лікування.

Розроблено спосіб хірургічного лікування кісти надниркової залози шляхом її лапароскопічної резекції із застосуванням ультразвукових ножиць (патент України на корисну модель № 81542).

Уперше запропоновано і апробовано модель індивідуальної комплексної терапії пацієнтів з пухлинами надниркових залоз на основі розробленого діагностично-лікувального алгоритму хірургічної тактики з диференційованим підходом до обстеження та вибору методу оперативного втручання, що дало змогу знизити частоту післяопераційних ускладнень до 0,5 %, а післяопераційну летальність – до 0,2 %.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та впроваджено нові підходи до виконання малоінвазивних втручань при хірургічному лікуванні захворювань надниркових залоз, що дало змогу зменшити економічні витрати завдяки поліпшенню якості життя пацієнтів, зменшенню термінів реабілітації та відновлення в післяопераційний період, частоти ускладнень та інвалідизації.

Розробка і використання комплексу діагностичних та лікувальних заходів у пацієнтів із захворюваннями надниркових залоз дало змогу індивідуалізувати хірургічну тактику, що сприяло поліпшенню результатів хірургічного лікування: зменшенню об'єму крововтрати більш ніж у 5 разів (у середньому – з 290 до 55 мл), частоти ранніх (з 12,0 до 1,3 %) та пізніх (з 23,0 до 0,5 %) ускладнень, періопераційної смертності (з 3,0 до 0,2 %).

Запропонована та впроваджена методика адаптації точок введення ендоскопічних портів для виконання лапароскопічної адреналектомії з урахуванням анатомо-конституційних і топографічних особливостей дає змогу забезпечити оптимальну візуалізацію, спрощує мобілізацію надниркових залоз та їх новоутворень, поліпшує ергономічність рухів хірурга, що зменшує тривалість хірургічного втручання і перебування хворих у стаціонарі, а також сприяє швидшій медичній, соціальній та трудовій реабілітації пацієнтів.

Розроблені діагностичний і лікувальний алгоритми та методи оперативних втручань у хворих з патологією надниркових залоз впроваджено в хірургічну практику лікувальних закладів України (перше хірургічне відділення лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги (м. Запоріжжя), хірургічні відділення № 2 і 3 Львівської обласної клінічної лікарні, Запорізька обласна клінічна лікарня, Криворізька міська клінічна лікарня № 2) шляхом проведення семінарів і науково-практичних конференцій.

Отримані клінічні дані щодо використання модифікованого методу точок встановлення портів підтверджено актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури за темою дисертації, визначено напрями досліджень і розроблено методологію їх проведення, програму та дизайн дослідження. Дисертант сформулював мету і завдання роботи, здійснив підбір хворих, рандомізацію їх у групи, опанував необхідні методи клінічного, інструментального та лабораторного досліджень. Автор взяв безпосередню участь у виконанні всіх діагностичних процедур і хірургічних втручань. Особисто провів аналітичну роботу, обробку архівного матеріалу, результатів дослідження та лікування. Всі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації написані автором самостійно.

Дисертантом особисто створена та ведеться електронна база пацієнтів, яким виконано оперативне втручання з приводу патології надниркових залоз.

У публікаціях, написаних у співавторстві, основна частина роботи виконана здобувачем (сформульована ідея роботи, отримано фактичний матеріал, проведено обробку результатів і підготовку до друку). Співавтори публікацій та винаходу (завідувач відділу, наукові співробітники Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, співробітники кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України) надали консультативну, методологічну та аналітичну допомогу, взяли спільну участь у патентних дослідженнях та аналізі літератури, оформленні документів (загалом майже 50 % обсягу роботи).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлено та обговорено на шостій Українській школі-семінарі «Мініінвазивні технології в сучасній хірургії» (м. Славське, 2005 р.), Республіканській ендокринологічній конференції з міжнародною участю «Третій Український ендокринологічний тиждень» (м. Київ, 2009 р.), XXII з'їзді хірургів України (м. Вінниця, 2010 р.), науково-практичній конференції «Актуальні проблеми клінічної ендокринології та ендокринної хірургії» (м. Київ, 2011 р.), IV семінарі Європейської спілки ендокринних хірургів з питань злоякісних пухлин надниркових залоз (ESES, Франція, Ліон, 2011 р.), II українсько-російському симпозиумі «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (м. Харків, 2011 р.), V конгресі Європейської спілки ендокринних хірургів (ESES, Швеція, Гетеборг, 2012 р.), науково-практичній конференції «Актуальні проблеми клінічної ендокринології та ендокринної хірургії» (м. Київ, 2012 р.), науково-практичній конференції «Обговорення та аналіз впровадження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з ендокринною патологією» (м. Київ, 2013 р.), III українсько-російському симпозиумі «Современные

аспекты хирургической эндокринологии» (м. Запоріжжя, 2013 р.), XVII конгресі Європейської спілки хірургів (ESS, Мальта, 2013 р.), VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 2014 р.), ювілейній (до 20-ї річниці заснування Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України) науково-практичній конференції «Актуальні проблеми клінічної ендокринології та ендокринної хірургії» (м. Київ, 2014 р.), науково-практичній конференції «Актуальні питання онкоендокринології» (м. Вінниця, 2014 р.), 34-му конгресі Британського товариства ендокринних та тиреоїдних хірургів (BAETS, Велика Британія, Ліверпуль, 2014 р.), VI конгресі Європейської спілки ендокринних хірургів (ESES, Велика Британія, Кардіфф, 2014 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Помилки та небезпеки в лапароскопічній хірургії» (м. Одеса, 2015 р.), XXIII з'їзді хірургів України (м. Київ, 2015 р.), науково-практичній конференції «Подходы к диагностике и лечению эндокринных заболеваний в свете новейших международных рекомендаций и уроков 30-летнего периода после Чернобыльской катастрофы» (м. Київ, 2016 р.), VII Національному конгресі Асоціації анестезіологів України (м. Дніпро, 2016 р.), науково-практичній конференції «Сучасна дитяча ендокринологія» (м. Чернівці, 2017 р.), VII конгресі Європейської спілки ендокринних хірургів (ESES, Велика Британія, Оксфорд, 2017 р.), науково-практичній конференції «Сучасна дитяча ендокринологія» (м. Київ, 2017 р.), науково-практичній конференції «Сучасні аспекти клінічної ендокринології: в допомогу сімейному лікарю та ендокринологу» (м. Київ, 2017 р.), VIII конгресі Європейської спілки ендокринних хірургів (ESES, Нідерланди, Амстердам, 2018 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 44 наукові праці, із яких 19 статей у наукових фахових виданнях України, 2 статті у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 3 статті в наукових виданнях інших держав, включених до

міжнародних наукометричних баз даних, стаття в іншому виданні, 2 статті в інших виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 9 тез наукових доповідей, 3 науково-методичні рекомендації, 5 патентів України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН УЯВЛЕНЬ ЩОДО ПОШИРЕНOSTІ, ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПУХЛИННИХ І ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Інциденталомии надниркових залоз

Сьогодні ендокринологи та хірурги всього світу знаходяться перед загрозою нової епідемії «ендокринного СНІДу» (англ. A-I-D-S – Adrenal Incidentaloma Discovered Serendipitously) [17]. Якщо до середини 70-х років минулого століття у літературі було описано всього близько 180 спостережень клінічно «німих» адренокортикальних пухлин, діагностованих прижиттєво, то з початку 80-х років ХХ ст. широке використання у медичній практиці візуалізуючих методів досліджень, зокрема УЗД, КТ і МРТ, призвело до виявлення значної кількості так званих «захворювань передових технологій», зокрема уражень НЗ, які називають «інциденталомами» або «адреналомами» [18, 19]. У сучасній медичній літературі прийнято кілька назв, що позначають ці ураження: клінічно «німі» ураження НЗ, інциденталомии НЗ, adrenal masses, випадково виявлені ураження НЗ тощо [20, 21].

Вперше термін «інциденталома» НЗ, що означає у буквальному перекладі «пухлина НЗ, виявлена випадково» (від лат. «incidens» або англ. «incident» – випадок, випадковість, побічна обставина), застосували Н. S. Glazer та співавтори у 1982 р. Інциденталома розглядається не як діагностом, а лише як збиральне поняття, що містить випадково виявлені новоутворення, які походять з усіх зон коркового і мозкового шарів НЗ, але також із елементів мезенхіми і нейроектодерми, метастатичні пухлини, надниркові псевдонаднирникові ураження [22, 23].

За даними більшості авторів, до інциденталом належать доброякісні гормонально-неактивні пухлини (76,5–94 %), аденоми з преклінічною гормональною активністю (7–12 %), «німі» феохромоцитоми (3,7-11%), адренокортикальний рак (2,4–4,7 %), а також інші пухлиноподібні утворення, такі як мієлоліпоми, кісти, метастази та ін. [19–22]. У віці до 30 років інциденталоми НЗ трапляються приблизно у 0,2 % обстежених, в той час як у пацієнтів старше 70 років частота збільшується до 7,0 % [23, 24]. Поширеність випадково виявленого двобічного ураження НЗ оцінюється від 13 до 25 %, в середньому близько 15 %. Найбільш ймовірні діагнози при двобічних інциденталомах: метастатична хвороба, природжена дисфункція кори НЗ, двобічні коркові аденоми [22].

Більшість авторів вважають, що інциденталоми НЗ є гетерогенною групою захворювань, як правило, виявлених випадково при УЗД, КТ або МРТ за відсутності клінічних або клініко-лабораторних ознак порушення функції НЗ, тобто немає очевидних ознак хвороби Кушинга, альдостеронізму, гіперсекреції катехоламінів, вірилізації або фемінізації. У літературі описано понад 44 нозології, ідентифікованих при подальшому обстеженні пацієнтів з інциденталомами НЗ [17–19].

Класифікація пухлин НЗ, запропонована в 1980 році ВООЗ, заснована на гістогенетиченому принципі [21]:

1. Епітеліальні пухлини кори НЗ: аденома, карцинома.
2. Мезенхімальні пухлини: мієлоліпома, ліпома, фіброма, ангіома.
3. Пухлини мозкового шару речовини НЗ: феохромоцитома, нейробластома, гангліома – симпатогоніома.

Дуже рідко в НЗ трапляються гемангіоми, ангіосаркоми, лімфангіоми, лейоміоми, лейоміосаркоми, лімфоми, пухлини строми гонадального тяжа, первинні меланоми. Вони не відрізняються за структурою від відповідних пухлин типової локалізації.

В наш час найчастіше використовують класифікацію інциденталом НЗ за L.A. Guerrero [22]:

1. Утворення, що походять з кори НЗ: аденома, вузликова гіперплазія, карцинома.
2. Утворення, що походять з мозкової речовини НЗ: феохромоцитома, гангліонейрома, гангліонейробластома.
3. Інші ураження НЗ: мієлоліпома, нейрофіброма, гамартома, тератома, ксантоматоз, амілоїдоз, кіста, гематома, гранульома, ліпома, шванома, лейоміома, лейоміосаркома, ангіосаркома, гемангіома.
4. Метастази: раку молочної залози, легень, меланобластоми та ін.
5. Псевдонадирникові ураження (що походять з нирок, підшлункової залози, селезінки, судин тощо).

За частотою виявлення найбільшу увагу клініцистів викликають гормонально-неактивні утворення, кортизол- і альдостерон-продукуючі аденоми, феохромоцитоми, адренокортикальний рак (АКР) і метастази в надиркову залозу раку іншої локалізації (метастатична карцинома).

Злоякісні пухлини НЗ можуть бути як первинними (АКР і феохромобластома), так і вторинними (метастази пухлин іншої локалізації). Частота злоякісних пухлин НЗ складає 0,02 % всіх злоякісних новоутворень людини [23], але вони є причиною 0,2 % смертей внаслідок онкологічних захворювань [24]. Серед хірургічної патології НЗ частка злоякісних пухлин становить 10–12 % [25]. У 40 % випадків виявляють віддалені метастази вже при первинній діагностиці пухлини [26]. П'ятирічне виживання спостерігають лише у 35 % оперованих пацієнтів [27].

За результатами оглядів L. Barzon та співавторів, G. Mansmann і співавторів, W. F. Young, поширеність АКР при істинній надирковій інциденталомі складає 4,4–4,7 % [28–30]. При цьому у пацієнтів з пухлинами діаметром 4 см і менше АКР виявляється в 2 % випадків; з пухлинами діаметром від 4,1 до 6 см – у 6 %; понад 6 см – у 25 % [28]. В огляді [8], де виділені сучасні критерії АКР і метастазів, поширеність АКР і метастазів раку іншої локалізації була оцінена в 2,5 рази нижче – 1,9 і 0,7 % (проти 2,1–2,5 %), відповідно.

За даними більшості авторів, жінки хворіють на АКР частіше, але в деяких роботах серед хворих відзначається переважання чоловіків [31–33]. АКР трапляється у будь-якому віці, при цьому відзначаються два вікових піки захворюваності: у дітей до 15 років (за деякими даними молодше п'яти років) і у дорослих – 40–60 років [34, 35].

НЗ – четвертий орган за частотою ураження метастазами. Метастатична карцинома виявляється у половини пацієнтів з ІН, в анамнезі у яких є рак іншої локалізації [36, 37]. Причинами метастазування вважають специфіку кровопостачання органа, оскільки приплив крові в НЗ відбувається безпосередньо з аорти, ниркових і нижніх діафрагмальних артерій. Нерідко двобічні (41 % випадків) метастази виявляються у хворих на рак легень, молочної залози, нирок, шлунку, товстої кишки, підшлункової залози; у хворих семіномою і меланомою. Метастази можуть бути солітарними і множинними. При руйнуванні метастазами більше 90% адреналової тканини у хворих розвивається надниркова недостатність. На відміну від первинних пухлин НЗ метастази належать до неінкапсульованих утворень. Великі метастази можуть супроводжуватися некротичними змінами [38].

На момент діагностики пухлини не встановлено її характер: доброякісна вона чи злоякісна; первинна або метастатична; неактивна або продукує певну кількість активних гормонів; походить з кіркової або мозкової речовини НЗ [39]. Тому особливості походження інциденталомі НЗ ставлять перед клініцистами питання, з яких основними є наступні: чи є виявлена пухлина гіперфункціонуючою, що змінює гормональний фон організму; з якої речовини НЗ походить (коркової або мозкової); чи є пухлина доброякісною або злоякісною, первинною або вторинною (метастатичною); чи зміниться «поведінка» пухлини з часом (її розміри, гормональна активність тощо) [40, 41].

За даними багатьох авторів [42–44], більшість інциденталом представлена доброякісними гормонально-неактивними аденомами

(76,5–94,0 %). Гормонально-активні аденоми (кортизол-, альдостерон-продукуючі) трапляються приблизно в 7–12 % спостережень, феохромоцитоми – у 3,7–11 %.

За даними С. В. Сергійко поширеність феохромоцитом складає 1,2 випадки, кортикостером – 0,57, альдостером – 0,33 випадків на 1000 тис. населення [45]. Клінічно «німі» гормонально-неактивні новоутворення НЗ трапляються з частотою 2,08 випадків на 1000 тис. осіб. Серед новоутворень НЗ пухлини без клінічних проявів гормональної активності складають 50,4 %. Пухлини з гіперфункцією коркового або мозкового шарів НЗ складають трохи менше половини (49,6 %) і належать до феохромоцитом (28,0 %), кортикостером (14,0 %) і альдостером (8,0 %). Гормонально-неактивні пухлини НЗ є неоднорідною групою захворювань. Більшу частину з них складають адренкортикальні аденоми без клінічних проявів гормональної активності (71,3 %), феохромоцитоми, що мають субклінічний або прихований перебіг (3,3 %), а також утворення неадреналової природи – кісти, псевдокісти, неврогенні пухлини та ін. (19,3 %).

Пухлини мозкового шару НЗ – феохромоцитоми – належать до ендокрино-клітинних пухлин АПУД-системи. Їх гістогенез пов'язаний з нервовими клітинами гребінця нервової трубки, і це визначає розвиток в мозковому шарі НЗ як ендокринних, так і нейрогенних новоутворень, а також пухлин змішаного складу. До 80% пухлин мозкового шару розташовуються в одній з НЗ. За даними літератури, феохромоцитоми приблизно у 10 % спостережень бувають злоякісними (феохромобластоми), у 10 % випадків локалізуються поза НЗ, у 10 % є двобічними або множинними, у 10 % спостережень виявляються у дітей, у 10 % поєднуються із спадковою патологією [46–48].

Феохромоцитоми частіше розвиваються у віці 20–50 років, можуть бути гормонально-активними і гормонально-неактивними. Пухлини без гормональних порушень виявляються випадково або коли вони досягають певних розмірів [49–51]. Позанаднирникові феохромоцитоми частіше

розташовані в симпатичному ланцюжку по ходу черевної аорти, в області нижньої мезентеріальної артерії, в грудній порожнині, в області сечового міхура, голови, шиї. Феохромоцитоми позанаднирникової локалізації частіше трапляються в дитячому віці [52].

Клінічна картина гормонально-активних пухлин обумовлена гіперпродукцією стероїдних гормонів [53]. Нерідко спостерігається картина змішаного гіперкортицизму, коли новоутворення продукує декілька гормонів, різних за своєю біологічною дією [54].

Альдостерома – пухлина, що продукує альдостерон, викликає первинний альдостеронізм (синдром Конна). За даними J. W. Conn та співавторів (1964), одиничні аденоми (альдостероми) трапляються у 70–90 % хворих, множинні – у 10–15 %, гіперплазія кори НЗ – у 9 %. В цілому, пухлинні ураження НЗ, як причина первинного альдостеронізму, спостерігаються у 84 % випадків, причому у 2–6 % хворих вони є злоякісними [55, 56].

Андростерома – гормонально-активна пухлина кори НЗ, що походить в основному з її сітчастої зони, надмірно секретує андрогени і характеризується клінічною картиною, схожою з природженою дисфункцією кори НЗ [57]. Андростероми належать до рідкісної патології (1–3 % всіх пухлин). Майже в 60 % випадків андростерома буває злоякісною, метастазує в печінку, легені, заочеревинні лімфатичні вузли. Андростерома частіше розвивається у жінок, в основному у віці до 35–40 років [58]. Відзначають особливо високу частоту злоякісних пухлин у дітей, причому у дівчат пухлина спостерігається в 5 разів частіше, ніж у хлопців [59].

Кортикостерома (глюкостерома) виділяє глюкокортикоїди і клінічно проявляється синдромом Кушинга (СК). Кортикостерома – пухлина, що виділяє естроген – трапляється дуже рідко. Естрогено-генітальний синдром спостерігається головним чином у молодих чоловіків. Найбільш частою ознакою кортикостероми є гінекомастія. У «чистому» виді пухлини типу альдостером, кортикостером, андростером, кортикостером та подібні їм

трапляються рідко. Частіше виявляються змішані пухлини з переважанням ознак андрогенного або естрогенного синдрому залежно від підвищеного утворення тих або інших стероїдів [60–62].

Особливістю аденом кори НЗ (а також мієлоліпоми) є високий вміст в цитоплазмі клітин ліпідів, на відміну від зрілих пухлин, на чому й ґрунтується диференціальна діагностика [63]. Мієлоліпома – рідкісна пухлина, що складається із зрілої жирової і кровотворної тканини, що спостерігається у 3–0,5 % хворих з новоутвореннями НЗ [64]. Існує кілька гіпотез виникнення мієлоїдної тканини в НЗ: ділення клітин кісткового мозку, що залишилися з ембріонального періоду; емболія клітин кісткового мозку в НЗ; трансформація клітин-попередників під впливом провокуючих чинників (стрес, інфекції, опікова хвороба, ожиріння, ЦД та ін.) [64, 65].

Кісти НЗ складають групу гетерогенних за етіологією і патогенезом новоутворень. Кісти належать до самотійних непухлинних захворювань НЗ, що мають різне походження. Виділяють ендотеліальні (45 %), епітеліальні (9 %), паразитарні (7 %) кісти і псевдокісти (39 %), а за локалізацією – власно наднирникові (що походять безпосередньо із залози) і неорганні кісти. Ендотеліальні кісти діляться на судинні і лімфатичні [65–68]. Ряд авторів розглядають етіологію кіст НЗ як вади їх розвитку або як наслідок вогнищ некрозу і крововиливів [69, 70]. Кісти складають близько 10 % серед випадково виявлених пухлин НЗ [71]. Пік захворюваності реєструється в 40–50 років, співвідношення чоловіків і жінок – 1:3 [72]. Кісти НЗ розміром понад 10 см в діаметрі спостерігаються дуже рідко, кісти менше 10 см у діаметрі виявляються випадково при УЗД або КТ органів черевної порожнини і перебігають, зазвичай, безсимптомно. Істинні кісти діагностуються дещо частіше, ніж несправжні [73].

Істинні епітеліальні кісти вистелені циліндричним епітелієм з коркового шару НЗ або з епітелію мігруючих клітин секреторної частини нирки [74]. Істинні ендотеліальні кісти виникають внаслідок ектазії кровоносних і лімфатичних судин. Істинні кісти найчастіше багатоканальні,

мають невеликі розміри і містять різного кольору рідину [75]. Паразитарні, у більшості випадків, обумовлені інвазією гідатидного ехінокока [76]. Причини утворення псевдокіст остаточно не встановлені. Виникнення псевдокіст пов'язують з крововиливами в доброякісні або злоякісні гормонально-неактивні аденоми [77]. У товщині стінки псевдокісти іноді виявляють пухлинні клітини, включення холестерину [78]. У літературі трапляється термін «пухлинна кіста», що не відноситься ані до істинних, ані до псевдокіст. Морфогенез пухлинних кіст НЗ без гормональної активності може бути обумовлений облітерацією судин або крововиливом з подальшою організацією і відмежуванням цих ділянок фіброзною капсулою [79]. У гормонально-активних пухлинах (особливо феохромоцитомах) можуть спостерігатися кістозні зміни, які, на відміну від пухлинних псевдокіст, не оточені фіброзною капсулою. Псевдокістам можуть передувати пухлини з клітин коркової речовини НЗ [80].

Крововиливи в НЗ з формуванням гематоми належать до рідкісних пухлиноподібних уражень і трапляються до 4% серед інциденталом НЗ [81]. Причинами крововиливів в НЗ є травми, інфекційні процеси, ускладнені сепсисом, антикоагулянтна терапія, хірургічні втручання, вторинні зміни в пухлинній тканині НЗ [82]. Гематоми НЗ деякими авторами розглядаються як псевдокісти (геморагічні кісти). Вони можуть бути виявлені в нормальній і пухлинній тканині НЗ [83].

Таким чином, термін «інциденталома» містить пухлини як коркової, так і мозкової речовини НЗ, доброякісні і злоякісні пухлинні утворення, гормонально-активні і неактивні пухлини, метастатичні і інфекційні ураження НЗ. Більша частина інциденталом НЗ є гормонально-неактивними аденомами, але при поглибленому обстеженні у певної частини хворих виявляються симптоми, що свідчать про «приховану» гормональну активність. Досі відсутні єдині підходи до обстеження пацієнтів із вперше виявленими утвореннями НЗ, що, з одного боку, може привести до невиправданого оперативного втручання, а з іншого – своєчасно не

діагностована, прихована гормональна активність ІН може сприяти розвитку тяжких ускладнень захворювання і збільшення ризику для життя пацієнтів.

1.2. Диференційна діагностика пухлин надниркових залоз у встановленні показань для хірургічного лікування

Як відомо, широке впровадження в клінічну практику в останні десятиліття високотехнологічних методів діагностики та їх вдосконалення значно підвищили ефективність виявлення захворювань, які раніше діагностували на пізніх стадіях або випадково виявляли на аутопсії [84–87]. Діагностична стратегія при інциденталомас НЗ визначається двома основними завданнями: довести або виключити можливу гормональну активність пухлини та визначити її злоякісний потенціал [88].

Водночас, дві обставини значно утруднюють діагностику та вибір оптимального способу лікування. По-перше, складність гістогенезу НЗ: вони розвиваються з мезодермальної і нервової закладки і, відповідно, складаються з епітеліальної, ендокринної і нервової тканини, що обумовлює розвиток гістогенетично різних пухлин, в тому числі й складного (змішаного) клітинного складу, що мають різний клінічний перебіг, морфологічну будову, прогноз і потребують різних лікувальних заходів [89, 90]. По-друге, загальноприйняті морфологічні критерії ступеня зрілості пухлини (атипія клітин та їх ядер, поліморфізм гістологічної будови, мітотична активність, проростання у капсулу або судини тощо) на завжди вказують на злоякісний характер новоутворення НЗ [91, 92]. У кожному випадку виявленого утворення НЗ необхідно розглядати можливість його гормональної активності, злоякісного процесу і необхідність хірургічного лікування. Хоча рак НЗ трапляється досить рідко (у 4–5 % пацієнтів з інциденталомас), його перебіг дуже агресивний, а прогноз – несприятливий, що потребує пошуку ранніх маркерів діагностики злоякісних новоутворень НЗ [93, 94].

Дані клінічних і гормональних досліджень не дозволяють точно диференціювати злоякісні, доброякісні та гіперпластичні захворювання

наднирників. Етап топічної діагностики – один з найважливіших в діагностиці новоутворень НЗ, оскільки крім виявлення пухлини з певною часткою вірогідності дозволяє встановити її природу, оцінити операбельність і можливий об'єм операції. Топічно НЗ розташовані у безпосередній близькості від багатьох органів і структур: верхнього кінця нирки, хвоста підшлункової залози, селезінки зліва; нижньої поверхні печінки, головки підшлункової залози, нирки справа. Таке розташування утруднює точну діагностику їх ураження [95, 96].

Таким чином, для встановлення клінічного діагнозу пацієнтам з інциденталомами НЗ необхідне проведення детального комплексного обстеження, що містить топічну діагностику з визначенням розмірів, контурів, меж, внутрішньої структури і характеру пухлини, аналіз гормонального профілю, а також дослідження, спрямовані на виключення метастатичної природи утворення (дослідження легень, шлунка, товстої кишки, молочних залоз тощо) [97]. В наш час різні алгоритми обстеження добре відпрацьовані та з успіхом застосовуються в провідних клініках світу, однак, як і раніше, відсутні загальноприйнятий протокол та єдина думка щодо показань до хірургічного лікування пухлин НЗ.

Бондаренко В. О. та співавтори повідомляють про обстеження і хірургічне лікування 463 хворих з різними пухлинами НЗ [98]. У 249 з них виявлені гормонально-активні, у 214 – гормонально-неактивні пухлини. Основу алгоритму діагностики складало поєднання КТ або МРТ і розгорнутого дослідження гормонів НЗ. У складних диференціально-діагностичних ситуаціях використовували СКТ, ангіографію, роздільний забір крові з нижньої порожнистої вени для визначення рівня гормонів, аспіраційну біопсію тонкою голкою під контролем УЗД або КТ [99].

Оцінку гормональної активності утворення насамперед проводять з метою виключення феохромоцитом [100]. Будь-яке оперативне втручання під загальною анестезією, інвазивне дослідження при недіагностованій раніше феохромоцитомі можуть призвести до смерті пацієнта. Так, за даними

літератури [101], інтраопераційна летальність у групі пацієнтів з феохромоцитомою, що не підозрювалася раніше, становить 80 %.

Феохромоцитоми представляють значні труднощі при диференційній діагностиці і, головним чином, при визначенні ступеня їх злоякісності. Розмір пухлини, клітинний і ядерний поліморфізм феохромоцитом, навіть різко виражена дисконкомплексція клітинних структур, проростання в капсулу та інвазія в судини не завжди відповідають клінічно злоякісному перебігу. Ознакою малігнізації феохромоцитом вважають наявність метастазів [102].

У дослідженні Н. Т. Райхліна та співавторів [103], гістологічно і електронно-мікроскопічно досліджено 12 доброякісних феохромоцитом і 9 злоякісних феохромобластом НЗ. Дослідження показало, що надійних гістологічних відмінностей між доброякісними і злоякісними пухлинами з клітин мозкового шару НЗ немає. Співвідношення в пухлині ультраструктурно-диференційованих і недиференційованих клітин може вказувати на ступінь їх зрілості; чим більше в пухлині ультраструктурно-диференційованих і менше диференційованих клітин, тим вище злоякісний потенціал цього новоутворення [103].

Феохромоцитомою продукує велику кількість біологічно-активних речовин: адреналін, норадреналін, дофамін. Перші два гормони секретують феохромоцитоми наднирникової локалізації, феохромоцитоми позанаднирникової локалізації – тільки норадреналін. Лабораторні дослідження вважають визначальними у підтвердженні діагнозу феохромоцитом, незважаючи на певні успіхи в інтерпретації радіологічної семіотики [104]. Для діагностики феохромоцитом досліджують рівень катехоламінів або їх метаболітів у плазмі і добовій сечі. Вміст катехоламінів в плазмі крові складає 100–500 нг/л, при феохромоцитомі їх рівень підвищується до 800–1000 нг/л, а під час кризи – у 20–30 разів. У нормі за добу виділяється з сечею до 100 мкг катехоламінів, при цьому адреналіну – 15–17 мкг, норадреналіну – 65–68 мкг. Під час феохромоцитомового кризи екскреція катехоламінів перевищує 200 мкг за добу [105, 106]. Високою

чутливістю, за даними більшості авторів – 65–89 %, відрізняється дослідження катехоламінів та їх метаболітів у сечі, зібраній протягом трьох годин після нападу. Поступається у чутливості визначення добовій екскреції адреналіну, норадреналіну, ванілілмигдальної кислоти в сечі. Чутливість становить 50–86 %. Даний лабораторний метод має значення лише в комплексі діагностичних даних (клінічна картина і дані топічних методів дослідження) [107].

В наш час уявлення про гормональні дослідження при феохромоцитомі, що існували протягом тривалого часу, переглянуті у світлі нового патогенетичного розуміння метаболізму катехоламінів [108]. Останні метаболізуються всередині хромафінних клітин в неактивні метиловані похідні (адреналін – в метанефрин, норадреналін – в норметанефрин, дофамін – в метокситирамін). Внутрішньопухлинний процес метилування катехоламінів відбувається постійно і залежить від внутрішньопухлинного синхронного синтезу ферменту катехоламін-О-метилтрансферази. Метилування активних інгредієнтів пухлинної продукції не має часового зв'язку з викидом катехоламінів в судинне русло [109, 110].

Дослідження, проведені відповідно до цієї концепції, показали, що фракційоване визначення метанефринів (роздільне визначення метанефрину і норметанефрину, за показаннями – метокситираміну) у сечі або плазмі має найбільшу діагностичну чутливість по відношенню до первинної (істинно пухлинної) кількості катехоламінів [111]. Чутливість методу визначення метильованих похідних катехоламінів (МПК) в сечі складає 99%, специфічність – 91%. Плазмові метильовані катехоламіни мають чутливість майже 99 %, а специфічність – 85–89 % [112, 113].

Таким чином, при феохромоцитомі метанефрини у великій кількості синтезуються безпосередньо у пухлині і потім екскретуються в кров. Навіть при невисокому рівні адреналіну і норадреналіну рівень вільних метанефринів в плазмі завжди підвищений, що є головною диференціально-діагностичною ознакою феохромоцитоми [114].

Продовжує дискутуватися питання про переваги визначення рівня фракційованих метанефринів у сечі або плазмі [115, 116]. Метанефрини плазми визначаються, зазвичай, у вільній формі (як і при продукції пухлиною) [117], тоді як сечові фракції представлені кон'югованими сульфатними формами в результаті реакції з шлунково-кишковими ферментами, і, таким чином, рівень екскреції метанефринів сечі визначається після декон'югації [118]. Тому в деяких дослідженнях відзначають діагностичні переваги плазмового визначення метанефринів у порівнянні з сечовою екскрецією [119, 120]. При незначному перевищенні верхньої межі як плазмових, так і сечових фракційованих метанефринів ймовірність феохромоцитом невелика, тоді як чотирикратне перевищення асоціюється з майже 100 % вірогідністю пухлини [121].

У дослідженні Н. С. Кузнєцова та співавторів у 46 оперованих хворих визначений рівень МПК – метанефрину і нормметанефрину [122]. Хворі були поділені на дві групи: перша група (n=24) – пацієнти, у яких при гістологічному дослідженні виявлена хромафінна пухлина, друга група (n=24) – пацієнти, у яких видалені пухлини НЗ коркового походження або заочеревинні пухлини позанадниркового генезу. При гістологічному дослідженні в другій групі хворих були виявлені: альдостероми – 7 спостережень, гормонально-неактивні аденоми кори НЗ – 6, АКР – 5, кортикостерома – 1 спостереження, лімфосаркома НЗ – 1, адреноліпома – 1, рак нирки – 1. У всіх хворих першої групи відзначалося збільшення принаймні одного з показників МПК не менше 110% по відношенню до верхньої межі норми. У 21 з 22 хворих другої групи з пухлинами НЗ і заочеревинного простору нехромафінного походження підвищення рівня добової екскреції МПК виявлено не було. У одного хворого другої групи з гістологічно верифікованою змішано-клітинною аденомою кори НЗ відзначалося підвищення добової екскреції метанефрину на 17 % понад верхню межу референсних значень.

Таким чином, чутливість методу склала 100 %, специфічність – 95,5 %. Нижня межа довірчого діагностичного інтервалу значень добової екскреції МПК для феохромоцитом складає 714 мкг/добу для метанефрину і 1500 мкг/добу – для норметанефрину. Отже, метод визначення вільних МПК в плазмі має високу чутливість і специфічність [123, 124].

При наявності сумнівних даних вважають доцільним проведення сцинтиграфії з [^{131}I або ^{123}I]-метайодбензилгуанідіном, чутливість якої в діагностиці феохромоцитом наднирникової локалізації складає близько 84 %, позанаднирникових – 60 %, специфічність – 97 % [125]. На думку Н. F. Chan та співавторів [126] сцинтиграфія є найбільш специфічним методом при біохімічно сумнівних діагностичних даних.

У роботі [127] представлено результати дослідження пухлин НЗ з кістозними змінами у 25 хворих. Показано, що широкий спектр змін містить в тих або інших поєднаннях доброякісні або злоякісні пухлини з псевдокістами та істинними кістами. Феохромоцитоми з кістозними змінами трапляються частіше, ніж інші кістозні пухлини. Зроблений висновок, що пухлини НЗ з кістозними змінами слід диференціювати з їх кістами, а також з кістами, що асоціюються з пухлинами кори і мозкової речовини.

Представлено результати біохімічного і патоморфологічного вивчення 20 феохромоцитом НГ з кістозними змінами і 20 гормонально активних феохромоцитом без кістозних змін (група порівняння) [128]. Кісти можуть бути поодинокими, множинними, велетенськими. Імуногістохімічні маркери полегшують верифікацію пухлини у випадках великих псевдокіст і є індикаторами злоякісності. Підвищення добової екскреції з сечею катехоламінів та їх метаболітів полегшує діагностування після виявлення пухлини візуалізуючими методами (УЗД, КТ, МРТ). Автори зазначають, що через ще слабо розроблену променеву семіотику пухлин, що виявляються, не завжди можна визначити їх нозологію та розвиток в них кістозних змін [129].

Згідно із сучасними уявленнями, дослідження якісного і кількісного складу кортикостероїдів в крові та сечі дозволяє отримати специфічні зміни

стероїдних профілів і встановити порушення стероїдогенезу НЗ при різних утвореннях кори НЗ на ранніх стадіях [130].

Оцінка функції коркового шару НЗ полягає у дослідженні альдостерон-і кортизолпродукуючої функції. Деякі автори рекомендують досліджувати рівень дегідроепіандростерону сульфату в пацієнтів з ІН, оскільки він є маркером не лише надлишку андрогенів, але й адренокортикальних карцином [131, 132].

До початку гормонального обстеження, з метою виключення ятрогенного гіперкортицизму, потрібно встановити вид призначеної пацієнту медикаментозної терапії. Тяжкість проявів ятрогенного гіперкортицизму залежить від дози, шляхів введення і тривалості призначення препарату, перехресних взаємодій з іншими лікарськими засобами [133].

При детальному поглибленому дослідженні кортизолпродукуючої функції (визначення концентрації кортизолу в периферичній крові і добовій сечі, дексаметазоновий тест, визначення циркадного ритму секреції кортизолу тощо) у 12–24 % пацієнтів можливе виявлення порушень процесів стероїдогенезу [134, 135]. Ці порушення можуть проявлятися незначним підвищенням рівня кортизолу в периферичній крові або сечі, зміною нормальної добової секреції, відсутністю пригнічення кортизолу 1 або 2 мг дексаметазону, причому відхилення від норми можуть захоплювати один або декілька параметрів [136, 137]. Такі зміни секреції кортизолу, що є ознакою автономної його гіперпродукції, об'єднані під загальною назвою «преклінічний синдром Кушинга». Термін підкреслює, що наявні гормональні порушення недостатні для розвитку розгорнутої картини гіперкортицизму [138]. Відомо, що близько 30–50 % пацієнтів з виявленою і доведеною аденомою страждають на АГ, що часто поєднується з ожирінням, ЦД, дисліпідемією і остеопорозом [139]. Більшість дослідників вважає, що наявність «преклінічного синдрому Кушинга» є показанням до оперативного втручання [140, 141]. У віддаленому післяопераційному періоді у цих

пацієнтів відзначається нормалізація АТ, ліпідного спектру крові, компенсація ЦД, нормалізація змінених гормональних показників [142, 143].

Якщо показанням для первинної діагностики ендogenous гіперкортицизму є наявність ІН, то більшість дослідників в якості первинного тесту розглядають дексаметазоновий (1 мг) пригнічуючий нічний тест. У здорових осіб призначення супрафізіологічної дози глюкокортикоїдів проявляється пригніченням адренкортикотропного гормону (АКТГ) і синтезу кортизолу. У разі призначення низьких доз синтетичного глюкокортикоїду дексаметазону при синдромі ендogenous гіперкортицизму будь-якого генезу цього пригнічення не відбувається. Більш високі (1,5 або 2 мг) дози не підвищують точність тесту [144, 145].

В дослідженні Л. І. Великанової та співавторів обстежено 160 пацієнтів з інциденталомами і 29 – з гіперплазією кори НЗ [146]. Використаний метод обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії з кількісним визначенням в крові кортизолу, кортизону, кортикостерону, 11-дезоксикортикостерону і 11-дезоксикортизолу, екскреції вільного кортизолу і вільного кортизону з сечею. Субклінічний синдром Кушинга встановлений у 22,5 % хворих з ІН, дефект 11 β -гідроксилази – у 5,0 % хворих з ІН і у 20,7 % хворих з гіперплазією кори НЗ. Отримані дані дозволяють діагностувати порушення в НЗ на ранніх етапах захворювання.

В клінічних рекомендаціях з діагностики ендogenous гіперкортицизму (2008) для первинної діагностики синдрому Кушинга не рекомендується використання: випадкових точок кортизолу або АКТГ плазми; 17-кетостероїдів сечі; методів топічної діагностики (УЗД, КТ, МРТ); тестів, розроблених для диференціальної діагностики причин гіперкортицизму (велика дексаметазонова проба тощо) [147]. Для підтвердження автономної функції пухлини використовують дослідження АКТГ в плазмі, визначення добової екскреції кортизолу і вечірнього кортизолу в слині [148].

Визначення концентрації альдостерону в добовій сечі, альдостерону плазми, активності реніну плазми і неодноразове визначення рівня калію в

сироватці крові проводять з метою виявлення синдрому ПГА [149]. Поширеність ПГА у хворих з АГ складає до 17 % [150], а при вторинних (симптоматичних) АГ – до 30 % [151]. Незначне (у 1,5–2 рази) підвищення рівня альдостерону у поєднанні з низькою АРП, нормокаліємією (рідко – гіпокаліємією) і помірною, добре контрольованою АГ, деякі автори розцінюють як «преклінічний синдром гіперальдостеронізму» [152–154], хоча критеріїв для такого діагнозу немає. Вважають, йдеться про недіагностований раніше саме синдром гіперальдостеронізму.

На сьогодні альдостерон-ренінове співвідношення (АРС) є найпоширенішим методом скринінгу ПГА. Численні роботи підтверджують діагностичні переваги АРС над методами визначення рівня альдостерону або калію (у обох показників низька чутливість), реніну (низька специфічність), що визначаються окремо [155–157]. Наявність у пацієнта АГ є обов'язковою умовою при формуванні показань до обстеження на ПГА. Навіть при ІН за відсутності АГ визначення АРС не показано [158, 159].

Метою роботи Н. П. Гончарова та співавторів було порівняльне вивчення інформативності визначення концентрації альдостерону, прямого реніну і активності реніну плазми та їх співвідношення при диференціальній діагностиці різних форм АГ і, передусім, виявлення ПАГ [160]. Обстежено 162 хворих. Виділено наступні групи обстежених: 41 пацієнт з ПАГ, 52 – з ІН, 26 – з есенціальною гіпертензією і 43 – з різними ендокринними захворюваннями і нормальним АТ (контрольна група). У всіх хворих визначали концентрацію альдостерону, прямого реніну і АРП.

Обчислювали співвідношення альдостерон/активність реніну (А/АРП) і альдостерон/прямий ренін (А/ПР). Точка розділення при обчисленні А/ПР при порівнянні ПГА та ІН дорівнює 92 пмоль/мОд (чутливість 100 %, специфічність 97,8 %), тоді як аналогічна точка при порівнянні ПАГ і ендокринних патологій без гіпертензії становить 49 пмоль/мОд (чутливість 100 %, специфічність 95 %). Точка розділення при обчисленні А/АРП при порівнянні ПАГ та ІН складає 2160 пмоль/мкг/г (чутливість 89,5 %, специфічність 97,8 %).

специфічність 99 %), тоді як аналогічна точка при порівнянні ПАГ і ендокринних патологій без гіпертензії – 1432 пмоль/мкг/г (чутливість 89,5 %, специфічність 100 %). Результати визначення концентрації прямого реніну не залежать від рівня ендогенного ангіотензиногену, є менш варіабельними і більш відтворювальними, ніж результати визначення АРП. Визначення відношення А/ПР принципово підвищує виявлення ПАГ. Використання прямого реніну замість кінетичного забезпечує високу оперативність ранньої діагностики і скринінг ПАГ. Співвідношення А/ПР, вважають автори, може бути використане для скринінгу ПАГ [160].

Суперечливим залишається питання про вибір тесту, що підтверджує наявність ПГА. З чотирьох існуючих тестів (з пероральним натрієвим навантаженням, фізрозчином, флудрокортизоном, каптоприлом) жоден не позбавлений певних недоліків. Це пов'язано з небезпекою навантажувальних тестів при АГ, складністю виконання тесту з флудрокортизоном і низькою чутливістю тесту з каптоприлом [161–164]. Але проведення тесту, що верифікує наявність ПГА, є обов'язковим: гіпердіагностика альдостером привела, з одного боку, до необґрунтованого застосування вартісних та інвазивних методів диференціальної діагностики ПГА (порівняльний селективний венозний забір крові, ПСВЗК), з іншого – до необґрунтованих оперативних втручань при гормонально-неактивних аденомах НЗ, коли ПСВЗК не проводився через «очевидність» альдостероми [165].

Для діагностики ПГА цінність КТ, МРТ і УЗД мала: у цих методів немає специфічної семіотики відносно диференціального діагнозу між альдостеромою і гормонально-неактивною аденомою кори НЗ. У випадку спирання на дані КТ/МРТ при лабораторно підтвердженому діагнозі ПГА ймовірність прийняття помилкового рішення складає 37,8 % (дані мета-аналізу, 950 пацієнтів) [166].

Для оцінки гормональної активності пухлини, при диференційній діагностиці злоякісних і доброякісних пухлин деякі автори рекомендують застосування сцинтиграфії з [¹³¹I]-6β-йодметилнорхолестеролом (NP-59)

[167]. В основі методу лежить той факт, що у більшості спостережень карциноми мають недосконалий гормоногенез і слабо захоплюють препарат, тому для них характерне зниження, спотворення або повна відсутність поглинання на стороні ураження – так зване «дискордантне» зображення [168, 169]. Подібну картину також реєструють при метастазах, кістах, крововиливах та інших нефункціонуючих утвореннях. За деякими даними, чутливість і специфічність цього методу для злоякісних пухлин досягає 100%, хоча чутливість його значно знижується при розмірах пухлини 2 см і менше [170, 171].

Функціонуючі аденоми демонструють одностороннє поглинання радіофармпрепарату, при цьому може відзначатися супресія контралатеральної НЗ – так зване конкордантне зображення, що спостерігається приблизно у 50% пацієнтів з преклінічним синдромом Кушинга [172].

Диференційна діагностика доброякісних і злоякісних пухлин НЗ пов'язана з певними труднощами, обумовленими анатомо-топографічними особливостями і складністю встановлення морфологічного діагнозу на підставі лише цитологічного дослідження. Тонкоголкува аспіраційна біопсія (ТАБ) для новоутворень НЗ інформативна лише у 83–87,5 % хворих [173, 174]. Вважається, що ТАБ найбільш інформативна при диференціації тканин, що мають надниркове залозисте і позанадниркове походження, тобто первинних і вторинних неоплазій (метастатичних уражень) [175], при цьому цей метод супроводжується 100% позитивним результатом [176, 177]. Що стосується диференціації між аденомами і високодиференційованими карциномами, то найважливішими критеріями для цього слугують частота мітозів та інвазія капсули і судин, що не може бути адекватно оцінено в процесі цитологічного дослідження. При цьому чутливість ТАБ знижується до 54–86 % [178]. Підкреслюється необхідність зважати на такі ускладнення ТАБ, як пневмоторакс, кровотеча, гематоми печінки і нирок, панкреатит, катехоламіновий криз (якщо пунктують заздалегідь не розпізнану

феохромоцитому) тощо, частота яких складає 8–12 % [179]. Загалом, на думку багатьох фахівців [180], ТАБ пухлин НЗ має невелике загальноклінічне значення і показання до її проведення у цієї категорії пацієнтів мають бути суворо обмежені.

Таким чином, анатомо-топографічні особливості розташування, невеликий розмір НЗ, велика різноманітність клінічних проявів, що часто симулюють захворювання інших органів і систем, призводять до утруднення диференційної діагностики новоутворень НЗ. УЗД, СКТ та МРТ дозволяють не лише оцінити контури, межі, внутрішню структуру пухлини, але й використати тканинні характеристики пухлини для диференційної діагностики [181]. УЗД має вирішальне значення в діагностиці кіст НЗ; деякі автори вказують на патогномічність ультразвукової семіотики у відношенні мієлоліпом. При УЗД мієлоліпома має помірну неоднорідну ехоструктуру з ділянками високої ехогенності, округлу форму з чіткими контурами і не має капсули [182].

Белобородовим В. А. і Висоцьким В. Ф. запропонований наступний діагностичний алгоритм обстеження хворих, чутливість якого становить 88,4 % [183]:

I рівень – попереднє обстеження з оцінкою клініко-анамнестичних даних, застосуванням лабораторних досліджень крові та сечі (рівні електролітів і гормонів), УЗД. За отриманими даними виділяють хворих з попередніми висновками щодо новоутворень НЗ для проведення подальшого обстеження.

II рівень – при невстановленій органоналежності і сумнівній гормональній активності використовують додаткові методи дослідження (повторні лабораторні дослідження з оцінкою рівнів кількох основних гормональних параметрів, КТ органів черевної порожнини, позаочеревинного простору) для уточнення локалізації, ознак доброякісності чи злоякісності новоутворень НЗ та їх гормональної активності.

ІІІ рівень – за відсутності визначальних даних про характер патології, органоналежність та інвазивність використовують спеціальні методи: мультиспіральну КТ з непрямую ангіографією органів черевної порожнини і позаочеревинного простору, ендоскопію, фіброезофагогастродуоденоскопію (ФГДС), фіброколоноскопію (ФКС), рентгенографію легень. На підставі отриманих даних здійснюють вибір хірургічної тактики [183].

КТ – найбільш інформативний діагностичний метод для виявлення пухлин НЗ. Чутливість КТ при ІН і АКР досягає 100 %. Головними критеріями при оцінці комп'ютерних томограм є: контур, форма, наявність капсули, структура, щільність, розмір утворень і наявність збільшених лімфовузлів [184]. Метою дослідження Л. П. Котельникової та співавторів було визначення можливості КТ в диференціальній діагностиці ІН (n=75) [185]. Серед гормонально-неактивних пухлин НЗ найбільшу групу склали істинні доброякісні органоспецифічні пухлини, переважно світлоклітинні і змішаноклітинні аденоми кори НЗ (43,21 %), а також феохромоцитом (6,17 %), що себе клінічно не проявили. Злоякісні пухлини діагностували в 17,28 % випадків, непаразитарні кісти – в 18,52 %, інші доброякісні новоутворення (ліпоми, гематоми, мієлоліпоми, вузлова гіперплазія кори НЗ) – в 14,8 % [185].

Кваченюк А. М. та співавтори вивчали можливості застосування КТ для диференціальної діагностики ІН [186]. КТ проведена у 139 хворих з ІН. З них 87 хворих були оперовані: 17 – з приводу злоякісних утворень НЗ і 70 – доброякісних утворень. Результати КТ-досліджень оперованих хворих були зіставлені з післяопераційним патогістологічним діагнозом. За даними авторів, КТ дозволяє припустити потенційну злоякісність ІН в 76,5 % випадків. Розміри ІН понад 10,1 см, нерівні контури, неправильна форма, щільність більше +51HU, інвазія, лімфаденопатія, регіонарні або віддалені метастази є діагностичним критерієм злоякісних пухлин НЗ. Злоякісну природу ІН неможливо визначити за допомогою КТ в 23,5 % випадків. У 10 % хворих з доброякісними утвореннями НЗ відзначаються

псевдопозитивні результати, що дещо обмежує діагностичну цінність методу [186].

Негативною стороною методу є також кратне збільшення променевого навантаження при трифазному контрастуванні. Це особливо актуально у світлі отримання попередніх даних Т. J. Sawood та співавторів про можливу індукцію пухлин в результаті динамічного спостереження за допомогою методів, пов'язаних з променевим навантаженням [187]. Одним з чинників, що знижують значення трифазного контрастування, вважають непереносимість пацієнтом контрастної речовини.

За даними П. С. Ветшева та співавторів [188], при КТ феохромоцитоми представлені утвореннями округлої або овальної форми, що активно накопичують контрастну речовину, з чіткими контурами, м'яко-тканинної щільності, неоднорідної структури за рахунок ділянок некрозу, крововиливів, кальцинатів; тканина НЗ, як правило, не диференціюється. На МРТ для феохромоцитом типовим (але не строго специфічним) є різке посилення інтенсивності сигналу на T_2 -зважених зображеннях в порівнянні з T_1 -зображеннями [189]. Чутливість КТ при наднирникових феохромоцитомах – 94 %, при феохромоцитомах позанаднирникової локалізації – 64 %, специфічність – 98 %; аналогічні показники при МРТ – 97; 88; 100 %, відповідно. Пацієнтам з виявленою феохромоцитомою абсолютно показане оперативне лікування після адекватної підготовки в передопераційному періоді [190].

Бельцевич Д. Г. та співавтори [191] проаналізували дані радіологічних методів дослідження (УЗД, КТ, МРТ) у 177 хворих, а також провели визначення рівня кортизолу на тлі тесту з дексаметазоном, фракційованих метанефринів; за наявності АГ – співвідношення альдостерон/АРП. 22 хворим проведена пункція пухлини. Із 136 пацієнтів з ІН 55,9 % хворих показань до операції не встановлено (на підставі відсутності гормональної активності і низького злоякісного потенціалу пухлини). Динамічне спостереження в середньому склало 24,9 міс. Підкреслюється, що при

формуванні показань до операції потрібне стандартизоване гормональне обстеження і визначення злоякісного потенціалу, основним критерієм якого є нативна КТ – щільність понад 20 од. Н. Диференційний діагноз на підставі УЗД, МРТ і описового КТ – недоцільний. УЗД є високоспецифічним методом при кістах і мієлоліпомах. Показник нативної КТ-щільності необхідно враховувати при трактуванні результатів рівня фракційованих метанефринів. При пухлинах НЗ солідної будови з низькою КТ-щільністю феохромоцитомою малоймовірна. Пункційна біопсія показана лише при підозрі на метастази [192].

Приваловим Ю. А. та співавторами ангіографічні методи використані на завершальному етапі обстеження пацієнтів з ІН [193]. Встановлено, що морфологічним типам пухлинних уражень, що найчастіше трапляються, властива характерна флєбосеміотика. Ангіографічні дослідження дозволили уточнити органоналежність та поширеність великих заочеревинних новоутворень у 27 хворих з 141. У 83 пацієнтів досліджено кортикостероїди в крові, що відтікала від ураженої НЗ, що стало обґрунтуванням вибору диференційованої лікувальної тактики (хірургічне лікування або динамічне спостереження). Адреналектомія з пухлиною проведена 118 хворим.

КТ-семіотика ІН оцінюється з точки зору виявлення щільності жирових і нежирових у неконтрастну фазу (жирові структури мають знижену щільність). Багаті на ліпіди тканини характерні для доброякісних аденом НЗ. Проте, близько третини доброякісних аденом можуть не мати низької «неконтрастної» щільності. При дослідженні КТ-щільності у різні фази виведення контрасту отримані дані, що аденоми кори НЗ швидко знижують показники щільності, в той час як інші утворення НЗ демонструють тенденцію до затримки контрастної речовини. Зниження КТ-щільності через 10 хвилин після введення контрасту більш ніж на 50% від різниці значень щільності в доконтрастну і контрастну фазу, свідчить про доброякісну аденому кори НЗ. Вимірювання цього показника має близьку до абсолютних значень чутливість при диференційному діагнозі аденом від феохромоцитом,

АКР і метастатичної карциноми [194]. Золотим стандартом топічної діагностики захворювань НЗ є КТ.

Підвищеною нативною щільністю КТ (більшість авторів діагностичною точкою вважають 10 од. по Hounsfield і вище), зазвичай, характеризуються: новоутворення з надниркових тканин: АКР (зазвичай > 25 од. Н.); феохромоцитоми (зазвичай > 25 од. Н.); менше 30 % усіх доброякісних аденом (як правило, > 3 см в діаметрі); пухлини з неспецифічних для НЗ тканин: метастази раку іншої локалізації (зазвичай > 25 од. Н.); нейрогенні пухлини – нейробластоми, шваноми, гангліонейроми (зазвичай > 25 од. Н.); лімфоми, або лімфосаркоми (зазвичай > 25 од. Н.) [195]. Зниженою нативною щільністю КТ (більшість авторів діагностичною точкою вважають менше 10 од. за Hounsfield) характеризуються: новоутворення з надниркових тканин: більшість доброякісних аденом (гормонально-неактивні аденоми, альдостероми, кортикостероми); утворення з неспецифічних для НЗ тканин: ліпоми, мієлоліпоми (зазвичай < 20 од. Н.); кісти, гематоми, абсцеси.

За даними П. М. Ромащенко та співавторів встановлено, що КТ з внутрішньовенним введенням контрастної речовини (омніпак) дозволяє діагностувати альдостерому з чутливістю 97,5 %, кортикостерому – 93,1 %, феохромоцитому – 97,8 %, гормонально-неактивні пухлини – 89,2 %, АКР – 96,6 % [196]. Для кожної пухлини виявлена певна щільність, що збільшується після внутрішньовенного контрастування. Для альдостером характерна фонова щільність $(11,5 \pm 3,4)$ од. НУ і її підвищення до $(30,0 \pm 2,8)$ од. НУ, для кортикостероми – $(19,38 \pm 0,16)$ і $(46,0 \pm 0,034)$ од. НУ, для феохромоцитоми – $(38,78 \pm 3,46)$ і $(50,62 \pm 2,50)$ од. НУ, для гормонально-неактивних пухлин – $(16,7 \pm 1,9)$ і $(20,2 \pm 3,2)$ од. НУ, для АКР – $(46,76 \pm 5,05)$ і $(58,36 \pm 3,75)$ од. НУ.

Більшість аденом при непосиленому КТ-скануванні мають щільність від 10 до 20 НУ [166–168]. За даними [197], розміри аденом становили 1,1–7,1 см. При КТ вони виглядали як утворення округлої або овальної форми, мали чіткі рівні контури, однорідну або помірно неоднорідну структуру (при

розмірі > 5 см), з коефіцієнтом поглинання рентгенівських променів 16,7 НУ. При значних розмірах аденом, понад 5 см, відзначали зниження їх однорідності, збільшення щільності, а капсулу навколо пухлини не визначали. Непаразитарні кісти НЗ мали округлу форму з рівним чітким контуром, тонкою стінкою, іноді з ділянками звапніння, однорідним вмістом низької щільності (21,5 НУ), яка не збільшувалася при контрастуванні. Середній розмір кіст – 6,4 см. Ліпоми НЗ представляли собою утворення округлої форми, з чіткими рівними контурами, помірно неоднорідної ехоструктури, з ділянками високої ехогенності негативної щільності завдяки наявності жирових включень. Розмір утворень в середньому складав 6,23 см. Ліпоми практично не деформували НЗ, чітко визначали тканину незміненої НЗ на стороні ураження. При внутрішньовенному посиленні показник щільності ліпом змінювався незначно. Гематоми виглядали як утворення овальної форми з нерівним контуром, неоднорідною внутрішньою структурою, за рахунок наявності згустків крові, з наявністю капсули, розміром в середньому 7,3 см, щільністю 26,5 НУ, яка практично не змінювалася при внутрішньовенному посиленні. «Німі» феохромоцитоми виглядали як утворення гетерогенної структури, округлої або овальної форми, з чіткими контурами, мали виражену капсулу, в частині спостережень виявляли кальцинати. Коефіцієнт поглинання рентгенівських променів склав 42,5 НУ, який збільшувався при контрастуванні. Розмір феохромоцитом в середньому становив 6,2 см. Для злоякісних феохромоцитом характерні великі розміри (> 6 см), виражена неоднорідність структури, нечіткість контурів, проростання верхнього полюса нирки, збільшення регіонарних лімфатичних вузлів. Для більшості злоякісних новоутворень НЗ були характерні великі розміри – в середньому 7,2 см. У 30 % випадків знаходили нерівні контури, іноді з проростанням верхнього полюса нирки, неоднорідної структури з вогнищами підвищеної і зниженої щільності, причому щільність тканини зростала від центру пухлини до периферії [198]. Таким чином,

авторами зроблений висновок, що саме за допомогою КТ можна встановити клінічний діагноз і планувати подальшу тактику ведення пацієнтів [199].

За даними літератури, злоякісні пухлини частіше мають щільність 25–49 HU, але деякі автори вказують, що вони можуть мати й нижчу щільність (до 18 HU) [200, 201]. Дослідники пропонують різні пограничні рівні щільності, нижче якої можна впевнено охарактеризувати пухлину як доброякісну, а вище – як злоякісну [202]. Проте, чим нижчим є цей рівень (наприклад, 0 HU або 10 HU), тим вищою є специфічність для аденом, але тим нижчою є чутливість, тобто певна частина аденом не відповідає цьому критерію. Зворотна залежність спостерігається при виборі як пограничного рівня більш високої щільності (18–20 HU тощо). Так, при щільності 16,5–18 HU чутливість методу для аденом складає 85–100 %, а специфічність – 95–97 %. При щільності 0–2 HU чутливість і специфічність складають відповідно 33–47 і 100 % [203]. Динамічні контрастні дослідження також використовують для диференційної діагностики. За даними літератури, більш раннє і швидке вимивання контрасту характерно для аденом в порівнянні з іншими пухлинами [204]. На відстрочених сканограмах, через 30 хвилин після введення контрасту, щільність всіх аденом складає менше 37 HU, а не аденом – понад 41 HU. Через одну годину контрастовані аденоми мають щільність 11 HU, тоді як метастази – 49 HU. При цьому автори вважають, що щільність 30 HU специфічна для аденом в 100% спостережень, що дає підставу припинити подальші дослідження при щільності пухлини менше 30 HU [155, 176].

При хірургічному лікуванні пухлиноподібних утворень НЗ ключовими чинниками, що визначають можливість виконання адреналектомії з лапароскопічного доступу, є точність визначення розмірів утворення, виключення наявності тромбів у великих венах, а також визначення товщини прошарків жирової тканини між пухлиноподібним утворенням і нижньою порожнистою веною, аортою, печінкою і діафрагмою [104, 105].

В дослідженні [178] було проведено вивчення можливостей тривимірної КТ в оцінці топографо-анатомічних взаємовідносин в зоні хірургічного втручання при пухлиноподібних утвореннях НЗ в 20 випадках. За тривимірними даними оцінювалися розміри, положення і взаємовідношення пухлиноподібного утворення НЗ, а також виявлялися ознаки зміщення або проростання. При правобічних ураженнях за даними трьохмірної реконструкції найчастіше виявлялося прилягання пухлиноподібного утворення до печінки і нижньої порожнистої вени, рідше – до діафрагми і ниркових судин. При лівобічних ураженнях найчастіше виявлявся контакт пухлиноподібних утворень із судинами нирки і селезінкою. В жодному випадку не було виявлено прилягання утворення НЗ до аорти або ознак проростання пухлиноподібних утворень в сусідні органи. Отримані результати було підтверджено інтраопераційними даними. Дані передопераційного планування в трьох випадках стали причиною зміни раніше визначеного доступу у зв'язку з неможливістю безпечного контролю положення ниркових судин.

Найпростіший тривимірний вигляд мають кісти НЗ, які виглядають як рідинні утворення, що не містять яких-небудь додаткових компонентів в просвіті. Стінка таких кіст на усьому протязі тонка з рівномірною товщиною навіть за наявності двох-трьох камер в кісти або декількох кіст однієї НЗ, розташованих поруч. В усіх випадках важливими тривимірними ознаками кіст НЗ були рівні, дещо згладжені зовнішні і внутрішні контури утворення. Тривимірний вид кісти з солідним вмістом дозволяє легко виявити неоднакову товщину стінок цього утворення, а також встановити загальне число і місце розташування внутрішньопорожнинних включень. Основними ознаками таких кіст є правильна округла форма, різкі зміни товщини стінки, поліморфний пристінковий вміст. Крім того, для ускладнених кіст НЗ характерний трьохмірний вид внутрішньопорожнинних перетинок, товщина яких різко змінюється навіть на невеликому протязі. Тривимірні дані

дозволяють з високою точністю визначити не лише місце розташування солідного компонента кісти НЗ, але й його об'єм і структуру [177].

Первинні пухлини НЗ у більшості випадків не мають патогномонічних томографічних або ультрасонографічних ознак доброякісності або злоякісності процесу, як на двомірних, так і на тривимірних зображеннях. Авторам [178] не вдалося виявити будь-яких ознак органоспецифічності або гормональної активності пухлин. Загальними ознаками, характерними для доброякісного новоутворення НЗ, вважають визначену у ряді випадків добре диференційовану капсулу пухлини і однорідну внутрішню структуру середньої або низької щільності. Ознаками, найбільш характерними для органоспецифічних злоякісних пухлин НЗ, вважають нерівний та нечіткий контур новоутворення, а також неоднорідність внутрішньої структури, що виникає внаслідок множинних зон некрозу і геморагій. Одна з найдостовірніших ознак пухлинного ураження НЗ – наявність порожнин розпаду [179].

Завдяки доступності УЗ-апаратури, розвитку і вдосконаленню медичних технологій останніми роками зріс інтерес клініцистів до ультразвукової візуалізації НЗ визначена важливість УЗ-скринінгу області НЗ і підкреслена можливість ехографічної диференціації утворень адреналових залоз [180]. Мінімальний діаметр пухлин НЗ, що виявляються за допомогою ехографії, за даними різних авторів, перебуває в межах від 1 до 2 см [181–184]. При цьому диференціювати пухлини кори і мозкової речовини НЗ у разі відсутності гормональної активності практично неможливо. Навіть при виявленні невеликого пухлинного вузла НЗ інша неушкоджена його частина залишається недоступною для еховізуалізації [185]. Ультразвукові сканери нового покоління мають високу діагностичну ефективність завдяки сучасним комп'ютерним технологіям, які дозволяють отримати тривимірне зображення об'єкту дослідження, у тому числі в режимі «реального часу», що розширює можливості цього методу. Повідомляється про випадок, коли дослідження в 2D режимі не виявили особливостей паранефральної зони [187]. При

скануванні в 3D режимі з повною прозорістю, з об'ємною поверхневою реконструкцією, із згладжуванням поверхні біля верхнього полюсу лівої нирки візуалізувалося ізогіпоехогенне утворення трикутної форми (НЗ) завдовжки до 34 мм, висотою 27 мм; товщиною ніжок до 14 мм з неоднорідною внутрішньою структурою за рахунок гіпоехогенного включення округлої форми до 19–20 мм, розташованого на межі тіла і медіальної ніжки. Було діагностовано утворення лівої НЗ. При КТ виявлено утворення лівої НЗ – ймовірно альдостерома. Пацієнту виконано лапароскопічну лівобічну адреналектомію.

Діагностична точність тривимірної візуалізації при пухлиноподібних утвореннях НЗ в порівнянні з двохмірними даними складає 82,4 і 71,6 %, чутливість – 95,1 і 87,2 %, специфічність – 90,8 і 75,3 % відповідно [172].

Неінвазивні візуалізуючі дослідження мають виняткове значення для доопераційної верифікації АКР. Деякі прямі і непрямі ознаки (великі розміри, багатовузлова будова, неоднорідність структури, нечіткі контури, наявність кальцинатів, інфільтративний ріст і наявність метастазів) можуть вказувати на злоякісність пухлини НЗ. В той же час, при деяких видах АКР вказані ознаки при променевій топічній діагностиці не виявляються.

Для оцінки ймовірності АКР традиційно використовуються два параметри: розмір пухлини і швидкість росту при динамічному спостереженні. Загальновідомо, що при постановці діагнозу розмір пухлини при АКР обернено пропорційний тривалості життя хворого. При розмірі пухлини понад 4 см близько 25 % утворень є злоякісними. Оцінка КТ-семіотики пухлини при утвореннях 4 см і більше має чутливість 92–94 %. Проте її специфічність у відношенні АКР низька [174].

АКР в УЗ-зображенні характеризується неправильною овальною або округлою формою, нерівними, не завжди чіткими контурами. Структура пухлин негомогенно гіпоехогенна або з чергуванням зон підвищеної і зниженої ехогенності. Однією з характерних ознак АКР, що відзначається приблизно в 50 %, є наявність в масиві пухлини ділянок звапніння, які в

деяких пухлинах мають вигляд великих безформних скупчень вапна [189]. Нерідко кальцинати визначаються і в капсулі пухлини. Підкреслюють, що у зв'язку з великими розмірами пухлин при УЗД нерідко виникають труднощі з визначенням їх органної приналежності і залучення в пухлинний процес прилеглих органів і тканин. Більше інформативними в цьому плані вважають КТ і МРТ. Основним завданням цих досліджень є не тільки встановлення наявності пухлини, а й визначення її точної локалізації, можливого зв'язку з прилеглими органами, виявлення метастазів в заочеревинному просторі та оцінка контрлатеральної НЗ [190].

МРТ-семіотика АКТ, феохромоцитомі і метастатичного ураження НЗ досить характерна: пухлини гіперінтенсивні на T_2 -зважених зрізах відносно печінки. Коркові аденоми, на відміну від цих нозологій, ізоінтенсивні по відношенню до печінки на T_2 -зважених зображеннях [191]. Чутливість МРТ і КТ відносно виявлення пухлин НЗ практично однаково висока. Проте при визначенні злоякісного потенціалу пухлини і диференційному діагнозі тканинної приналежності КТ має значну перевагу завдяки наявності кількісних характеристик. При МРТ інтенсивність сигналу порівнюється з інтенсивністю сигналу печінки. При змінах печінки (жирова дистрофія, запальна інфільтрація, фіброз) судити про істинну інтенсивність сигналу пухлини НЗ важко [192]. Характеристики, візуально визначувані при МРТ, мають меншу діагностичну значущість в порівнянні з кількісними критеріями, визначуваними на різних фазах контрастування при КТ [193–196]. Як і УЗД, МРТ відіграє велику роль при динамічному спостереженні (контроль за розміром і динамікою росту) у групі хворих, що мають новоутворення НЗ з доброякісними пухлинними критеріями за даними КТ [197, 198]. При використанні КТ, МРТ, УЗД в рівній мірі можливо виявлення ділянок некрозів, крововиливів, кальцинатів, нерівного, горбистого контуру і оцінка підвищеної васкуляризації. Всі перераховані ознаки у більшому чи меншому ступені притаманні для АКТ, метастатичної

карциноми, феохромоцитоми і практично не визначаються при доброякісних аденомах [199].

Одним з перспективних методів діагностики в онкології є позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), заснована на реєстрації метаболізму деяких речовин в клітинах злоякісних пухлин. Основним радіофармпрепаратом, що використовується при проведенні ПЕТ, в наш час є 2-фтор-2-дезоксид-глюкоза, мічена ^{18}F (^{18}F -ФДГ). Саме накопичення глюкози в клітинах злоякісних пухлин в результаті порушення балансу між ферментами гексокіназою і глюкозо-6-фосфатазою складає основу цього дослідження [200]. В НЗ фізіологічний рівень накопичення ^{18}F -ФДГ низький [201]. В той же час, проведені дослідження свідчать про високу інформативність ПЕТ ^{18}F -ФДГ в діагностиці АКТ. Так, за даними, отриманими при обстеженні 50 хворих, чутливість ПЕТ склала 100 %, специфічність – 94 %, а інформативність в цілому – 96 % [202]. В іншому дослідженні, яке включало 150 хворих з різними пухлинами НЗ, чутливість ПЕТ при виявленні АКТ склала 98,5 %, специфічність – 92 %, а зіставлення ПЕТ-даних з результатами КТ підвищило специфічність дослідження до 98 % [203]. Відзначається висока інформативність ПЕТ і при виявленні рецидиву і метастазів АКТ [204]. У низці досліджень показано, що інформативність ПЕТ залежить від мітотичної активності пухлинних клітин, а інтенсивність поглинання пухлиною радіофармпрепарату корелює з прогнозом захворювання [205, 206]. Незважаючи на високу точність ПЕТ, вона має деякі недоліки, які в першу чергу пов'язані з обмеженою доступністю і високою вартістю дослідження, неможливістю застосування у хворих з порушеннями вуглеводного обміну, а також значним зниженням точності при пухлинах невеликих розмірів [207].

Таким чином, комп'ютерна або МРТ вважаються самими інформативними методами діагностики патології НЗ. За даними літератури, при КТ інциденталомі виявляють в (0,3–4,36) %, частота ІН за даними аутопсій перебуває в межах від 1,4 до 9 % [210, 211].

Збільшення однієї або обох НЗ у пацієнтів з виявленим онкологічним захворюванням потребує виключення метастатичного їх ураження. У дослідженні [212] проведений ретроспективний аналіз УЗД НЗ у 37 пацієнтів з різною первинною локалізацією пухлин. Порівняння ультразвукових даних з гістологічними дозволило автору зробити висновок про відсутність патогномонічних ехографічних ознак метастатичного ураження НЗ. При виявленні збільшення розмірів НЗ в онкологічних хворих для визначення стадії хвороби потрібна гістологічна верифікація діагнозу [213].

При МРТ і КТ виноситься велика кількість хибнонегативних висновків відносно кістозних утворень. При УЗД точність визначення рідинних структур наближається до абсолютних показників. Відзначається патогномонічна семіотика мієлоліпом при УЗД: однорідна гіперехогенна структура НЗ не трапляється при інших пухлинних варіантах [214].

Параметри динамічного нагляду за пацієнтами з ІН залишаються предметом постійних дискусій. Повторне КТ-дослідження звичайно рекомендують через 6, 12 і 24 місяці після первинного виявлення. Деякі автори орієнтуються на розмір пухлини як на показник її доброякісного або злоякісного росту, використовуючи даний критерій для визначення показань до хірургічного втручання або динамічного спостереження, оскільки ризик розвитку злоякісного процесу в НЗ зростає зі збільшенням розмірів пухлини [215]. При цьому більшість з них рекомендують динамічне спостереження за пацієнтами при невеликих, менше 3 см, розмірах пухлини (78–87 % пухлин діаметром менше 3 см представлені доброякісними утвореннями) і відсутності ознак злоякісного росту, та оперативне втручання, коли діаметр пухлини досягає 3–4 см [216].

За даними Т. J. Sawood та співавторів в процесі дворічного спостереження за 1000 пацієнтів (за критеріями доброякісних гормонально-неактивних пухлин НЗ) не було зафіксовано жодного випадку АКТГ і альдостероми, виявлений один випадок метастазу раку, 2 – феохромоцитом, у трьох пацієнтів діагностований субклінічний гіперкортицизм [211]. Деякі

дослідники вважають можливим проводити динамічне спостереження при розмірах пухлини до 6 см [85]. В той же час в літературі трапляються повідомлення про видалені гормонально-неактивні пухлини діаметром менше 3 см, які виявилися аденокарциномами [83]. За даними W. F. Young (2007), при спостереженні за хворими з різними варіантами новоутворень НЗ ріст коркової аденоми і феохромоцитоми становить 0,5–1,0 см за рік, в той час як для АКР характерний швидкий темп росту (> 2 см щорічно). Спостереження через більш тривалі проміжки часу доцільне при невеликих (< 2 см) низькоінтенсивних коркових пухлинах [174]. Інші дослідники вважають, що хворі з нефункціональними пухлинами менше 4–5 см підлягають клінічному спостереженню і додатковому КТ або МРТ обстеженню через 3 і 12 місяців після виявлення. Ріст пухлини впродовж періоду спостереження є показанням для адреналектомії. Відсутність росту через 12 місяців не потребує подальшого спостереження [212].

Метою роботи Н. М. Бикової та співавторів було дослідження динаміки росту пухлин у хворих з ІН (n=174) за тривалий період спостереження [213]. Встановлено, що кількість виявлених хворих з розмірами пухлин, що збільшилися, залежала від тривалості спостереження і найбільш значущий ріст пухлини виявлений через 6–12 місяців – у 12,7 % хворих. Через 10 років зафіксований незначний ріст пухлин лише у 5 % випадків. Середній розмір пухлин НЗ через 6–12 місяців виявився більше початкових розмірів на 8,97 мм. Різниця середнього діаметру ІН через 18–24 місяців в порівнянні з первинними склала 9,48 мм. Через 60–70 місяців ріст пухлин спостерігалось у 6,5 % осіб на 6,3 мм. Крім того, встановлено, що ріст пухлини спостерігався у хворих з початковим розміром пухлини, що наближався до 30 мм. Таким чином, хворі мали ризик росту пухлини НЗ, який зменшувався з часом. За увесь період спостереження злоякісних пухлин виявлено не було [214].

Водночас, ряд клініцистів вважають, що розмір пухлини *per se* не може відігравати визначальної ролі у виборі тактики лікування. Крім того, дані, присвячені співставленню розмірів пухлин НЗ, визначених при КТ на

доопераційному етапі, і розмірів макропрепаратів, свідчить, що КТ в цілому занижує істинні розміри пухлин на 12–47 % [215]. Така різниця, вважають автори, пов'язана з тим, що більшість пухлин НЗ мають витягнуту в цефалокаудальному напрямі форму, при цьому при КТ вимірюється мінімальний діаметр, а при гістологічному дослідженні – максимальний [216].

Таким чином, за останні десятиліття досягнутий певний прогрес у диференціальній діагностиці ІН, що пов'язано з успіхами лабораторної діагностики УЗД, КТ або МРТ, отриманням нових доказових даних в клінічних дослідженнях. Проте залишаються дискусійними питання про критерії вибору лікувальної тактики і характер динамічного спостереження хворих з пухлинами НЗ. До кола диференціальної діагностики при ІН включаються наступні морфологічні варіанти захворювань: адренокортикальні пухлини (рак; аденома; вроджена дисфункція кори НЗ); пухлини мозкового шару (феохромоцитома; нейробластома); позаоргани, неспецифічні для НЗ, пухлини (мієлоліпома; метастатична карцинома; гемангіома, лімфома, ліпома та ін.); інфекції (абсцес; інфільтрат; гранульома різної етіології); кісти; псевдонадиркові пухлини (утворення нирок, підшлункової залози, селезінки, аневризми судин). При диференційній діагностиці ІН визначають належність утворення до НЗ (утворення може бути псевдонадирниковим), гормональну активність новоутворення, гістологічну природу пухлини.

1.3. Особливості клінічної картини захворювань надиркових залоз

Клінічна картина пухлин НЗ різноманітна і залежить від локалізації і функціональних особливостей пухлин.

При клінічному обстеженні хворого з ІН звертають увагу на такі ознаки, як втрата або збільшення маси тіла, зміну зовнішності, АГ, наявність симптомів гіперсекреції катехоламінів, вірилізацію, тобто клінічна картина

при пухлинах НЗ у найбільшому ступені визначається їх гормональною активністю і залежить від виду гормону, що секретується. При відсутності виражених порушень гормональної активності типові клінічні ознаки зазвичай не виявляються.

В повсякденній практиці у переважної більшості пацієнтів з ІН симптоматика неспецифічна. В основному трапляється підвищення АГ, біль різної локалізації і вираженості, слабкість, втрата маси тіла. Водночас, сучасні дослідження показують, що у значній кількості випадків ІН можуть володіти субклінічною активністю, викликаючи певну клінічну симптоматику. Так, у хворих з ІН достатньо часто спостерігають різні неспецифічні прояви: АГ, ожиріння, ЦД 2-го типу. Подібні варіанти клінічної картини, що супроводжуються незначними змінами рівня гормонів або порушенням регуляції їх секреції, свідчать про приховану, або субклінічну, гормональну активність ІН [217–219].

У дослідженні Ю. Л. Шевченко та співавторів [220] продемонстрований досвід багаторічного спостереження пацієнтів з гормонально-неактивними аденомами НЗ. Оцінено результати спостереження 80 пацієнтів в терміни від 8 міс. до 12 років. Показано, що аденоми в цілому мають низьку тенденцію до росту. Збільшення їх в розмірах, зафіксоване у 15 % пацієнтів, в середньому склали 1 мм/рік, а за період спостереження не перевищувало 10 мм. Продemonстровано, що аденоми при тривалому існуванні не ускладнюють перебіг АГ, ЦД, не проявляють ознаки гормональної активності.

У дослідженні [221] проведений аналіз результатів лікування 24 хворих з новоутвореннями НЗ, у яких за даними морфологічного дослідження верифіковані композитні (5), мікст- (17) і конкурентні (2) пухлини. Композитні пухлини містять гетерогенний, але генетично близький компонент. Змішані пухлини характеризуються існуванням генетично різних компонентів в одній пухлині. Конкурентні – пухлини кортикальної і медулярної тканини, що виникають одночасно ізольовано і є самостійними

захворюваннями. Встановлено, що для композитних пухлин характерна відсутність явної клінічної симптоматики і змін гормонального гомеостазу. Кортикомедулярні мікст-пухлини у більшості спостережень є функціонально активними і можуть протікати як з клініко-лабораторними проявами, характерними для хромафінних пухлин, так і з проявами адреногіперкортицизму. Для конкурентних пухлин характерні виражені функціонально-метаболічні порушення з переважанням клінічної картини феохромоцитом.

До доброякісних гормонально-неактивних пухлин відноситься мієлоліпома НЗ, у зв'язку з чим ряд авторів вважає виправданим динамічне спостереження [222]. Водночас, мієлоліпома досить часто досягає великих розмірів, має псевдоінвазивний ріст і як наслідок проявляється вираженим больовим синдромом [223]. Також можливий розвиток некрозу пухлини, що супроводжується внутрішньою кровотечею [224]. Мієлоліпоми відносяться до змішаних пухлин НЗ. Описані випадки асоціації мієлоліпоми з кортикальними пухлинами або з гіперплазією кори надниркових залоз, що проявляється різними ендокринними синдромами (Кушинга, гіперальдостеронізму) [221]. Мієлоліпоми частіше зустрічаються у тучних хворих літнього віку.

Основним клінічним проявом у 8 (57 %) з 14 хворих з мієлоліпомою НЗ, розміри якої перевищували 6 см, був больовий синдром різного ступеня вираженості. У 7 (50 %) виявлялася тривало існуюча АГ (у 4 – стабільна, у 3 – кризова), у 4 (29 %) – ожиріння II-III ступенів. При дослідженні гормонального гомеостазу у більшості хворих показники істотно не відрізнялися від норми, у зв'язку з чим виявлене новоутворення НЗ розцінювалося як гормонально-неактивне. Показаннями до операції є: виражений больовий синдром, великі розміри пухлини, псевдоінвазивний ріст, наявність асоційованих з мієлоліпомою ендокринопатій. За відсутності клінічних проявів і відносною невеликих розмірах пухлини (до 6 см) можливе динамічне спостереження [225].

Збільшена продукція клубочковою зоною НЗ альдостерону призводить до розвитку синдрому ПГА (синдром Конна). Особливістю цього стану є АГ в поєднанні з гіпокаліємією. Головні причини ПГА – аденоми (65 % випадків), що виробляють альдостерон. Аденоми, що продукують альдостерон, – невеликі м'які пухлини (від 1 до 3 см), що робить їх ідеальним об'єктом для лапароскопічного видалення [226]. Гіпокаліємія у хворих з альдостеромою, за даними В. Н. Чернишева та співавторів, виявляється у 30 % випадків [227].

Надмірна продукція глюкокортикоїдів корою НЗ клінічно проявляється сукупністю ознак, відомих як синдром Кушинга (СК). Гіперкортицизм (СК) – клінічний синдром, при якому спостерігається тривалий вплив підвищеної кількості глюкокортикоїдів на тканини. Найчастіша причина СК (60–70 % випадків) – гіперсекреція гіпофізарного адренокортикотропного гормону (АКТГ) при аденомі гіпофіза. Тривале призначення кортикостероїдів – статистично набагато частіша причина гіперкортицизму, ніж ендогенна гіперпродукція глюкокортикоїдів [228]. За результатами європейських популяційних досліджень, захворюваність ендогенним гіперкортицизмом складає 2-3 випадки на 1 млн. жителів щорічно [229]. Підвищений рівень кортизолу може бути викликаний як високими показниками гіпофізарного чи вироблюваного ектопованою пухлиною АКТГ, так і АКТГ-незалежною наднирниковою гіперсекрецією кортизолу [230].

Клінічна картина і симптоми маніфесного гіперкортицизму є унікальними, найбільш специфічними серед них є: червоно-фіолетові шкірні стрії, плетора, м'язова слабкість, шкірні крововиливи без очевидної травми, остеопороз, який не можна пояснити звичайними причинами [228]. Інша частина симптомів гіперкортицизму: ожиріння, депресія, ЦД, АГ, менструальні розлади – широко поширена у популяції, що може викликати діагностичні утруднення [227]. Субклінічний гіперкортицизм (pre-Cushing syndrome) характеризується автономним (АКТГ-незалежним) синтезом кортизолу у пацієнтів, що не мають специфічних клінічних ознак

гіперкортицизму. За даними ряду досліджень, незважаючи на відсутність типових клінічних проявів, у цих пацієнтів значно частіше виявляються надмірна маса тіла, АГ, ЦД, репродуктивні розлади і остеопороз [228, 229]. L. Barzon та співавтори повідомляють про розвиток впродовж перших чотирьох років спостереження субклінічного гіперкортицизму у пацієнтів з ІН [39].

Феохромоцитоми – пухлини, які виникають з хромафінних клітин симпатичних гангліїв і медулярної речовини НЗ. Головною їх патобіохімічною ознакою є масивна секреція катехоламінів. Феохромоцитому виявляють у одного з 1000 пацієнтів з діастолічною гіпертензією. В 60–92 % феохромоцитоми розвиваються в НЗ, з них у 7–10 % – в обох, а у 8–12 % – поза НЗ, переважно в черевній порожнині [232].

Феохромоцитоми дуже різноманітні за своїм клінічним перебігом і прогнозом. Гіперпродукція катехоламінів обумовлює основні клінічні прояви феохромоцитом: синдром АГ різного ступеня вираженості і численні метаболічні розлади [233]. Основним клінічним проявом феохромоцитом є кризи, які характеризуються наступними симптомами [234]: раптовим підвищенням систолічного АТ до 200–250 і навіть 300 мм.рт.ст. і більше (66,3 %); неояснювальним страхом; відчуттям внутрішнього треміння (63,1 %); порушенням периферичної мікроциркуляції (блідість, гіперемія, «мармуровість» шкіри) під час кризи (31,9 %); профузною пітливістю на фоні кризи (63,8 %); зниженням гостроти зору, диплопією, розширенням зіниць під час нападу; нудотою, блювотою, різким болем в животі (7,7–12,1 %); болем голови під час приступу (38,7 %); болем в серці при гіпертонічному кризі (29,0 %); порушенням ритму: тахікардією, частою передсердною і/або шлуночковою екстрасистолією, пароксизмами миготливої аритмії, шлуночковими тахіаритміями на фоні кризи (56 %); гострою лівошлуночковою недостатністю: від серцевої астми до набряку легень (6,15 %); глікемією (12,5 %); «самоліквідацією» кризи (одиничний напад

підвищення АТ, як правило, триває від 5 до 15–20 хв.); у післяприступному періоді: нормалізацією кольору шкірних покривів, зменшенням пітливості, рясним сечовипусканням (9,4 %), нормалізацією рівня глікемії. Різноманіття симптомів при феохромоцитомі вказує на порушення функції більшості органів і систем.

Орієнтуючись на вираженість синдрому АГ і вегето-судинних змін, виділяють безсимптомну «німу», приховану, перманентну, пароксизмальну і змішану форми клінічного перебігу феохромоцитом [235]. Безсимптомною або «німою» називають гістологічно підтверджену хромафінну пухлину без клінічних і лабораторних ознак її гіперфункції. Незважаючи на відсутність патогномічних симптомів, при «німій» феохромоцитомі відмічається прихована дисфункція симпатико-адреналової системи [236]. Це проявляється зменшенням амплітуди розкриття стулок аортального клапану, рухливості міжшлуночкової перегородки, збільшенням індексу загального периферичного опору судин зі зниженням ударного об'єму серця, парадоксальним підвищенням АТ у нічний час. Достатнє нічне зниження діастолічного (ДАТ) і систолічного (САТ) артеріального тиску відзначається тільки у 33,3 % хворих. Недостатнє нічне зниження рівнів САТ зафіксовано у 26,7 %, ДАТ – у 20,0 % пацієнтів. Незважаючи на відсутність АГ день, парадоксальне підвищення САТ відзначалося у 40,0 % хворих з «німою» феохромоцитомою, ДАТ – у 46,7 %. Такі зміни свідчать як про постійно високий тонус серцевого м'яза з недостатнім розслабленням його під час нічного сну, так й про високий судинний опір на тлі підвищеного АТ, і дозволяють у пацієнтів з діагностованими спочатку гормонально-неактивними пухлинами НЗ запідозрити «німу» феохромоцитому.

Поява клінічних симптомів при кістах НЗ пов'язана з розташуванням кісти і збільшенням її розмірів. Клінічні прояви характеризуються больовим синдромом, обумовленим здавленням прилеглих органів і тканин, можливі шлунково-кишкові розлади і дизурія. Фахівці підкреслюють зв'язок кіст НЗ з

АГ, яка не залежить від етіопатогенезу кіст [237]. Вважають, що в основі АГ лежить дифузія катехоламінів і кортизолу до вмісту кісти [238].

З п'яти хворих С. Б. Пінським та співавторами, у яких були діагностовані кісти НЗ, 4 кісти були істинними та 1 – псевдокіста [239]. Всі пацієнти були жіночої статі у віці від 25 до 47 років. У всіх хворих кісти розташовувалися в лівій НЗ. Хворі пред'являли скарги на біль в проекції лівої нирки (4), слабкість (3), періодично виникаючий біль голови (2). У чотирьох хворих АТ був в межах норми, у однієї хворої – АГ з кризовим перебігом (до 170–180/90–100 мм.рт.ст.). У трьох хворих пухлини були розмірами до 4 см, у 1 – до 5 см і у одного хворого – до 6 см. Клінічними, лабораторними і гормональними дослідженнями не виявлено порушень функціональної активності НЗ залоз [239].

Клінічна симптоматика АКР визначається функціональною активністю, розміром і ступенем поширеності пухлини. За даними ряду авторів більшість карцином кори НЗ є гормонально-активними [240]. За зведеною статистикою Французької асоціації ендокринних хірургів серед 253 хворих АКР у 167 (66 %) пацієнтів пухлина була гормонально-активною і у 86 (34 %) – нефункціонуючою [241]. Водночас, А. А. Баронін та співавтори, навпаки, спостерігали відсутність функціональної активності пухлини у більшості хворих на АКР [242]. У дослідженні Т. А. Бритвіна та співавторів показано, що серед 51 хворого АКР тільки 32 % пухлин характеризувалися гормональною активністю [243]. Про переважання гормонально-неактивних адренокортикальних карцином свідчать й дані деяких інших досліджень [244, 245].

Для гормонально-активних карцином кори НЗ характерна симптоматика адреногіперкортицизму, визначувана переважно кортикостероїдами, що секретуються. Найчастіше АКР асоційований із СК, розвиток якого обумовлений надмірною секрецією глюкокортикоїдів [246]. Значно рідше спостерігається «ізолювана» секреція андрогенів [247]. АКР з «ізолюваною» секрецією естрогенів або мінералокортикоїдів є казуїстичною

рідкістю [248]. У ряді досліджень відмічений змішаний характер секреції кортикостероїдів, а також ектопічна секреція пухлинними клітинами деяких гормонів і біологічно активних речовин [249, 250].

У хворих гормонально-неактивним АКТ відсутні класичні клінічні прояви порушення функції кори НЗ. Частіше відзначаються неспецифічні симптоми (слабкість, стомлюваність, погіршення здоров'я, зниження апетиту, нудота). По мірі прогресування пухлинного процесу розвивається больовий синдром у зв'язку з компресією оточуючих органів і тканин, виникає пальповане новоутворення в черевній порожнині, спостерігаються зниження маси тіла, лихоманка, зміни картини крові, у чоловіків – розширення вен сім'яного канатика [251, 252]. У літературі є одиничні спостереження гормонально-неактивного АКТ, у яких захворювання маніфестувало клінікою гострого живота або абсцесу заочеревинного простору [253, 254]. У зв'язку з відсутністю специфічних клінічних проявів гормонально-неактивні карциноми кори НЗ, як правило, не розпізнаються своєчасно, за винятком випадкових знахідок при візуалізуючих дослідженнях черевної порожнини.

Відзначено, що злоякісні пухлини НЗ характеризуються схильністю до рецидивування і раннього метастазування [255]. Проаналізовані причини виникнення рецидивів злоякісних пухлин наднирників у 292 хворих. Виявлено частіше рецидивування пухлини коркової речовини НЗ, рідше – мозкової речовини. При анапластичних і низькодиференційованих формах раку прогноз поганий, ефективність лікування дуже низька. Найчастіше (у 63,5 % випадках) рецидив локалізується в регіонарних колекторах лімфовідтоку. Поява рецидиву пухлини після первинної операції вважають поганою прогностичною ознакою. При виникненні рецидиву пухлини 55,8 % хворих вважають інкурабельними [256].

1.4. Сучасні методи малоінвазивних хірургічних втручань на надниркових залозах

Попри постійне збільшення виявлення новоутворень НЗ лікувальна тактика у таких пацієнтів остаточно не визначена. Однією із складових успіху будь-якого оперативного втручання є вибір оптимального хірургічного доступу. З метою забезпечення найбільшої безпеки і ефективності хірургічного лікування в різні роки було запропоновано значна кількість операційних доступів до НЗ [257]. Основною проблемою при захворюваннях НЗ, особливо при невеликих і гормонально-неактивних пухлинах, є невідповідність травматичності доступу і власно хірургічній маніпуляції на НЗ, що обумовлює пошук нових оперативних підходів [258].

Як відомо, хірургічний доступ повинен мати мінімальну травматичність, створювати максимальний оперативний простір, а кут операційного впливу має наближуватися до прямого, що визначає найкращі умови для проведення операції, а також для профілактики післяопераційних ускладнень [259]. Труднощі виявлення і видалення пухлин НЗ визначаються особливостями їх локалізації в заочеревинному просторі. Пухлина невеликих розмірів частіше знаходиться глибоко в тканині НЗ, і при оперативному втручанні потрібна мобілізація поруч розташованих анатомічних структур, при цьому існує небезпека ушкодження великих судин і навколишніх органів. При пухлинних ураженнях нерідко змінюється скелетотопія і синтопія НЗ, утворюються зрощення з оточуючими органами, діафрагмою, великими судинами. Зазначені проблеми обумовлюють виникнення ускладнень в хірургії НЗ [260]. Водночас, відкриті операції на НЗ потребують розсічення значного м'язового масиву, судин і нервів, максимальної довжини розрізу тканин, певного положення хворого на операційному столі. При цьому виникає необхідність тривалого знеболювання після операції, нерідкі інтра- і післяопераційні ускладнення, частота яких, за даними [261], досягає 28,8 і 31,1 %, відповідно.

Сучасна класифікація хірургічних доступів до наднирників враховує їх відношення до черевної і грудної порожнини. Згідно цієї класифікації, доступи підрозділяються на трансабдомінальні (трансперитонеальні, черезочеревинні, лапаротомні), трансторакальні (торакофренотомія), ретроперитонеальні (заочеревинні, поперекові, люмбальні) і комбіновані. З розвитком ендоскопічної хірургії виник поділ доступів на традиційний (відкритий) і ендоскопічний [262, 263].

В наш час увагу хірургів всього світу привертають щадні, мінімально інвазивні оперативні підходи, що забезпечують достатню радикальність і малу травматичність втручання. В. В. Дяченко та співавтори підкреслюють, що виконання лапароскопічної адреналектомії показане для лікування більшості гіперпластичних і пухлинних захворювань НЗ: 60% пацієнтів з хірургічними захворюваннями НЗ можна оперувати з використанням ендоскопічної технології [264].

Вперше ендоскопічну адреналектомію виконали і описали у 1992 р. М. Gagner та співавтори (боковий доступ) та Е. Higashihara та співавтори (передній доступ). В Україні перша лапароскопічна трансабдомінальна адреналектомія була виконана в 1997 р. в клініці факультетської хірургії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. В наш час більшість авторів вважає, що ендоскопічна методика виконання адреналектомії є «золотим стандартом» хірургічних втручань на НЗ, оскільки більшість пухлин цієї локалізації має невеликі розміри і досить добре диференціюється від навколишніх тканин. Крім того, розташування НЗ глибоко в заочеревинному просторі потребує виконання широких доступів, травматичність яких перевищує травматичність основного етапу операції [265]. При цьому частота ускладнень лапароскопічної адреналектомії складає близько 11 % (які у більшості випадків обумовлені наявністю анатомічних перешкод, загрозою ушкодження великих судин і близько розташованих органів), а летальність не перевищує 1 % [266].

Вибір методу хірургічного втручання на НЗ не залежить від функціональної активності новоутворення, а визначається розміром пухлини, оскільки пухлини розміром понад 6 см мають високий ризик малігнізації і при їх видаленні можуть виникнути технічні труднощі [267].

Barresi R. V. та Prinz R. A. пропонують наступні показання до лапароскопічної адреналектомії [268]: СК, обумовлений наявністю доброякісної кортизон-продукуючої аденоми НЗ; хвороба Кушинга при неефективності інших методів терапії; альдостерон-продукуюча аденома НЗ (синдром Конна); доброякісна феохромоцитома; не функціональні аденоми або інші пухлини, при яких показана адреналектомія (діаметр понад 2 см або постійний ріст) [268].

Найчастіше пацієнти оперуються з наступних причин: гіперальдостеронізм (38 %), СК (21 %), іценденталоми (21 %), феохромоцитоми (17 %), злоякісні пухлини (3 %) [269]. Пацієнти з кістами до 4 см і товщиною стінки менше 3 мм, без ускладнень і ознак малігнізації, підлягають динамічному спостереженню. Розміри кісти понад 5 см, її швидкий ріст, кровотеча в порожнину кісти, ознаки малігнізації є показанням до хірургічного лікування [270].

Всі ендохірургічні доступи для виконання адреналектомії поділяють на два види: трансабдомінальні (інтраперитонеальні або лапароскопічні адреналектомії) та екстраабдомінальні (поперекові ендоскопічні адреналектомії) [271]. Незалежно від виду доступу дотримуються принципів, властивих класичній хірургії НЗ: позакапсульна дисекція залози зі збереженням її цілісності для запобігання імплантації клітин пухлини у заочеревинному просторі; прецизійна техніка виконання усіх маніпуляцій для запобігання ушкодженню життєво важливих органів.

Аналіз полівізуалізаційних даних КТ дозволяє на доопераційному етапі оцінити топографію, синтопію пухлини НЗ, здійснити навігацію і вибір оптимального варіанту ендовідеохірургічного доступу для адреналектомії, уникнути розвитку можливих інтра- і післяопераційних ускладнень [272].

При низькій локалізації пухлини правої НЗ або необхідності симультанних операцій у черевній порожнині доцільне виконання адреналектомії лапароскопічним способом. Звичайна або висока локалізація правої НЗ, ретрокавальні її розташування і впадіння центральної наднирникової вени визначає доцільність виконання правобічної адреналектомії з використанням ретроперитонеоскопічного доступу. При лівобічній локалізації пухлини НЗ в осіб з брахі-, мезо- і доліхоморфною будовою тіла раціональним ендовідеохірургічним доступом є ретроперитонеоскопічний. Топічна КТ-діагностика АКР або пухлини діаметром понад 8 см (для феохромоцитом – більше 5 см) дозволяє вважати найбільш доцільним торакофренотомію у Х міжребер'ї [273].

Найбільш поширеним є підхід до НЗ з бокового позаочеревинного доступу, застосування якого детально описано в літературі [274]. На думку Т. J. Fahey та співавторів [275], доступ є технічно простим, швидко виконується; при умові достовірної доопераційної діагностики і при пухлинах розміром не більше 5 см число післяопераційних ускладнень було невеликим. Автори рекомендують використання позаочеревинного доступу як шаблонного в хірургії НЗ. В цілому, перевагами бокового трансабдомінального доступу є хороша візуалізація зони операції, яку обумовлює природна тракція органів черевної порожнини під впливом сили тяжіння, можливість дисекції як передньої, так і задньої поверхні НЗ. Загальною перевагою трансперитонеальних доступів є можливість швидкої конверсії при виникненні ускладнень, які неможливо усунути лапароскопічно [276]. До недоліків бічного трансабдомінального доступу відносяться менші, ніж при передньому, ширина операційного поля і кут операційної дії [277]. Враховуючи переваги латерального лапароскопічного доступу, деякі хірурги повністю відмовилися від використання інших підходів до НЗ. Так, А. Toniato та співавтори [278] у 47 випадках користувалися тільки цим доступом. Середня тривалість втручання

становила 130 хв. (від 60 до 300). Необхідність конверсії виникла в 6,4% випадків.

Ничитайло М. Ю. та співавтори провели лапароскопічні адреналектомії з використанням трансперитонеального латерального доступу у 94 пацієнтах [276]. Тривалість операції при право- і лівосторонній адреналектомії становила 73,6 і 121,6 хв., відповідно. Конверсії не потребувалося. Середня інтраопераційна крововтрата становила 49,3 мл при будь-якій локалізації пухлини. Інтраопераційних ускладнень не було. Хворих активізували в першу добу після операції. Перший прийом їжі, як непряма ознака ступеня травматичності операції, становив в середньому 24,5 год. У 1,1 % хворих виник гемоперитонеум внаслідок травматичного ушкодження селезінки при лівосторонній адреналектомії. Тривалість післяопераційної госпіталізації становила в середньому 4,1 дня. Діаметр видаленого наднирника в середньому 3,8 см. Автори підкреслюють, що одужання пацієнтів залежало не тільки від виду оперативного втручання, а й від більш швидкої компенсації гормональних і гемодинамічних порушень.

Передній черезочеревинний доступ також має низку переваг, таких як звична для хірурга ендоскопічна картина черевної порожнини, можливість маніпуляцій на обох НЗ, виконання симультанних втручань на органах черевної порожнини, значна ширина операційного поля і кут операційної дії, наближений до 90° [277]. Проте всі ці переваги нівелюються необхідністю мобілізації значної кількості анатомічних структур (права доля печінки, печінковий вигин товстої кишки, вертикальна гілка дванадцятипалої кишки при правосторонній адреналектомії), постійною активною тракцією органів черевної порожнини (селезінка, селезінковий вигин товстої кишки при лівобічній адреналектомії). Крім того, при передньому доступі може виникнути необхідність в активних маніпуляціях в ділянці хвоста підшлункової залози, що може привести до розвитку гострого панкреатиту, панкреонекрозу [278, 279]. Незважаючи на значний комплекс проблем, пов'язаних з переднім лапароскопічним доступом, деякі автори віддають

йому перевагу. Наприклад, S. Perretta та співавтори, виконавши 209 лапароскопічних адреналектомій, у 88,2 % випадків використали передній доступ [280]. E. Lezoche та співавтори у порівняльному дослідженні оперативних доступів при ендовідеохірургічній адреналектомії виконали 77 операцій переднім доступом і 72 – бічним [281]. При цьому в обох групах було зафіксовано по одному ускладненню (кровотеча). Тривалість втручання склала в середньому 91 хв. (від 50 до 190) в першій групі і 94 хв. (від 48 до 170) – в другій. Розмір новоутворень, що видалялися, склав в середньому 4,5 (від 3,5 до 10,5) і 4,7 (від 3 до 11) см, відповідно. В іншому дослідженні E. Lezoche та співавтори підтвердили, що за частотою конверсії, тривалості операції і зручності виконання передній доступ не поступається бічним [281]. Ряд авторів вважають, що як бічний, так і передній лапароскопічні доступи є ефективними і безпечними для виконання адреналектомії, при цьому черезочеревинні доступи мають переваги при новоутвореннях НЗ понад 4 см [282]. Повідомляють про повністю лапароскопічне видалення НЗ при максимальному розмірі препарату менше 7,5, 8 і 9 см [283]. W. Cheah та співавтори [284] вказали максимальний розмір новоутворення НЗ, успішно видаленого лапароскопічно, що досягав 12 см. При цьому автори відзначили, що адреналектомія, виконана з приводу пухлини діаметром 8 см і більше, супроводжується збільшенням тривалості операції більш ніж вдвічі у порівнянні з втручаннями, зробленими з приводу новоутворень менших розмірів.

В наш час запропоновано кілька модифікацій черезочеревинного доступу до НЗ. A. Vereczkei та співавтори [266] опублікували повідомлення про надселезінковий трансперитонеальний доступ для лівобічної лапароскопічної адреналектомії. Автори виконали 23 таких втручань при новоутвореннях діаметром 0,5–4,0 см. Конверсія знадобилася у трьох випадках кровотечі. Середня тривалість операції склала 84 хв. (від 45 до 125). S. Perretta та співавтори [280] запропонували передній підободовий доступ для лівобічної ендовідеохірургічної адреналектомії. Всього було зроблено

12 операцій даним способом. Середня тривалість втручання склала 160 хв. (від 45 до 345). Жодного ускладнення, що потребувало переходу до лапаротомії, не було. S. Bardaro та M. Gagner [282] виконали лівобічну адреналектомію через надшлунковий трансабдомінальний ендоскопічний доступ одночасно з накладанням обхідного гастроентероанастомоза при інциденталомії лівої НЗ діаметром 3 см.

Гавришем Я. І. встановлено, що ендоскопічний черезочеревинний доступ у положенні хворого на боці доцільно використовувати при видаленні пухлин правої НЗ, двобічній адреналектомії або при необхідності виконання симультанних операцій [273]. Доступ забезпечує достатній робочий простір для видалення великих (понад 6 см) новоутворень НЗ, дозволяє провести ревізію інших органів черевної порожнини і провести симультанні операції на органах черевної порожнини. Ендоскопічний позаочеревинний доступ доцільно використовувати у пацієнтів із патологією у лівій НЗ та у хворих, які мали в анамнезі хірургічні втручання на органах верхнього відділу черевної порожнини. Цей доступ забезпечує прямий вихід на НЗ, супроводжується меншою крововтратою, низьким ризиком пошкоджень селезінки та підшлункової залози, запобігає спайковому процесу в черевній порожнині. Ендоскопічні втручання за рахунок зменшення кількості травмованих тканин, зумовлюють зменшення специфічних захисних реакцій організму, не викликають вираженої імуносупресії, що є сприятливим для перебігу післяопераційного періоду.

Іншим поширеним підходом для ендоскопічної адреналектомії є ретроперитонеальний доступ. Дослідження ряду авторів дозволили довести його безпечність і ефективність [283]. Використовуються методики як бічного, так і заднього ендовідеохірургічного доступів. Перевагами доступу вважають можливість підходу до судинної системи НЗ до початку інтенсивних маніпуляцій (що відповідає принципам онкохірургії), скорочення тривалості перебування пацієнта в стаціонарі, економічну ефективність [284]. E. Lezochе та співавтори [281] вважають заочеревинний

доступ переважним для пацієнтів з надмірною масою тіла і хворих, що перенесли раніше хірургічні втручання на органах черевної порожнини, що зв'язано з високою ймовірністю обширного спайкового процесу. Водночас, I. Gockel та співавтори відзначають пряму залежність між ІМТ пацієнта і тривалістю операції, як при трансабдомінальному, так і при заочеревинному ендоскопічному доступі, причому істотної різниці за ступенем збільшення тривалості втручання при різних доступах виявлено не було [285].

Walz M. та співавтори, виконавши 142 ретроперитонеальних ендовідеохірургічних адреналектомій заднім доступом, відзначають перехід до відкритого доступу у семи випадках (в 5 випадках необхідність конверсії була викликана неможливістю продовження дисекції, в одному – складністю в накладенні пневморетроперитонеуму, в одному – нестабільністю показників діяльності серцево-судинної системи) [286]. Тривалість операції становила в середньому 101 хв. (від 35 до 285), при цьому значної різниці тривалості втручання при видаленні як правої, так і лівої НЗ виявлено не було. Середня тривалість правобічної адреналектомії склала 104 хв., лівобічної – 98 хв., середня крововтрата – 54 мл. В семи випадках втручання було зроблено з приводу метастатичних уражень НЗ, у двох пацієнтів – з приводу первинної злоякісної пухлини. Розмір видаленого новоутворення перевищив 4 см тільки в п'яти випадках [286].

Методики заочеревинної ендоскопічної адреналектомії мають низку значних недоліків. Так, I. Gockel та співавтори [285] вважають, що ретроперитонеальний доступ приводить до збільшення тривалості хірургічного втручання: середня тривалість 132 заочеревинних адреналектомій склала 120 хв. (від 40 до 315), тоді як 135 бічних трансперитонеальних – 85 хв. (від 20 до 435), а також до збільшення ризику підвищення АТ під час операції. E. Lezoche та співавтори [287] не рекомендують використовувати ретроперитонеальний доступ при розмірах новоутворення понад 4 см у зв'язку з просторовими відмежуваннями доступу. При цьому черезочеревинні методики забезпечують кращий огляд

операційного поля і більшу свободу маніпуляцій, що підтверджується значним обмеженням ширини операційного поля (робочої порожнини) і кутом нахилу осі операційного впливу менше 45° при ретроперитонеальній адреналектомії [288].

Berber E. та співавтори порівняли час, що витрачається на виконання окремих етапів ендохірургічного втручання при бічному черезочеревинному ($n=12$) і задньому ретроперитонеальному доступах ($n=21$) [289]. Основний час в обох групах витрачали на дисекцію НЗ, причому при заочеревинному доступі цей час в середньому був незначно більшим (74 і 69 хв., відповідно). Створення експозиції і видалення препарату з робочої порожнини займало більше часу при трансперитонеальному доступі (15 і 6 хв., 11 і 5 хв., відповідно). Введення троакарів і виконання інтраопераційного УЗД (при необхідності), навпаки, при ретроперитонеальній адреналектомії потребувало більших витрат часу.

Іншим доступом, що не знайшов доки широкого застосування в клініці, є торакодіафрагмальний доступ. Перше повідомлення про застосування трансторакального підходу для виконання біопсії НЗ було опубліковане М. J. Mask та співавтори у 1993 р. Згодом була обґрунтована можливість виконання ендоскопічної адреналектомії торакодіафрагмальним доступом. Ця методика володіє оптимальними критеріями оперативного доступу, а саме максимальним «індексом доступності об'єкту операції» і найменшим «мінімальним допустимим індексом доступності». Іншими перевагами доступу вважають максимально зручний підхід до судин НЗ і можливість прямого доступу до НЗ, мінаючи органи черевної порожнини і заочеревинного простору, що оточують її [290]. Проте в доступній літературі існують лише одиничні повідомлення про виконання хірургічних втручань на НЗ трансторакальним ендоскопічним доступом [291].

Як відомо, хірургічне втручання є єдиним методом радикального лікування АКР. Операцією вибору вважається адреналектомія з пухлиною єдиним блоком з навколишньою жировою клітковиною. Для забезпечення

радикальності операції деякі автори рекомендують видалення всієї паранефральної клітковини відповідної половини заочеревинного простору [292]. Регіонарні лімфатичні вузли видаляються за наявності клінічно явних метастазів. Питання про виконання превентивних лімфодисекцій остаточно не вирішено, проте більшість дослідників вважають обов'язковим видалення лімфатичних вузлів паранефрального, парааортального (ліворуч) і паракавального (справа) колекторів [292, 293].

Предметом дискусії до теперішнього часу залишається вибір хірургічного доступу і, передусім, доцільність виконання відеоендоскопічної адреналектомії при АКР. Ряд дослідників вважає можливим виконання радикальної операції тільки з відкритих доступів, при цьому вибір здійснюється між лапаротомічним, тораколапаротомічним і торакофренолюмботомічним доступами, кожен з яких має переваги і недоліки [293].

Виконання відеоендоскопічної адреналектомії із приводу АКР багато авторів вважають недоцільним, ґрунтуючись на дані, що свідчать про високий ризик рецидиву пухлини. Так, у дослідженні J. E. Lee показано, що з 127 хворих на АКР, яким адреналектомія була виконана з відкритих доступів, рецидив пухлини розвинувся тільки у 15 %, тоді як після лапароскопічної адреналектомії цей показник склав 89 % [294].

За даними R. J. Gonzalez та співавторів, які проаналізували результати операцій у 160 хворих на АКР, частота імплантаційних метастазів по черевині після лапароскопічної та відкритої адреналектомії склала 83 і 8%, відповідно [295]. Kirshtein B. та співавторів, навпаки, не відзначали локальних рецидивів пухлини у 14 оперованих лапароскопічно хворих на АКР [295]. На думку Н. А. Майстренко та співавторів, злоякісні адренокортикальні пухлини діаметром не більше 5 см без ознак проростання в сусідні органи можуть успішно віддалятися ендовідеохірургічним способом. Результати проведених цими авторами досліджень продемонстрували також, що з використанням відеоендоскопічної техніки можливе виконання заочеревинних

лімфодисекцій при АКР [297]. Одним з аргументів прибічників відеоендоскопічних адреналектомій є те, що при підозрі на злоякісний характер пухлини можливо зробити конверсію доступу, а розвиток рецидиву пухлини більшою мірою обумовлений її біологічними особливостями, а не способом виконання операції [297]. Результати виконання 172 відеоендоскопічних адреналектомій, з яких 13 пацієнтам, що страждали на злоякісні новоутворення НЗ, дозволили С. J. O'Boyle та співавтори зробити висновок, що в умовах спеціалізованих лікувальних установ ендоскопічна адреналектомія повинна розглядатися як метод вибору при лікуванні пухлин НЗ, у тому числі й при злоякісних новоутвореннях [298].

Найчастішими нозологічними формами злоякісних неоплазій, що видалялися відеоендоскопічно, є карцинома кори НЗ, малігнізована феохромоцитома, метастази колоректального раку, печінково-клітинного раку [299]. Крім того, є повідомлення про виконання ендовідеохірургічних адреналектомій з приводу меланоми НЗ, метастатичних уражень НЗ з наявністю первинного вогнища у легенях, ЩЗ, шкірних покривах (меланома шкіри) [300].

Відповідно до літературних даних, показник 5-річної загальної виживаності хворих на АКР після радикального хірургічного втручання складає 37–60 %, при цьому у 13–38 % хворих протягом перших трьох років розвивається локальний рецидив пухлини, у 18–69 % – множинні регіонарні або віддалені метастази [43, 241, 301]. Аналіз віддалених результатів свідчить, що найважливішими прогностичними критеріями є стадія пухлинного процесу і радикальність операції [302].

За даними С. С. Харнаса та співавторів рецидив і генералізація пухлинного процесу виявлені в 70,8 % випадків, з них в 93 % протягом першого року після втручання. П'ятирічна виживаність не перевищує 30 %, переважно протягом першого року після операції в результаті віддалених метастазів. При відсутності рецидиву пухлини протягом року прогноз вважають більш сприятливим [303].

З появою нових хірургічних технологій відбулася еволюція поглядів на лікування АКР стосовно більш активної хірургічної тактики при його рецидиві і віддалених метастазах. В цілому, питання про доступ при операціях з приводу АКР та інших злоякісних пухлин НЗ мають вирішуватися індивідуально. Абсолютними протипоказаннями до відеоендоскопічної адреналектомії є ознаки інвазії пухлини у навколишні анатомічні структури, наявність метастазів і великі (6 см і більше) розміри пухлини [304].

Особливий інтерес викликає можливість малоінвазивного лікування такого новоутворення НЗ, як феохромоцитома, через ризик розвитку небезпечного ускладнення – інтраопераційної гіпертензії. З цією проблемою хірурги стикаються при виконанні як ендовідеохірургічних, так і відкритих операцій [305].

Kercher K. та співавтори [306], виконавши 39 оперативних лапароскопічних втручань з приводу феохромоцитом, відмічають розвиток гіпертензійних кризів (систоличний АТ понад 170 мм рт. ст. під час операції) у 67 % пацієнтів. При цьому всі втручання були завершені ендоскопічно і не було зафіксовано жодного випадку післяопераційних ускладнень. Sood J. та співавтори для профілактики гіпертензивного кризу рекомендують підтримувати інтраабдомінальний тиск під час лапароскопії на рівні 8–10 мм.рт.ст., що забезпечує зниження викиду в загальний кровоток наднирникових катехоламінів. Авторами показано, що в порівнянні з традиційним інтраабдомінальним тиском 14–15 мм.рт.ст. при нижчому тиску газу в черевній порожнині викид в кров норадреналіну достовірно зменшується [307].

В цілому, за даними різних авторів, ймовірність розвитку гемодинамічного кризу під час ендохірургічних втручань при феохромоцитомі не перевищує показник під час відкритих операцій, і мінімальноінвазивна хірургія є кращим вибором для хірургічного лікування хворих на феохромоцитому [304–307]. З технічних особливостей втручання

при феохромоцитомі відзначають необхідність перетину центральної вени НЗ до початку маніпуляцій на тканині залози та її дисекції [308].

Порівнюючи традиційний підхід з лапароскопічним у хворих з феохромоцитомою, ряд авторів відзначають [309], що час, витрачений на лапароскопічну адреналектомію, більший, ніж при традиційній, проте тривалість перебування в стаціонарі менша (вже у перший післяопераційний день пацієнти можуть бути повністю активовані), суттєво зменшується післяопераційний біль, кращим є естетичний результат. Одночасно з наявними перевагами, автори указують на труднощі виконання двобічних операцій [310]. При феохромоцитомі у разі її наднирникової локалізації, відсутності метастазів стійкий клінічний ефект досягається більш ніж у 70 % хворих. При операціях з приводу феохромоцитом частіше спостерігаються ускладнення, пов'язані з гормональною активністю пухлини [311].

Irvin G. L. та співавтори [312], порівнюючи позаочеревинний та абдомінальний підходи при видаленні феохромоцитом у 37 пацієнтів протягом 14 років, відзначали низький відсоток ускладнень і скорочення строків перебування в стаціонарі до шести днів. Автори рекомендують даний доступ у випадках однобічної локалізації пухлини.

Ранній післяопераційний період у хворих, що перенесли хірургічне втручання з приводу феохромоцитом характеризується нестабільністю гемодинаміки. Часто розвивається глибока гіпотонія. Причини її поліетіологічні: зниження периферичного судинного опору, зменшення концентрації катехоламінів в крові, відносна гіповолемія, наднирникова недостатність. Серцево-судинні порушення після адреналектомії з приводу феохромоцитом викликані специфічними змінами після її видалення і потребують, перш за все, усунення гіповолемії введенням кровозмісних розчинів або еритроцитарної маси [313].

При аналізі 269 клінічних спостережень хворих з ІН [314] встановлено, що близько третини інциденталом мали гормональну активність, а 15 % були злоякісними. Оперовані 248 хворих. Показаннями до хірургічного лікування

було виявлення парціальних клінічних і лабораторних ознак гормональної активності пухлини, підозра на злоякісний характер, діаметр понад 4 см. Об'єм оперативного втручання в усіх випадках включав видалення пухлини з обов'язковим проведенням адреналектомії. Виняток становлять хворі з кістами НЗ, у яких об'єм операції може бути обмежений видаленням кісти або поєднуватися з субтотальною резекцією НЗ. Продемонстровано, що ендовідеохірургічна адреналектомія є операцією вибору при розмірах пухлини не більше 7 см і за відсутності ознак злоякісності [315].

У дослідженні А. П. Калініна та співавторів [7, 124], проаналізовано 32 клінічні спостереження кіст НЗ. На доопераційному етапі за результатами комплексного обстеження попередній діагноз – кіста НЗ – вдалося встановити в 59 % випадків, в 22 % – не виключався ПГА, в 19 % – кісти мімікрували феохромоцитому. Основним об'ємом оперативного втручання при кістозних утвореннях НЗ була адреналектомія з видаленням кісти. Проте, підкреслюють автори, об'єм може бути обмежений видаленням кісти у випадках її екстраадреналової локалізації або при тонкостінній кисті, що походить з НЗ, і може поєднуватися з субтотальною резекцією НЗ при відсутності макроскопічних ознак його гіперплазії. Склерозуюча терапія при однокамерних тонкостінних кістах НЗ може розглядатися як альтернатива хірургічному лікуванню.

Грубнік В. В. та співавтори [316] повідомляють про результати оперування 32 пацієнтів, з яких 19 хворим виконана адреналектомія справа і 13 – адреналектомія зліва. Групу порівняння склали 36 пацієнтів, оперованих відкритим способом. Підставою до операції були ПГА (38,2 % пацієнтів), феохромоцитома (27,9 %), СК (13,2 %), кортизолпродукуюча карцинома (1,5 %), гормонально-неактивні аденоми понад 4 см (17,6 %), гормонально-неактивна карцинома НЗ (1,5 %). Середній розмір пухлин дорівнював $(3,5 \pm 0,50)$ см. Середня тривалість операції склала 90 хв. при ендоскопічних операціях і 110 хв. – при відкритих. Відкриті операції виконували через верхньосерединну лапаротомію і заочеревинний люмботомічний доступ, як

при правобічних, так і лівобічних пухлинах. Правобічну лапароскопічну адреналектомію виконували трансочеревинним доступом в положенні хворого на спині. Втручання на лівій НЗ виконуються із заочеревинного доступу, у положенні хворого на правому боці. Після відеоендоскопічної адреналектомії наркотичні аналгетики не використовувалися, перший підйом хворого здійснювали через 8–10 годин після операції (у групі порівняння хворі потребували знеболювання наркотичними аналгетиками, піднімати хворих ми починали на 3–4 добу). У групі ендоскопічних операцій не було необхідності конверсій, ускладнень. Ускладнення виникли у 5,5 % пацієнтів у групі оперованих відкритим доступом. Середня тривалість перебування в стаціонарі в групі оперованих ендоскопічним методом склала $(5,6 \pm 1,2)$ діб, у групі порівняння – $(13,4 \pm 2,5)$ діб. При спостереженні за пацієнтами протягом шести місяців 6,2 % пацієнтів в групі оперованих ендоскопічним методом і 8,3 % – в групі порівняння страждали стійкою АГ. У жодного пацієнта не виникло рецидивів підвищеної продукції гормонів НЗ.

Кочояном Т. М. та співавтори [317] представлений досвід виконання лапароскопічних адреналектомій у 15 хворих з доброякісними і злоякісними новоутвореннями НЗ. Відзначається більш сприятливий перебіг післяопераційного періоду і менша травматичність втручання у порівнянні з традиційними «відкритими» операціями, конверсія на лапаротомію виконана у 13,3 % випадках. Післяопераційні ускладнення спостерігалися у 13,3 % хворих.

У дослідженні О. С. Ніконенко та співавторів повідомляють, що в період освоєння методики лапароскопічної адреналектомії ($n=38$) було виконано 7 конверсій [318]: 1 – з приводу пухлини, що перевищувала 8 см в діаметрі, 2 – у зв'язку з кровотечею з верхнього полюсу нирки і тканини НЗ, які не змогли зупинити лапароскопічно, 3 – у зв'язку з підозрою на злоякісний процес і 2 – через пошкодження селезінки. Якщо в цей період уникали лапароскопічного видалення пухлин НЗ, що перевищували 6 см в діаметрі, то з накопиченням досвіду автори впевнилися, що абсолютні

розміри новоутворень не є протипоказаннями до лапароскопічної адреналектомії. Максимальні розміри пухлин, які було видалено лапароскопічно, становили 10 × 9 см у хворої з кривавим крововиливом у кісту НЗ і 17 см в діаметрі у хворого з кістою лівої НЗ. Протипоказанням для лапароскопічних методів вважають ознаки проростання пухлини а найближчі органи і тканини, що значно утруднює лапароскопічні маніпуляції і може перешкоджати радикальному видаленню злоякісного новоутворення.

Іншими авторами [319] продемонстровано результати застосування лапароскопічного доступу в лікуванні пухлин органів заочеревинного простору. Лапароскопічна адреналектомія виконана у 15 хворих. Операції тривали в середньому 130 хв., крововтрата становила 50 мл. Ускладнень не спостерігали. Середній термін госпіталізації склав 6,6 ліжко/днів після операції. Застосування лапароскопічного доступу при пухлинах наднирників демонструє ранню реабілітацію після операції, хороший косметичний ефект і високу якість життя пацієнтів.

Guazzoni G. та співавтори проаналізували дані бази MedLine стосовно показань, доступів (трансперитонеального і ретроперитонеального), а також тривалості оперативних втручань, частоті конверсій і переливань крові, ускладнень і тривалості перебування в стаціонарі. Було встановлено, що виконання лапароскопічної адреналектомії обома доступами є безпечним і ефективним методом, її функціональні результати аналогічні результатам відкритих операцій. Автори дійшли висновку, що ендоскопічну адреналектомію, незалежно від використовуваного доступу, можна розглядати як переважний спосіб лікування доброякісних пухлин НЗ [320].

Середній показник летальності при лапароскопічній адреналектомії складає близько 0,5 %. Більшість ускладнень є ятрогенними. До найбільш важких відносяться кровотечі і перитоніт внаслідок ушкодження кишок під час операції. Саме інтраопераційна кровотеча, за літературними даними [319], є головною причиною конверсії. Проте за даними Р. Т. Зимагулова та співавторів при рівні конверсій у 8% основною причиною була невірна

доопераційна діагностика (3 випадки з семи). Окрім діагностичних помилок в одному випадку причиною конверсії була фрагментація пухлини діаметром 7 см при її виділенні (гістологічно – злоякісна феохромоцитома), в одному випадку – неможливість ідентифікації НЗ внаслідок неправильної мобілізації селезінки і хвоста підшлункової залози, по одному випадку – кровотеча з пухлини і спайковий процес після багатократних лапаротомій [321].

До недоліків лапароскопічної адреналектомії відносять й негативний вплив пневмоперитонеуму у виді розвитку гіперкапнії (при підвищенні тиску в черевній порожнині, що створюється введенням вуглекислого газу), внаслідок чого підвищується артеріальний тиск, збільшується частота серцевих скорочень і потреба міокарда у кисні. Дані прояви особливо необхідно враховувати у пацієнтів з феохромоцитомою та іншими гормонально-активними пухлинами, при яких відбувається, особливо на етапі виділення НЗ, масивний викид гормонів до кровотоку. З метою профілактики гіперкапнії і нівелювання властивих їй побічних явищ, рекомендують виконання бокового трансперитонеального доступу, при якому використовується мінімальний тиск у черевній порожнині, оскільки даний доступ дозволяє краще візуалізувати як правий, так і лівий наднирники [317].

Екстраперитонеальна (поперекова) ендоскопічна адреналектомія виключає пневмоперитонеум [318]. Автори відзначають неможливість видалення пухлини розміром більше 4 см.

Оцінюючи ретроперитонеоскопічну адреналектомію у восьми хворих, L. De Cannière та L. A. Michel [322] відзначають недоліки, пов'язані з обмеженим розташуванням троакарів, відсутністю чітких анатомічних орієнтирів, труднощами в підтримці необхідного тиску і можливістю проникнення повітря в черевну порожнину у зв'язку з легкістю розриву очеревини, а також неможливість видалення пухлин розміром понад 5 см. Відмічено, що при цьому доступі центральну вену виділяють ще до мобілізації НЗ, що попереджує її ушкодження і крововтрату. В жодного

хворого не було необхідності переходу на відкриту операцію [322]. При виникаючих труднощах заочеревинного доступу L. De Cannière та співавтори запропонували доповнювати його лапаротомією і навпаки. Поєднане (одночасне) використання лапароскопічних і загальнохірургічних прийомів, зберігаючи переваги обох методик, дозволяє уникнути ряду недоліків. Такі операції отримали назву лапароскопічно (ендовідеоскопічно) асистованих втручань і в наш час широко застосовуються в абдомінальній хірургії.

При оцінці застосування мануально-асистованої лапароскопічної адреналектомії (МЛА) [323] у 12 з 47 випадків була виконана верхньосерединна лапаротомія, в 13 – лапароскопічна адреналектомія і в 22 – використовувалася HALS-технологія – мануально-асистована лапароскопічна адреналектомія. При МЛА порт в передній черевній стінці під лівою рукою формували по серединній лінії на границі епі- і мезогастрії для лівосторонньої і по спігелівій лінії в мезогастрії справа для правосторонньої адреналектомії. При цьому довжина розрізу становила 5–6 см. Середня тривалість МЛА становила 54 хв., крововтрата – 140 мл, перебування хворих в стаціонарі – 8,2 діб. Післяопераційних ускладнень при виконанні МЛА не зареєстровано. Віддалені результати після МЛА були порівняльними з результатами лапароскопічної адреналектомії. Значущих змін гормонального статусу виявлено також не було. Зроблено висновок, що поєднання відеолапароскопії з мануальною асистенцією при виконанні адреналектомії, поєднуючи переваги традиційної і високотехнологічної хірургії, забезпечує надійний лікувальний результат, хороший косметичний ефект, швидку фізичну реабілітацію, а також дозволяє видаляти пухлини понад 6 см в діаметрі, в тому числі й злоякісні новоутворення.

За даними ряду авторів [324, 325], використання мануальної асистенції при лапароскопічній адреналектомії полегшує визначення локалізації пухлини, її форми, зв'язку з оточуючими тканинами, спрощує виділення наднирника і судин, полегшує відділення пухлини від оточуючих тканин і органів, що має особливе значення при лівосторонньому патологічному

процесі, коли в близькості з пухлиною і тканиною НЗ розташовані хвіст підшлункової залози і селезінка. Наявність руки хірурга у черевній порожнині дозволяє легше здійснювати тимчасову зупинку кровотечі при ушкодженні судин шляхом їх притискання або тампонування попередньо введеною у черевну порожнину марлевою серветкою, з наступним кліпуванням або прошиванням і лігуванням джерела кровотечі, що мінімізує об'єм крововтрати.

При порівнянні результатів ендовідеоскопічних адреналектомій як з трансабдомінального, так й з позаочеревинного – люмбоскопічного – доступів відзначено, що при використанні люмбоскопічного доступу середня тривалість операцій була меншою, використовували менше троакарів. Перебіг післяопераційного періоду підтверджує переваги позаочеревинного підходу [326].

У дослідженні [327] наведено результати хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами НЗ (n=58). Доброякісні пухлини виявлені у 67,9 % пацієнтів, злоякісні – в 32,1 % випадків. Загальна п'ятирічна виживаність оперованих пацієнтів склала 68,6 %. Виявлені несприятливі чинники прогнозу, що визначалися як до операції (наявність больового синдрому і розмір пухлини понад 4 см), так і після хірургічного втручання (злоякісний характер ураження НЗ і клінічні прояви захворювання, що зберігаються, через 6 міс після операції). Показаннями до оперативного лікування і операційні доступи визначалися залежно від вираженості клінічних симптомів і розміру пухлини.

В дослідженні Л. П. Котельникової та співавторів проведений ретроспективний порівняльний аналіз перебігу раннього і пізнього післяопераційного періодів у 38 пацієнтів з різними захворюваннями НЗ [185]. Адреналектомія з пухлиною з лапароскопічного доступу виконана у 17 пацієнтів (13 пухлин були гормонально-неактивними, 4 – катехоламін-секретуючими, розмір пухлин – 1,5–10,6 см, всі – доброякісні), з торакофренолюмботомічного – у 21 (гормонально-активна аденома

верифікована у 17 хворих, феохромоцитомі – у 4, одна з яких – з великим злоякісним потенціалом, розмір пухлин – 1,9–9,7 см). Післяопераційні ускладнення в першій групі розвинулися у 5 % хворих, в другій – у 23 %. Після лапароскопічної адреналектомії оперовані вставали і ходили на першу або другу добу після втручання; після адреналектомії з відкритого доступу – на другу або третю. Оперовані першої групи оцінювали післяопераційний больовий синдром в середньому в 3,1 бали, другої – в 3,4 (за 10-бальною шкалою). Для знеболення пацієнтам після відкритої адреналектомії знадобилося більша кількість ін'єкцій синтетичних опіоїдних аналгетиків і нестероїдних протизапальних засобів. Зниження АТ або зменшення частоти гіпертонічних кризів відзначали 66% пацієнтів першої групи і 77 % – другої. Авторами зроблений висновок, що інтенсивність больового синдрому і кількість ускладнень в ранньому післяопераційному періоді у певній мірі залежать від хірургічного доступу. Вони достовірно нижче після операцій, виконаних з лапароскопічного доступу. Віддалені результати хірургічного лікування, а саме самопочуття оперованих, перш за все пов'язані з гормональною активністю пухлин.

Результати адреналектомії багато в чому залежать від характеру пухлини. Найчастіше надниркова недостатність розвивається у пацієнтів, що перенесли адреналектомію з приводу СК. Проте це ускладнення може спостерігатися і при інших пухлинах, у тому числі і при інциденталоміях [329]. Зазвичай використовують профілактичне призначення гідрокортизону (50–100 мг 2–3 рази на добу). Якщо явища гіперкортицизму зберігаються або виникають через якийсь час після операції, це свідчить або про неповну адреналектомію, або про двостороннє ураження НЗ [330].

Адреналектомія при синдромі Кона досягає клінічного ефекту у 60–80 % хворих. При цьому прогностично сприятливими є: вік хворого до 44 років, історія гіпертонії менше 5 років, терапевтичний ефект від спіроналактону [331, 332].

Висока вартість обладнання, необхідність спеціальних навичок хірургів, витратних матеріалів тощо обмежують широке використання ендоскопічної адреналектомії в хірургічному лікуванні патології НЗ. Крім того, при застосуванні ендовідеохірургічних методик використовується накладення пневмоперитонеуму при лапароскопічних доступах або балонний дилататор при ретроперитонеальних, що при гормонально-активних пухлинах НЗ може призводити до різких порушень гемодинаміки. Розробка нових ефективних способів хірургічних втручань на НЗ, що зберігають принцип малоінвазивності та позбавлені недоліків ендовідеохірургічних методик, представляється перспективною [333].

Перспективною в хірургії наднирників є адреналектомія з міні-доступу. Одним з варіантів малих доступів є боковий позаочеревинний міні-доступ. Доступ здійснюють в передньому сегменті десятого міжребер'я довжиною 4–6 см з розсіченням хрящової частини реберної дуги. Цукановим Ю. Т. та А. Ю. Цукановим виконано 14 операцій із сприятливими найближчими і віддаленими результатами. Чинниками, що обмежують можливість застосування бічного позаочеревинного міні-доступу, є: глибина операційної рани понад 15 см як наслідок ожиріння III ступеня і наявності гострого ребрового кута, склероз заочеревинної клітковини, виражена спленомегалія, утворення НЗ розміром понад 6 см. Прийомами, що розширюють можливості способу, є застосування «руки допомоги» і додаткове використання разом з прямим бінокулярним зором на окремих етапах втручання ендовідеоскопії [334].

Запропонована методика прямого трансабдомінального міні-доступу [335]. Оперативний доступ здійснюється через невелику (4–5 см) відкриту рану передньої черевної стінки в проекції НЗ. При цьому можливим є пряме візуальне спостереження за зоною операції і вільне переміщення інструментів в рані по типу операції через «замочну скважину». Дана методика дозволяє оперувати хворих з пухлинами діаметром понад 10 см. Об'єм та ступінь травматизації тканин є невеликими і порівняльними з

аналогічними ендовідеоскопічними втручаннями, а економічна доцільність при цьому їх перевищує. За даними С. В. Сергійко [45], передній трансабдомінальний міні-доступ є найбільш оптимальним малоінвазивним доступом для адреналектомії при більшості новоутворень НЗ. Він є мінімально травматичним, забезпечує хорошу зону операційної доступності, дає можливість при необхідності виконувати симультанні втручання і дозволяє знизити кількість післяопераційних ускладнень більш ніж в 10 разів. Задній поперековий позаочеревинний доступ є доцільним для лівобічної адреналектомії при утвореннях до 5 см в діаметрі.

Метою роботи А. А. Хамітова та співавтори було обґрунтування ефективності мінілюмботомічного доступу при хірургічному лікуванні гормонально-активних пухлин НЗ [336]. Частота конверсій у пацієнтів з гормонально-активними пухлинами НЗ склала справа 4 (33,3 %) з 12, ліворуч – 2 (13,3 %) з 15. В одному випадку (одразу після ушивання шкірної рани і повороту пацієнта) спостерігалася масивна кровотеча. Інших післяопераційних ускладнень не виявлено. Післяопераційної летальності не було. Середня тривалість операції становила 61,3 хв. Післяопераційний ліжко-день в реанімації склав 1,1 дня, загальна тривалість – 5,6 ліжко-діб. Автори виділити наступні переваги мінілюмботомічного доступу: забезпечується короткий, позапорожнинний, малоінвазивний доступ з хорошою візуалізацією; немає синдрому внутрішньочеревної гіпертензії (як при ендовідеохірургічних методиках); немає необхідності мобілізувати кишечник, підшлункову залозу (як при лапароскопічній адреналектомії); можливе виконання малоінвазивного втручання після виконання операцій на верхньому поверсі черевної порожнини; простота конверсії (не потребує перекладання, повороту пацієнта); порівняльна дешевизна операції, не потребує дороговартісного обладнання.

Розробка нових методів контролю гемостазу призвела до дискутування відносно одного з принципів адреналектомій: «об'ємне утворення НЗ – адреналектомія». Ці методи поставили питання про необхідність

адреналектомій взагалі, оскільки в деяких ситуаціях може бути виконана резекція НЗ – органозберігаюча операція.

Таким чином, сучасні підходи в хірургічному лікуванні захворювань НЗ, ґрунтовані на широкому впровадженні високоефективних і малоінвазивних технологій, сприяють перегляду низки традиційних рішень діагностичної та лікувальної тактики. Незважаючи на широке обговорення переваг того або іншого доступу до НЗ, єдиної думки відносно вибору доступу в наш час немає. Вибір операційного доступу має бути суворо індивідуальним і враховувати розміри, характер новоутворення, його анатомо-топографічні взаємовідносини з оточуючими органами і тканинами, конституційні особливості пацієнта. При ознаках злоякісності, великих розмірах пухлини, вираженому ожирінні, необхідності симультанних втручань доцільне застосування традиційних доступів. В інших випадках пріоритет повинен віддаватися малоінвазивним методикам. Аналіз результатів малоінвазивних втручань при новоутвореннях НЗ виявив значні переваги ендовідеохірургічних операцій відносно операцій, виконаних традиційним, відкритим доступом. Ендоскопічна адреналектомія поєднує в собі відомі переваги ендоскопічних доступів (мала травматичність, невелика крововтрата, хороший косметичний ефект, зменшення потреби в знеболюючих засобах, зниження тривалості перебування хворих в стаціонарі, психологічна і медико-економічна ефективність) з можливістю адекватної візуалізації патологічного вогнища, його ідентифікації і дисекції [337].

Резюме. Наведена в цьому розділі інформація свідчить, що за останнє десятиліття зросла увага до досліджень з хірургічної патології НЗ. З кожним роком набуває все більшої актуальності через зростання захворюваності на пухлини цього органа, а також збільшення можливостей для візуалізаційної діагностики. У той же час з моменту впровадження до сьогодні не розроблені чіткі показання та протипоказання для використання малоінвазивних методик оперативних втручань на НЗ. Деякі автори стверджують, що розмір новоутворень має не таке важливе значення, як наявність інфільтративного

росту пухлини: були опубліковані повідомлення про успішне видалення пухлин від 10 до 16 см. При цьому залишаються не розв'язані питання методики та об'єму оперативного втручання.

Спроба вирішити окремі з назрілих питань хірургічного лікування патології НЗ здійснена в даному дисертаційному дослідженні.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ, КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ І МЕТОДІВ ЇХ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

2.1. Клінічна характеристика та розподіл обстежених на групи

Дисертаційна робота виконана на базі відділу ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Виконання дисертаційної роботи складалось з трьох основних етапів. На першому етапі (1995–2003 рр.) проводились оперативні втручання на НЗ відкритим (здебільшого бічним люмботомним доступом), які супроводжуються великим травматизмом, пов'язаним з перетинанням значних масивів м'язів, судин і нервів, іноді постає необхідність розсікати діафрагму, розкривати плевральну або черевну порожнини, виконувати резекцію ребер. Другий етап (2004–2014 рр.) бере початок від дати виконання першої лапароскопічної адреналектомії в клініці Центру, за розробками та рекомендаціями провідних спеціалізованих клінік світу (Франція, Італія, Німеччина, Україна). На початку даного періоду не були розроблені чіткі показання для обстеження, показань до хірургічного лікування та використання малоінвазивної методики оперативного втручання. Тож ці роки характеризуються періодом адаптації, розробкою нових методів та етапів відео-ендоскопічного хірургічного доступу та елементів втручання на НЗ залежно від розміру пухлини, віку та конституційних особливостей пацієнта. Також проводилась систематизація обстеження та визначення показань та протипоказань до оперативного втручання. Третій етап (2015-2016 рр.) характеризується періодом впровадження та використання розробок в медичну практику.

Частка загального масиву хворих на патологію НЗ та органів заочеревинного простору, які були прооперовані в хірургічній клініці

УНПЦЕХТЕОіТ МОЗ України з 01.01.1995 по 31.12.2016 рр. склала 1253 пацієнтів.

Ретроспективну дослідну групу склали 813 (82 %) пацієнтів яким було виконано відео-ендоскопічне втручання з приводу патології НЗ (табл. 2.1).

Таблиця 2.1.

Розподіл пацієнтів дослідної групи та групи порівняння залежно від етапів дослідження

Етап дослідження	Групи хворих		Всього
	дослідна (відео-ендоскопічні втручання)	порівняння (люмболапаротомічний доступ)	
Перший	4	131	135
Другий	623	42	665
Третій	186	6	192
Разом ...	813	179	992

Більшість операцій виконувались на одній НЗ (однобічна адреналектомія), що становить 805 (99 %) випадків, і тільки у 8 (1 %) виконане одномоментне хірургічне втручання на обох НЗ. Слід відзначити, що всі 8 (100 %) випадків виконувались трансабдомінальним доступом і критерієм доступу (сторони), з якого розпочинали операцію, зазвичай, був більший розмір (маса) пухлини (НЗ).

Група пацієнтів, яким виконувалось однобічне оперативне втручання на НЗ, було розділена за типом доступу: трансперитонеальний доступ був виконаний в 796 (99,0 %) випадках та ретроперитонеальний доступ – у 9 (1,0 %) пацієнтів (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів за методом оперативного втручання.

Середній вік пацієнтів склав $(45,12 \pm 3,53)$ років. Кількість жінок переважала майже утричі: жінок – 609 (74,91 %); чоловіків – 204 (25,09 %) (рис. 2.2).

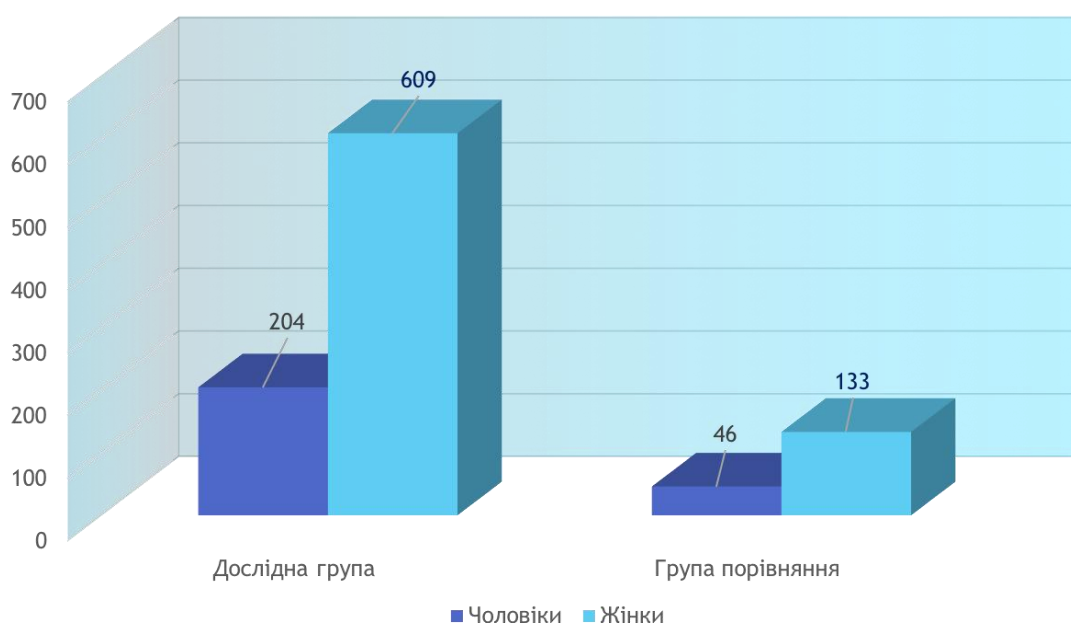


Рис. 2.2. Кількість чоловіків і жінок в дослідній групі та групі порівняння.

Відео-ендоскопічні оперативні втручання виконувались як однобічні так одномоментні двобічні: 805 (99,02 %) та 8 (0,98 %) пацієнтів, відповідно.

Кількість право- і лівобічних пухлин, з унілатеральним ураженням НЗ, приблизно була однаковою: 407 (50,56 %) та 398 (49,44 %) відповідно, з них у ретроперитонеальним (заднім) доступом виконано 9 оперативних втручань, з них дві (22,22 %) правобічних адреналектомії та 7 (77,78 %) – лівобічних. Всім пацієнтам, яким виконувалась одномоментна тотальна або субтотальна адреналектомія (8 пацієнтів), оперативне втручання виконувалось за трансперитонеальною методикою.

За об'ємом операції пацієнти були розподілені на три групи: хворі яким виконана адреналектомія – 778 (95,69 %); резекція в межах візуально-незміненої тканини НЗ – 33 (4,06 %) та діагностична біопсія пухлини у двох (0,25 %) випадках (табл. 2.2).

Групу порівняння із можливим статистично достовірним обчисленням склали випадково відібрані з бази даних 179 пацієнтів, яким було виконане оперативне втручання за відкритою методикою (люмболапаротомія). З даної групи було виключено 19 пацієнтів яким виконувалась однобічна, а іноді двобічна (в два етапи) адреналектомія з приводу хвороби Кушинга та одна хвора з феохромоцитомою в сечовому міхурі (табл. 2.3).

Кількість право- і лівобічних пухлин приблизно була однаковою: 86 (48,0 %) та 93 (52,0 %) відповідно.

За об'ємом операції пацієнти з люмболапаротомним доступом були розділені на чотири групи: хворі яким виконана адреналектомія – у 172 (96,1 %); резекція пухлини (залишався майданчик пухлини на стінках магістральних судин) – у 2 (1,1 %); діагностична біопсія пухлини – у двох (1,1 %) випадках та ревізія заочеревинного простору – у 3 (1,7 %) випадках.

Показаннями до адреналектомії слугували пухлини з будь-яким ступенем підвищення гормональної активності, пухлини розміром понад 4 см в діаметрі (96 % раків > 4 см, 2 % раків < 3 см), пухлини менші 4 см, але з посиленням росту протягом спостереження (за даними СКТ, МРТ та УЗД), підозріння на злоякісний процес НЗ, незалежно від розміру пухлини за даними СКТ, МРТ, сцинтиграфії, ПЕТ.

Таблиця 2.2.

Розподіл хворих в дослідний групі за статтю, віком, зростом, масою тіла, ІМТ, тривалістю операції ($M \pm m$)

Показники, які порівнюються	Групи хворих			
	1-й (n=4)	2-й (n=623)	3-й (n=186)	Всього (n=813)
Стать, абс. (%)				
жінки	1 (25,0)	470 (75,4)	138 (74,2)	609 (74,9)
чоловіки	3 (75,0)	153 (24,6)	48 (25,8)	204 (25,1)
Вік (роки)	$50,0 \pm 2,4$	$48,6 \pm 0,6$	$49,7 \pm 1,1$	$48,9 \pm 0,5$
Маса тіла (кг)	$81,9 \pm 5,1$	$80,5 \pm 2,5$	$81,3 \pm 1,4$	$80,7 \pm 0,6$
Зріст (см)	$175,8 \pm 3,4$	$167,7 \pm 0,9$	$166,5 \pm 1,0$	$167,2 \pm 0,9$
Індекс маси тіла (ІМТ), $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,9 \pm 2,7$	$28,7 \pm 1,2$	$29,05 \pm 1,4$	$28,8 \pm 1,1$
Тривалість операції (хв)	$76,6 \pm 6,4$	$65,63 \pm 3,8$	$61,1 \pm 3,2$	$63,83 \pm 3,4$

Примітка. Достовірної різниці між підгрупами не виявлено за критерієм Хі-квадрат Пірсона ($p > 0,05$).

Протипоказання до лапароскопічної адреналектомії можна розділити на абсолютні та відносні. До абсолютних протипоказань ми відносили: рак з інвазією в суміжні структури, регіонарні макро-метастази, істотну деформацію анатомічних взаємовідносин через запальні та злукові зміни, пухлинні процеси в зоні втручання. Відносними протипоказаннями ми вважали великі розміри пухлини (понад 11–12 см), попередні втручання на органах черевної порожнини (очікуваний злуковий процес), доведений рак НЗ (дані пункційної біопсії, наявність віддалених метастазів).

Водночас велика частина (71 (95,9 %) з 74) всіх ендоскопічних втручань, зроблених за умов злукового процесу (як ліворуч, так і праворуч), завершилися сприятливо без конверсії у відкриту операцію.

Таблиця 2.3.

Розподіл хворих в групі порівняння за статтю, віком, зростом, масою тіла, ІМТ, тривалістю операції (М ± m)

Показники, які порівнюються	Групи хворих			
	1-й (n=131)	2-й (n=42)	3-й (n=6)	Всього (n=179)
Стать, абс. (%)				
жінки	97 (74,0)	30 (71,4)	6 (100,0)	133 (74,3)
чоловіки	34 (26,0)	12 (28,6)	0 (0)	46 (25,7)
Вік (роки)	41,2 ± 1,3	45,7 ± 2,5	49,7 ± 1,1	48,9 ± 0,5
Маса тіла (кг)	80,9 ± 1,8	80,8 ± 2,4	86,0 ± 2,8	81,2 ± 2,1
Зріст (см)	168,8 ± 1,4	166,9 ± 0,9	167,5 ± 1,1	167,4 ± 1,2
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	28,7 ± 1,1	29,0 ± 1,2	31,05 ± 1,4	29,0 ± 1,1
Тривалість операції (хв)	144,8 ± 4,7	135,2 ± 3,5	117,4 ± 3,2	136,3 ± 3,3

Примітка. Достовірної різниці між підгрупами не виявлено за критерієм Хі-квадрат Пірсона ($p > 0,05$).

Навіть після перенесеного панкреонекрозу, нефректомії, геміколектомії, перфоративної виразки шлунка, трансперитонеальні право- або лівобічні адреналектомії виявилися здійсненими і успішними. В цілому тільки у трьох (4,1 %) випадках довелося вдатися до лапаротомії для закінчення операції у зв'язку з вираженим злуковим процесом. Розміри пухлини також не мали вирішального значення, якщо була відсутня інвазія або інфільтрація тканини навколо пухлини. У 132 (18,8 %) випадків лапароскопічні адреналектомії виконувалися при розмірах пухлин від шести до 16 см. Часто пацієнти мали надмірну масу тіла і ожиріння (ожиріння ІІІ ст. спостерігалось у 15 % хворих), що у разі відкритої операції потребувало б суттєвого збільшення довжини розрізу для адекватного доступу.

Ретроперитонеальна ендоскопічна адреналектомія взагалі застосовується лише у невеликому відсотку таких пацієнтів у зв'язку з анатомічними обмеженнями зони втручання, що не дозволяють видаляти великі (понад 4 см) пухлини.

У разі виконання операцій при злоякісних пухлинах НЗ рішення про конверсію приймалося через 10–15 хвилин від початку операції при виявленні обмеженої рухливості пухлини, ознак інвазії або метастазах в найближчі лімфатичні вузли (паракавальні, парааортальні).

За нозологією всі пацієнти дослідної групи були розподілені наступним чином: гормонально-активні пухлини і гіперплазії (феохромоцитомы, кортикостероми, альдостероми, андростероми) та ІН (мієлоліпоми, невролемоми, нейробластоми, гематоми, кісти, метастатичні ураження НЗ). Залежно від морфологічної будови пухлини та гормонпродукуючої функції чи її відсутності, всі хворі були розділені за наступними нозологічними одиницями: пацієнти із синдромом Кушинга та наявною кортикостеромою – 208 випадків; пацієнти з ПГА – 237 випадків, пацієнти з гіперпластичними ураженнями НЗ (ВРМАН, РPNAD) – 50 випадків, пацієнти з кортикостеромою великих розмірів (>4 см) без явної клінічної та лабораторної гормональної активності – 88 випадків, пацієнти із хворобою Кушинга – 3 випадки, пацієнти з катехоламінпродукуючою пухлиною НЗ (феохромоцитома-бластома) – 141 випадок; пацієнти зі злоякісними процесами та поодинокими метастатичними ураженнями НЗ з пухлин інших органів – 51 випадок; пухлинні та псевдо-пухлинні гормонально-неактивні утворення (інциденталома) – 97 випадків (табл. 2.4).

Група пацієнтів із СК та наявною кортикостеромою включала 28 (13,46 %) пацієнтів з класичним проявом хвороби та 180 (86,54 %) пацієнтів з автономною секрецією кортизолу кортикостеромою. Пацієнтів з двобічними гіперпластичними ураженнями НЗ становили хворі на ВРМАН-синдром та РPNAD-синдром: 45 (90 %) та 5 (10 %) пацієнтів відповідно.

Таблица 2.4.

Розподіл пацієнтів з поєднаною патологією надниркових залоз

[illegible]

Всі чотири пацієнти були направлені на оперативне лікування з приводу кісти НЗ великих розмірів, але при доопераційному обстеженні була виявлена автономна секреція кортизолу, що було підтверджено інтраопераційним збільшенням кори НЗ та патогістологічним дослідженням. У 6,45 % випадків на тлі первинного гіперпаратиреозу (аденома) нами діагностовано 4 інциденталомии надниркових залоз (2 кісти, 1 невролемома та 1 гематома).

Поєднання первинного гіперальдостеронізму з катехоламін-секретуючими пухлинами відзначалося у 4,85 %.

6,45% пацієнтів мали злоякісні новоутворення НЗ в поєднанні з первинним гіперальдостеронізмом, кортикостеромою і кортизолемією.

Слід зазначити, що кількість нозологічних одиниць перевищувала кількість пацієнтів. Це пов'язано з тим що у деяких пацієнтів, в 62 (7,63 %) випадків, ми спостерігали поєднані пухлини як з одного шару НЗ (кортикостерома та альдостерома, ВРМАН та альдостерома), так і різних (феохромоцитома та кортикостерома, феохромоцитома та альдостерома).

Так більшість (53,23 %) пацієнтів мали патологію (пухлини) кори НЗ та кортизолемію в поєднанні з ПГА. В той же час у 16,13 % хворих ПГА доповнював гіперкортизолемію, яка була наслідком гіперпластичних змін кори НЗ (ВРМАН, РРНАД). 6,45 % пацієнтів було прооперовано з приводу кісти НЗ та гіперпластичного враження кори НЗ.

Ще по одному (1,61 %) хворому спостерігалася поєднана патологія: одиночний метастаз раку нирки в НЗ та кортикостерома без гормональної активності; феохромоцитома та гормонально-активна кортикостерома; АКР і гангліоневрома; кіста та гіперплазія мозкового шару НЗ.

Характеристика прооперованих лапароскопічним методом пацієнтів з інциденталомами наведена в таблиці 2.5.

Більшість (63,3 %) хворих припадало на жіночу стать, тривалість операції становила в середньому ($76,6 \pm 6,4$) хв, а перебування в стаціонарі – ($10,4 \pm 0,5$) днів.

Таблиця 2.5.

Характеристика пацієнтів з інциденталомами (M±m)

Показники, які порівнюються	Групи хворих (n=79)
Стать, абс. (%)	
жінки	50 (63,3)
чоловіки	29 (36,7)
Вік (роки)	43,6 ± 1,7
Маса тіла (кг)	79,4 ± 2,9
Зріст (см)	169,8 ± 3,4
ІМТ, кг/м ²	27,7 ± 2,6
Тривалість операції (хв)	76,6 ± 6,4
Тривалість перебування в стаціонарі, дні	10,4 ± 0,5

У таблиці 2.6 представлені деякі показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів з інциденталомами.

Таблиця 2.6.

Деякі показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів з інциденталомами (M ± m)

Показники, які порівнюються	Групи хворих	
	дослідна (n=79)	порівняння (n=42)
Електроліти, ммоль/л:		
калій	4,62 ± 0,05	4,32 ± 0,06
натрій	141,8 ± 0,6	140,5 ± 0,4
кальцій	1,25 ± 0,07	1,24 ± 0,01
Метанефрини сечі, мкг/24 год	149,6 ± 18,7	168,5 ± 13,8
Кортизол сечі, мкг/24 год	290,6±56,5	230,5±17,3
Альдостерон, пг/мл	156,1 ± 28,8	185,5 ± 14,6
АКТГ, пг/мл	18,1 ± 1,6*	38,2 ± 2,8
Адреналін, нг/л	58,5 ± 3,8	62,5 ± 5,3

Продовження таблиці 2.6.

Норадреналін, нг/л	$64,7 \pm 12,7^*$	$300,0 \pm 22,7$
Кортизол, мкг/дл	$12,4 \pm 2,1$	$13,35 \pm 1,19$
Нічна дексаметазонова проба, мкг/дл	$1,62 \pm 0,11$	$<1,8$
Післяопераційний рівень кортизолу, мкг/дл	$15,1 \pm 2,32$	$13,35 \pm 1,19$

Примітка. * – статистично достовірна різниця за критерієм Уїлкоксона.

В обстежених хворих спостерігалися достовірно підвищені рівні АКТГ і норадреналіну у порівнянні з групою порівняння.

Упродовж періоду підготовки до операції за показаннями всім пацієнтам з гормонально-активними пухлинами НЗ призначали курс патогенетичної (α -адреноблокатори, спіронолактон) та симптоматичної терапії (корекція електролітів сироватки крові, стабілізація АТ тощо).

При цьому встановлені достовірні відмінності рівнів АКТГ і норадреналіну у порівнянні з групою порівняння.

За необхідності в передопераційному періоді всім пацієнтам з гормонально-активними пухлинами НЗ призначався курс патогенетичної (α -адреноблокатори, спіронолактон) та симптоматичної терапії (корекція електролітів сироватки крові, стабілізація АТ тощо).

2.2. Методи дослідження

Для обстеження пацієнтів із пухлинами НЗ на до- та післяопераційному періоді використовувались наступні методи дослідження:

а) вивчення анамнестичних даних, історії хвороби, препаратів для лікування АГ;

б) огляд і фізикальне обстеження хворих, що включало вимірювання АТ після десятихвилинного відпочинку, вимірювання маси тіла хворого;

в) загальні клінічні аналізи крові та сечі, визначення глікемії, біохімічне дослідження крові з визначенням сечовини, креатиніну та електролітів (калію, натрію, сироваткового рівня кальцію);

г) визначення рівня кортизолу, альдостерону, АРП та їх співвідношення, адреналіну, норадреналіну, метанефринів та норметанефринів плазми крові;

д) визначення добової сечі на кортизол, вільних метанефринів та норметанефринів;

е) нічний дексаметазоновий (1 мг) тест для визначення рівня кортизолу крові (супресія вважалася, якщо рівень кортизолу становив менше 1,8 мкг/дл);

ж) визначення рівня кортизолу слини в 23-00;

з) визначення рівня кортизолу плазми крові всім хворим в післяопераційному періоді (друга-третья доба після відміни замісної терапії);

і) альдостерон та ренін визначали імуноферментним методом (Thermo Labsystems, IEMS Reader MF, Фінляндія). Чутливість методу для альдостерону складає 0–1000 пг/мл, реніну – 1,38–128 пг/мл. Базальний рівень альдостерону менше 165 пг/мл вважається нормальним;

ї) у випадках, коли АРП плазми перевищувала 2,5 пг/мл, а вміст альдостерону був підвищений, проводили тест з навантаженням 0,9 % натрію хлориду або каптоприловий тест (інфузійний тест навантаження сіллю: внутрішньовенне введення 2 л фізіологічного 0,9 % розчину хлориду натрію протягом чотирьох годин з подальшим визначенням концентрації альдостерону плазми; рівень < 50 пг/мл вважається малоімовірним для ПГА, >100 пг/мл – позитивним результатом). Серед побічних ефектів проведення тестів відзначають підвищення АТ, неприємне відчуття уздовж вени, де відбувається інфузія. Зазвичай ці відчуття проходять самостійно після припинення проведення тесту, у деяких випадках, коли АТ перевищував 160/90 мм рт. ст. після проведення тесту, пацієнтам давали препарат

Каптопрес під язык (в результаті через 30-40 хвилин спостерігали нормалізацію АТ і поліпшення стану пацієнтів);

й) УЗД НЗ проводили на апараті для ультразвукового сканування фірми Thoshiba, модель Nemio XG із лінійним датчиком частотою 7,5–10 МГц. На підставі даних ультрасонографії визначали розміри та форму НЗ та наявність пухлини, її розмірів. УЗД НЗ проводили у відділенні функціональної діагностики УНПЦЕХТЕОіТ;

к) СКТ виконувалось на апараті TOSHIBA, модель – TSX-101A AQUILION, реконструкція 3D – на станції VITREA 2. Товщина зрізів 0,5 мм. Для внутрішньовенного контрастування використовувався контраст Ультравіст 370 із розрахунку 2 мл на 1 кг маси тіла. Вивчались форма, розміри, структура НЗ. Пухлину оцінювали за наступними параметрами/критеріями: форма, розміри, нативна щільність та характеристики накопичування контрастної речовини, вимивання контрастної речовини під час контрастування у венозній (60 секунд від початку введення контрасту), відтермінованій фазах (15 хв від початку введення контрасту), відношення до оточуючих органів та судин (наявність ознак інвазії).

Вивчались розміри НЗ, зміни структури паренхіми, щільність та розміри пухлини (нативна, після внутрішньовенного введення контрастної речовини та відтермінована фази);

л) остаточне патоморфологічне дослідження видалених пухлин проводили методом світлової мікроскопії у відділенні патоморфології УНПЦЕХТЕОіТ;

м) пацієнтам з лабораторно підтвердженим діагнозом ПГА, у яких не знаходили чітку поодинокую пухлину НЗ або візуалізовувались двобічні пухлини (гіперплазія) НЗ, або тим, які наполягали на хірургічному лікуванні, проводився селективний відбір крові з надниркових вен (СВКНВ) на апараті Diagnost 76 plus, Phillips, (Голандія). Дослідження крові проводили на визначенні співвідношення альдостерону до кортизолу. Перед проведенням

СВКНВ всім хворим проводився нічний дексаметазоновий тест, пацієнти, які не мали супресії кортизолу (супресія вважалася, коли рівень кортизолу становив менше 1,8 мкг/дл), ця група пацієнтів була виключена з дослідження. Латералізація процесу рахувалась доведеною, якщо співвідношення альдостерон/кортизол в одній з надниркових вен було вищим за протилежний наднирник у 2–4 рази та вище. Помилка розташування катетера (невірна канюляція вени НЗ, яка спостерігалась практично завжди з правого боку) визначалась за відсутності принаймні 20 % перевищення концентрації кортизолу над рівнем концентрації кортизолу в нижній порожнистій вені.

н) ЕхоКГ проводилась на апараті Phillips CX 50 (Голандія) та KONTRON medical (Франція). Модель – «Imagic agile» з використанням М-режиму, В-режиму, кольорового, імпульсного та постійного доплера.

о) діагностику хронічної серцевої недостатності проводили за загальновизнаними критеріями з поділом на I, IIa, IIb та III стадії, а також на I-IV функціональні класи за класифікацією Нью-Йоркської Серцевої Асоціації (NYHA);

п) оперативні втручання проводили на обладнанні, яке містило стандартний набір приладів: на першому етапі (2004–2011 рр) – контролер камери «Karl Storz» (Німеччина), камера, інсуфлятор, відсмоктувач-аспіратор «Visar» (Німеччина), монітор «Sony-20» (Японія), електрохірургічний високочастотний прилад «Soring-601» (Німеччина), ультразвуковий скальпель-ножиці «Ultracision» Ethicon (США) та набір ендоскопічних інструментів «Visar» (Німеччина); від 2011 року по теперішній час оперативні втручання виконувалися на лапароскопічній стійці, яка включала монітор, камеру, контролер камери, освітлювач, ультразвуковий скальпель-ножиці, інсуфлятор, відсмоктувач-аспіратор електрохірургічний високочастотний прилад та набір ендоскопічних інструментів «Olympus» (Японія). З 2016 р. для розсічення тканин та надійного гемостазу ми

використовували генератор «Valleylab-LigaSure» – «Covidien-Medtronic» (США).

З метою уніфікації введення, зберігання та обчислення отриманих первинних результатів обстежених і пролікованих хворих, а також осіб групи контролю, була розроблена база даних на основі програмної оболонки Microsoft Excel-2010 (Microsoft Corp., 1992–2017). Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди і медіани, аналізом гістограм розподілу даних за допомогою тестів Шапіро-Уїлка та Левене.

Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували t-критерій Стюдента для незалежних груп у разі відповідності даних нормальному розподілу. У випадку непараметричних даних для цього використовували критерій Крускала-Уолліса. Дисперсійний аналіз проводили з метою перевірки статистичної значущості різниць між середніми декількох груп із використанням точного критерію Фішера. Достовірність змін показників у динаміці лікування у разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стюдента. У випадках розподілу, відмінного від нормального, користувалися критерієм Вілкоксона. Кореляційний аналіз у випадках нормального розподілу даних проводили методом Пірсона, при розподілі даних, відмінних від нормального, користувалися методом Спірмена із встановленням статистичної значущості коефіцієнтів кореляції. Кореляційний зв'язок із силою нижче 0,3 розцінювався як слабкий, із силою від 0,2 до 0,7 – середньої сили та більше 0,7 – сильний кореляційний зв'язок. Статистичний аналіз віддалених результатів лікування проводили з використанням метода обчислення співвідношення шансів з визначенням 95% довірчих інтервалів (ДІ).

Математична обробка отриманих даних проводилася на PC HP20 Intel Core 2 Duo T6570 за допомогою комп'ютерної програми PAST Version 2.17 (Copyright Hammer, 1999-2017). Достовірною вважали ймовірність похибки менше 5 % ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ПОКАЗАННЯ ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ІЗ ГІПЕРКОРТИЗОЛЕМІЄЮ

3.1. Діагностика та лікування кортикостером із клінічним та субклінічним синдромом Кушинга

Враховуючи складність і дискусійність дослідження проблеми, стала зрозумілою відправна точка: визначення особливостей діагностики та лікування хворих з гіперпластичними захворюваннями кори НЗ та гіперкортизолемією.

Клінічно виражений СК, як прояв тривалої дії значного надлишку глюкокортикоїдів, є тяжким системним захворюванням із високим ризиком тяжких ускладнень і смерті та таким, що зазвичай діагностується на підставі типових проявів фенотипу. На відміну від класичного симптомокомплексу, спричиненого значною гіперкортизолемією (детально описаного Гарвеєм Кушингом понад 100 років тому), клінічні прояви помірного надлишку глюкокортикоїдів є часом майже непомітними, маскуються іншими поширеними захворюваннями (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ожиріння, остеопороз) та потребують ретельного клініко-лабораторного пошуку та підтвердження [154].

Кортизол – один з основних і найактивніших стероїдних гормонів, які продукуються клітинами кори НЗ, діє через специфічний рецептор на безліч тканин і органів-мішеней, що пояснює різноманітність проявів хронічного надлишку цього гормону у вигляді специфічних змін і симптомів, наведених у таблиці 3.1 [175].

Деякі ознаки (і особливо сукупність ознак) синдрому Кушинга унікальні – це червонувато-фіолетові стрії, повнокрів'я обличчя, проксимальна м'язова слабкість, витончення шкіри і остеопороз [153].

Таблиця 3.1.

Специфічні клінічні симптоми синдрому Кушинга [153]

Ознаки/симптоми	Частота, %
Дорсоцервікальне ожиріння («горб буйвола»)	97
Місяцеподібне обличчя	89
Артеріальна гіпертензія	76
Витончення шкіри / гематоми без видимих травм	75
ЦД або порушення толерантності до глюкози	70
Гонадотропна дисфункція	69
М'язова слабкість	68
Гірсутизм/акне	56
Депресія	55
Остеопороз	40
Набряки	15
Полідипсія/поліурія	10
Грибкові захворювання	8

Відсутність поєднання найбільш характерних ознак вказаного симптомокомплексу або їх ізольовані прояви значно ускладнюють діагностику, відстрочують встановлення правильного діагнозу на роки, знижують шанси хворого на повне одужання, збільшують ризики летальних результатів, виникнення ЦД, інсультів та інфаркту міокарда (ІМ) [149].

Існує декілька споріднених термінів, які описують стан помірної гіперкортизолемії: субклінічний, передклінічний, прихований, стертий, м'який СК, однак всі вони відображають стан неповних чи малих проявів

захворювання за наявного лабораторного надлишку глюкокортикоїдів. Це може бути початковою стадією розвитку «великого» синдрому Кушинга, або тривалим малопомітним та незагрозливим станом без прогресування у часі [155].

Клінічна межа між прихованим і легким (м'яким, стертим) симптомокомплексом Кушинга досить відносна, однак ці два стани можуть бути охарактеризовані набором доволі специфічних показників різних категорій. Типові поєднання ознак субклінічного і легкого синдрому Кушинга (по М. Terzolo та співавт., 2012) наведені в таблиці 3.2 [180].

Реальний масштаб зазначеної проблеми проявляється в тому, що клінічно явні варіанти хвороби та синдрому Кушинга є рідкісними ендокринними захворюваннями. Європейські популяційні дослідження повідомляють про частоту захворюваності в два-три випадки на 1 мільйон жителів за рік і поширеності 1,2–5,5 на 100 000 популяції [229]. Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки, вік пацієнтів з вперше встановленим діагнозом – від 20 до 40 років, діагностика часто запізнена і становить від двох до п'яти років від моменту маніфестації.

Водночас на різноманітні за патогенезом приховані або субклінічні форми синдрому Кушинга може припадати в десятки разів більша кількість пацієнтів (за різними даними від 0,1 до 2 % населення). До цього слід додати не менше 1 % популяції, яким призначається прийом стероїдних гормонів в різноманітних лікарських формах з лікувальною метою і в яких може потенційно розвинутися екзогенний синдром Кушинга, а також стани, йменовані псевдо-Кушинг – синдромом, пов'язані з минущою функціональною активацією кори НЗ або зниження метаболізму стероїдних гормонів (хронічний стрес, перевтома, алкоголізм, ожиріння, депресія та інші психічні розлади, у тому числі анорексія, погано контрольований ЦД тощо). Фізіологічним станом, пов'язаним з підвищеним рівнем кортизолу за відсутності СК, є вагітність [175].

Таблиця 3.2.

Поєднання ознак субклінічного і легкого синдрому Кушинга [180]

Показники	Субклінічний СК	Легкий (стертий) СК
Стать	Незначна перевага жінок	Значна перевага жінок
Вік на час діагностики	Зазвичай більше 50 років	Зазвичай менше 50 років
Особливості виявлення	Випадкове виявлення (Дані УЗД часто стають причиною подальших лабораторних тестів)	Зазвичай виявляють на підставі клінічної підозри (Ендокринологічні тести є підставою для візуалізаційної діагностики)
Причина	Зазвичай – аденома НЗ	Зазвичай – аденома гіпофіза
Клінічна маніфестація	Один або більше компонентів метаболічного синдрому Наявність неспецифічних компонентів СК	Один або більше компонентів метаболічного синдрому Одна або більше специфічних ознак СК (зазвичай від мінімального до легкого ступеня вираженості)
Біохімічні прояви	Порушена відповідь на ДМП ВКС зазвичай у нормі ОКС зазвичай у нормі АГТГ зазвичай низький	Порушена відповідь на ДМП ВКС зазвичай в нормі або злегка підвищений ОКС зазвичай підвищений АГТГ може бути різним
Перебіг хвороби	Зазвичай повільно прогресує в яскравий СК Гіпокортицизм може розвинути після видалення пухлини НЗ	Зазвичай неухильно прогресує в яскравий СК Гіпокортицизм розвивається завжди після видалення пухлини

Примітка. ДМП – дексаметазонова проба; ВКС – вільний кортизол добової сечі; ОКС – кортизол слини опівночі; АКТГ – адренокортикотропний гормон.

Найбільш загрозливими і схильними до прогресування патогенетичними формами СК є класичні його варіанти:

1) гіпофізарний (пов'язаний з розвитком кортикотропін-секретуючої пухлини гіпофіза) або власне хвороба Кушинга, що становить не менше 80 % усіх випадків захворювання;

2) наднирниковий СК (зумовлений автономною, тобто незалежною від стимулюючої дії кортикотропіну, гіперсекрецією кортизолу НЗ, унаслідок їх пухлинного ураження або гіперплазії), що охоплює 15–20 % випадків;

3) АКТГ-ектопічний СК (викликається позагіпофізарною нейро-ендокринною пухлиною, яка синтезує АКТГ). Цей рідкісний стан забезпечує гіперкортизолемія, що становить менше 1 % всіх випадків.

Відповідно до зазначених вище причин гіперкортизолемії розгортається і сценарій маніфестації СК: при повільно зростаючих пухлинах НЗ і гіпофіза він може тривати роками і навіть десятиліттями, а при АКТГ-ектопічному синдромі зазвичай прогресує бурхливо, призводячи за декілька місяців до загрозливих життю порушень метаболізму і ускладнень, таких як гіпокаліємія, інфекційні захворювання, геморагічні процеси, сепсис [180].

Таким чином, обговорюючи проблему прихованої гіперкортизолемії і шляхи її вирішення, слід виділяти два основних напрямки діагностики:

1) усі випадки виявлення ІН (або пацієнтів з початковими гормонально-неактивними утвореннями НЗ, які вже перебувають під спостереженням), а також випадково виявлені аденоми гіпофіза;

2) пацієнти, які за сукупністю своїх неспецифічних симптомів можуть занепокоїти лікарів стосовно можливого прихованого СК, як першопричини їх хворобливого стану (ожиріння, ЦД, остеопороз, переломи, АГ, схильність до інфекцій тощо).

Завданням дисертаційного дослідження було встановлення за даними літератури та власних клінічних спостережень частоти виявлення субклінічного СК серед окремих категорій пацієнтів ендокринологічного

профілю та хворих з пухлинами НЗ, визначити найбільш доцільні лабораторні діагностичні критерії.

В даний час основним діагностичним тестом виявлення автономної гіперсекреції кортизолу є нічний дексаметазоновий тест з 1 мг дексаметазону, який призначається перорально в 23-00 і вимірюванням кортизолу сироватки в 9-00 наступного ранку. Збільшення дози дексаметазону до 2 і 4 мг не показало підвищення діагностичної точності тесту. Порогове значення рівня кортизолу, яке свідчить на користь гіперкортизолемії, переглядалося за останні 10 років у бік зниження – від 5 мкг/дл до 3 мкг/дл і до 1,8 мкг /дл (згідно з останніми рекомендаціями Європейського товариства ендокринологів [3]). Слід зазначити, що результати, які перевищують 5 мкг/дл, завжди підтверджують діагноз, значення менше 1,8 мкг/дл – завжди виключають його. Проміжні значення супроводжуються більшою чи меншою ймовірністю помилки. Таке посилення критерію при збільшенні чутливості тесту відповідно знижує його специфічність, тобто призводить до можливого збільшення хибно-позитивних результатів (до 15 %), однак дозволяє не пропустити непоміченими практично всі випадки субклінічного СК. Так, при використанні в нічному дексаметазоновому тесті найбільш жорсткого порогового рівня в 5 мкг/дл, на практиці будуть отримані «нормальні» результати для 75% автономних гіперсекретуючих кортизол аденом НЗ, тобто $\frac{3}{4}$ пацієнтів втрачають можливість своєчасно запобігти прогресуванню симптоматики СК та його ускладнень.

Ураховуючи циклічний і нерівномірний характер секреції кортизолу НЗ і їх пухлинами, багато хто з авторів рекомендують проведення повторних і додаткових тестів, а діагноз виставляти на підставі двох і більше позитивних результатів. До числа додаткових лабораторних аналізів відносять визначення рівня вільного кортизолу в добовій сечі, дослідження добового ритму секреції кортизолу в крові (серійне визначення кортизолу сироватки протягом доби), дослідження кортизолу крові опівночі,

дослідження кортизолу в слині вночі, дослідження метаболітів кортизолу в крові та сечі (застарілий метод), внутрішньовенний тест з 4 мг дексаметазону (видається більш жорстким і трудомістким) і застосовувана частіше інших мала дексаметазонова проба з 2 мг дексаметазону за 48 год.

В дослідну групу було відібрано 50 пацієнтів з гіперпластичними ураженнями кори НЗ. З дослідної групи були виключені хворі з комбінованою патологією кори НЗ, де поряд з гіперпластичними змінами була виявлена кортикальна пухлина. Пацієнтів з двобічними гіперпластичними ураженнями НЗ становили хворі на ВРМАН-синдром та PPAD-синдром: 45 (90 %) та 5 (10 %) пацієнтів відповідно.

За період з 1995 по 2013 рр. в хірургічній клініці Центру було прооперовано 824 хворих з патологією НЗ. 614 (74 %) операції були виконані за допомогою лапароскопічної (ендоскопічної) техніки (розпочинаючи з кінця 2003 р.). Більш ретельно були досліджені 622 пацієнти за останнє десятиріччя (період 2004–2013 рр.). Серед них переважали ураження кори НЗ. За гістологічною будовою зразки гіперпластичних змін у НЗ представляли собою: адренокортикальні аденоми – 380 (61 %), в т.ч. альдостероми – 167; вузлова гіперплазія кори НЗ – 91 (15 %); феохромоцитомы – 83 (14 %); феохромобластоми – 15 (2,4 %); АКТ – 10 (1,6 %); мієлоліпоми – 9 (1,4 %); кісти НЗ – 17 (2,8 %); гематоми – 6 (1 %); неврилемоми, нейробластоми – 6 (1 %), а також метастази до НЗ – 5 (1 %). Певна кількість пацієнтів мали поєднані захворювання НЗ.

Консультативна поліклініка Центру приймає щорічно 35–80 тисяч пацієнтів, з яких 7% - хворі із підозрою на захворювання НЗ. Для багатьох з них актуальним стає питання наявності субклінічного СК (пухлини НЗ, гіпофіза, ожиріння, ЦД, підозра на ендокринну симптоматичну АГ).

Нами проаналізовано результати скринінгу субклінічного СК серед 324 пацієнтів із ожирінням, 578 пацієнтів із підозрою на ендокринну гіпертензію та ПГА.

Серед амбулаторних пацієнтів, яким було проведено комплексну лабораторну діагностику можливих причин симптоматичної АГ, субклінічний СК було встановлено у 14 (2,4 %) з 578, загалом на тлі ПГА, що було діагностовано у 58 (10 %) осіб. В 11 з 14 пацієнтів гіперпродукція кортизолу була зумовлена аденомою коркового шару НЗ, у трьох – вузловою гіперплазією (у двох випадках – двобічною, в рамках АКТГ-незалежної макронодулярної гіперплазії НЗ, так званого АІМАН-синдрому).

У таблиці 3.3 наведена характеристика обстежених і пролікованих пацієнтів з гіперкортицизмом, включно із субклінічним синдромом Кушинга.

Таблиця 3.3.

**Характеристика пацієнтів з гіперкортицизмом
(в т.ч. субклінічний синдром Кушинга), (M±m)**

Показники, які порівнюються	Групи хворих (n=211)
Стать, абс. (%)	
жінки	176 (83,4)
чоловіки	35 (16,6)
Вік (роки)	50,4 ± 0,9
Маса тіла (кг)	82,3 ± 1,4
Зріст (см)	166,5 ± 4,1
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	30,4 ± 3,5
Тривалість операції (хв)	60,3 ± 7,9
Тривалість перебування в стаціонарі, дні	9,1 ± 0,3
Тривалість стаціонарного лікування після операції, дні	8,02 ± 0,33

В групі пацієнтів із клініко-лабораторними ознаками метаболічного синдрому (ожиріння, ЦД, АГ) прихований СК (без яскравих типових фенотипових кушингоїдних рис) було виявлено у 9 % (29 з 324 обстежених). При подальших візуалізаційних обстеженнях первинну патологію НЗ, тобто власне СК з м'яким перебігом, було доведено у 21 хворого (аденома у 17 та

нодулярна гіперплазія – у 4 пацієнтів). Для 8 пацієнтів було підтверджено гіпофізарний СК (хворобу Кушинга).

Аналіз клініко-лабораторних та гістологічних даних в групі прооперованих з приводу пухлин НЗ пацієнтів виявив високу поширеність СК. Так пухлини коркового шару посідали основне місце серед причин адреналектомій у 622 хворих: 380 (61 %) доброякісних кортикостером та 10 (1,6 %) випадків АКР. Частота гіперкортизолемії серед них дорівнювала 24,1 % (94 пацієнти), в тому числі явний синдром Кушинга у 35 (9 %) та його субклінічний варіант – у 59 (15,1 %).

Крім того, варто урахувати, що навіть невеликий ріст аденоми кори НЗ в діаметрі надає вельми значний приріст пухлини в обсязі і відповідно збільшення кількості секретуючих клітин, що, як правило, виражається в появі ознак гіперпродукції кортикостероїдів навіть за відсутності субклінічного СК спочатку. Це важливо в першу чергу для моніторингу невеликих (до 4 см) аденом НЗ без ознак малігнізації (тобто чітка округла форма, щільність нижче 10 HU при нативних комп'ютерних знімках), які згідно з сучасною консенсусною настановою можуть перебувати під спостереженням без операції в разі відсутності гормональної активності.

Ми спостерігали таку конверсію «німих» пухлин у гормонально-активні у 21 з 52 пацієнтів з невеликими (12–36 мм) доброякісними (за даними КТ) пухлинами НЗ протягом від двох до шести років спостереження (в середньому 3,2 роки). Посилення росту пухлин при цьому було малоістотним (від 8 до 17 мм, 11 мм в середньому). Таких пацієнтів ми відбирали до хірургічного лікування шляхом лапароскопічної адреналектомії.

За показниками електролітного та гормонального балансу пацієнти з гіперкортицизмом (в т.ч. із субклінічним синдромом Кушинга) достовірно відрізнялися від результатів контрольної групи за вмістом АКТГ, альдостерону, адреналіну і кортизолу (таблиця 3.4).

Спостереження за прооперованими хворими протягом 2–10 років (в середньому $7,4 \pm 2,3$ роки) продемонструвало послаблення проявів гіперкортизолемії у більшості з них.

Так, АГ стала більш контрольованою у всіх хворих, а у пацієнтів з асоційованим гіперальдостеронізмом зникла в 46 % випадків.

Таблиця 3.4.

Деякі показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів з гіперкортицизмом (в т.ч. субклінічний синдром Кушинга), ($M \pm m$)

Показники, які порівнюються	Групи хворих	
	дослідна (n=211)	порівняння (n=42)
Електроліти, ммоль/л:		
калій	$4,52 \pm 0,06$	$4,32 \pm 0,06$
натрій	$142,8 \pm 0,46$	$140,5 \pm 0,4$
кальцій	$1,19 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,01$
Метанефрини сечі, мкг/24 год	$129,8 \pm 10,7$	$168,5 \pm 13,8$
Кортизол сечі, мкг/24 год	$288,5 \pm 55,3$	$230,5 \pm 17,3$
АКТГ, пг/мл	$17,6 \pm 4,8^*$	$38,2 \pm 2,8$
Альдостерон, пг/мл	$245,4 \pm 24,6^*$	$185,5 \pm 14,6$
Адреналін, нг/л	$22,8 \pm 6,1^*$	$62,5 \pm 5,3$
Норадреналін, нг/л	$267,7 \pm 44,7$	$300,0 \pm 22,7$
Кортизол, мкг/дл	$21,38 \pm 2,11^*$	$13,35 \pm 1,19$
Нічна дексаметазонова проба, мкг/дл	$40,5 \pm 9,6$	$< 1,8$
Післяопераційний рівень кортизолу, мкг/дл	$13,32 \pm 0,67$	$13,35 \pm 1,19$

Примітка. * – статистично достовірна різниця за критерієм Уїлкоксона.

Зниження маси тіла відбувалося протягом першого року та досягало нормальних меж у 67%. Зникнення симптомів ЦД спостерігалось у 14%

пацієнтів, пом'якшення перебігу – у 96 % хворих. Менш помітним було відновлення щільності кісток за даними денситометрії. Воно було зареєстровано лише у 8 % обстежених, але період спостереження був недостатньо довгим, а охоплення рентгенівською денситометрією – неповним.

Надати відповідь на питання, наскільки суттєвим може виявитися для здоров'я пацієнтів субклінічний СК, допоможуть лише масштабні рандомізовані контрольовані проспективні дослідження. Такі дослідження до даного часу практично не проводилися. Всі опубліковані дані мають певні недоліки – більшість з них мають ретроспективний характер, групи порівняння вибиралися довільно, використовувалися неоднакові критерії лабораторної діагностики. Водночас отримано достатньо однозначну відповідь на питання про шкоду для здоров'я прихованої гіперкортизолемії. Тривалий надлишок кортизолу призводить до інсулінорезистентності, ожиріння, гіперглікемії та її ускладнень, підвищеному ризику кардіоваскулярних ускладнень, прогресування атеросклерозу, остеопорозу і підвищеного ризику переломів. При цьому низка робіт, які направлені на дослідження ефекту адреналектомії при аденомах НЗ і субклінічному СК, переконливо демонструють можливість зворотного розвитку більшості із перерахованих проявів гіперкортизолемії, насамперед стосовно нормалізації глікемії, АТ, маси тіла, мінеральної щільності кісткової тканини. Водночас доказів зниження ризику смерті у хворих, які перенесли операцію і залишилися під симптоматичним консервативним контролем, до цих пір не отримано через недостатню кількість моніторингових пацієнтів і тривалості спостереження [5].

На підставі викладених вище спостережень можна зробити висновок про те, що рішення про скринінг на гіперкортицизм слід ухвалювати на підставі клінічної картини захворювання.

Згідно з останнім консенсусом Європейського товариства ендокринологів, були визначені клінічні рекомендації скринінгу пацієнтів на прихований СК [3]:

- пацієнти з нетиповими клінічними ознаками для їх віку (наприклад, остеопороз, АГ);
- хворі з чисельними і прогресуючими симптомами, особливо ті, у яких велика ймовірність наявності СК (наприклад, з міопатією, плеторою, червоними стріями, підвищеною травматичністю шкіри і м'яких тканин у молодих осіб);
- діти, які відстають у зрості, а також діти з надлишковою масою тіла;
- пацієнти з ІН, які мають візуалізовані ознаки аденоми.

Щодо клінічної тактики стосовно осіб з виявленою прихованою гіперкортизолемією та ІН, логічною і раціональною вважаємо схему, запропоновану корейськими ученими [1]. Автори пропонують активну хірургічну тактику для пацієнтів молодших 50 років і стриману для тих, хто старший 70 років. Хворі віком 50-70 років із супутніми патологічними проявами, які потенційно можуть пояснюватися гіперкортизолемією (судинні ускладнення, АГ, гіперглікемія, надмірна маса тіла, остеопороз тощо), мають недавню історію виникнення, прогресують або погано піддаються контролю, також відносять до категорії пацієнтів, для яких адреналектомія може мати очевидну користь. Довготривалий перебіг хвороби з глибокими незворотними змінами органів-мішеней у хворих старшого віку, як правило, пов'язані з невисокою клінічною ефективністю адреналектомії.

Цікавим є той факт, що поліпшення показників гемодинаміки, глікемії, маси тіла пацієнтів після односторонньої адреналектомії з приводу аденоми НЗ відзначалося і в групі хворих з відсутністю лабораторного підтвердження субклінічного СК. Це свідчить про відносність існуючих лабораторних критеріїв і індивідуальної варіабельності чутливості тканин до гормонів НЗ [16].

Як бачимо, субклінічний (або прихований) СК є досить частим і недооціненим клініцистами ендокринним порушенням, що потребує націленого пошуку, перш за все у групах ризику.

До груп підвищеної ймовірності виявлення гіперкортизолемії входять хворі з випадково виявленими утвореннями в НЗ і гіпофізі, хворі з остеопорозом, цукровим діабетом, діти із затримкою росту та надмірною масою тіла.

Найбільш надійним і простим скринінговим тестом на приховану гіперкортизолемію є нічна дексаметазонова проба (з подальшим підтвердженням іншим тестом). Тест на кортизол у слині (опівночі) вимагає напрацювання досвіду практичного застосування та клінічної оцінки.

Хворі з гормонально неактивними аденомами НЗ повинні не рідше, ніж 1 раз на рік проходити контрольне обстеження у зв'язку з високою ймовірністю прояву гіперсекреції кортизолу за навіть невеликого росту пухлини.

Лапароскопічна адреналектомія у пацієнтів із кортикальними аденомами НЗ призводить до поступового зменшення асоційованих із СК порушень (ожиріння, АГ, гіперглікемія, остеопороз тощо), нерідко навіть за відсутності лабораторного підтвердження початкової гіперкортизолемії.

3.2. АКТГ-незалежні макро- та мікронодулярні гіперплазії надниркових залоз та їх хірургічне лікування

Стійка гіперкортизолемія – доволі частий ендокринним розладом людини з тяжкими, в тому числі летальними, соматичними та метаболічними наслідками, що може мати екзогенне (вживання кортикостероїдів) чи ендогенне походження. Серед ендогенних причин стійкої гіперкортизолемії найчастіше – 80 % – трапляється гіпофізарний синдром (або хвороба Кушинга), за якого надлишкова секреція глюкокортикоїдів НЗ спричинена дією надмірного рівня АКТГ гіпофіза внаслідок розвитку пухлин останнього. До АКТГ-залежних варіантів СК належить також досить рідкісний (5 %

випадків ендogenousного СК) АКТГ-ектопічний синдром, коли секреція АКТГ є результатом спотвореного біосинтезу цього гормону клітинами негіпофізарних нейроендокринних пухлин людини різної локалізації [214].

Найбільшу частку АКТГ-незалежних форм ендogenousного СК складають первинні ураження НЗ – переважно одnobічні (солітарні) пухлини НЗ (аденоми та, рідко, карциноми). Доволі нетиповою причиною такого стану стають двобічні утворення НЗ, які можуть мати пухлинне та непухлинне походження. Саме до непухлинного варіанту АКТГ-незалежного СК з двобічними змінами у НЗ належить так звана адренкортикотропін-незалежна макронодулярна гіперплазія НЗ (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia – АІМАН). Ця аббревіатура стала загальновизнаною, тому і надалі ми будемо користуватися цим скороченням – АІМАН.

Захворювання вважається рідкісним, адже серед усіх випадків яскравого ендogenousного СК, який спостерігається у популяції з частотою 1:26000, на частку АІМАН припадає не більше 1 % випадків. Водночас, уява про виняткову рідкісність хвороби швидко змінюється за останнє десятиріччя через більш ретельний пошук прихованих варіантів СК та відповідний скринінг пацієнтів із гіперпластичними змінами НЗ, виявленими при КТ або МРТ. Так деякі автори прогнозують суттєво більшу частку АІМАН у структурі ендogenousного АКТГ-незалежного СК через 15 % поширеність двобічних гіперпластичних змін серед інциденталом НЗ за даними КТ [206].

Перше задокументоване повідомлення щодо АІМАН датується 1964 роком, коли було повідомлено про успішне хірургічне лікування 40-річної жінки із тривалоіснуючим СК, видалені НЗ якої представляли собою конгломерат гіперпластичних вузлів загальною масою близько 100 г. У 1994 році в літературі було знайдено опис лише 24 подібних випадків, але їх кількість останніми роками постійно зростає. Найбільшу серію із 32 спостережень оприлюднили французькі науковці. Перші клінічні випадки в Україні доповідались нами в 2011 р.

Зараз це захворювання відносять до так званих орфанних (рідкісних, «сирітських») хвороб (ORPHA189427 – www.orphanet.org), але число спостережень зростає разом із поглибленням відомостей щодо механізмів розвитку та молекулярно-генетичних особливостей патології. Нові наукові дані становлять величезний інтерес не тільки з боку розширення можливостей лікування захворювання, але й використання цієї патогенетичної моделі в розумінні причин гормональної гіперсекреції іншими залозами людини.

Тому завданням дисертаційного дослідження було проведення аналізу сучасних літературних відомостей щодо методології виявлення, патогенезу та діагностично-лікувальних можливостей рідкісної форми ендогенного СК – АІМАН-синдрому. Матеріалом стали друковані та інтернет-розповсюджені наукові ресурси, що стосуються двобічних варіантів гіперплазії НЗ, які супроводжуються гіперсекрецією стероїдних гормонів та не залежать від впливу АКТГ, а також результати аналізу комп'ютерної бази даних хірургічної клініки УНПЦЕХТЕОіТ, яка містить показники обстеження та лікування більш як 900 пацієнтів із хірургічними захворюваннями НЗ, в тому числі 34 (3,8 %) пацієнти, які були віднесені за комплексом ознак до синдрому АІМАН.

З 90-х років минулого століття уявлення щодо патогенезу АІМАН-синдрому вийшло на принципово новий рівень. Було визначено, що більша частка АКТГ-незалежних двобічних гіперкортизол-секретуючих уражень НЗ представлена двома основними варіантами патології – АІМАН та PPNAD (первинна пігментована нодулярна хвороба НЗ або Primary Pigmented Adrenal Nodular Disease). Рідко трапляються первинна непігментована мікронодулярна вузлова хвороба НЗ та справжні двобічні пухлини НЗ (аденоми, карциноми). Багатовузлова гіперплазія обох НЗ із гіперсекрецією кортикостероїдів може також спостерігатися у дітей за синдрому МакКюна-Олбрайта (McCune-Albright).

PPNAD представляє собою неоднорідне потовщення кори НЗ у вигляді дрібних (можуть навіть не визначатись на томографії) темних (пігментованих) вузликів, розміром менше 1 см з переважно атрофічною проміжною (позанодулярною) паренхімою (рис. 3.1), виразним СК, повільним розвитком, розпочинаючи з юнацького віку, та частою приналежністю до комплексу генетично-детермінованих клінічних компонентів так званого комплексу Карні (Carney complex). Здебільшого захворювання пов'язане із мутацією PRKAR1A gene на хромосомі 17q23-q24.



Рис. 3.1. Макропрепарат НЗ, видаленої у пацієнта з PPNAD.

На відміну від PPNAD, збільшення НЗ за синдрому АІМАН є рентгенологічно (візуалізаційно) значущим, зазвичай має вигляд конгломерату гіподенсних (тобто багатих на ліпіди) за даними КТ вузлів розміром від 1–3 до 5 см (рис. 3.2), часто асиметричних та з асинхронним розвитком в обох НЗ.

Також описані випадки дифузної гіперплазії НЗ без утворення вузлів. Загальна маса гіперплазованих НЗ становить зазвичай 60 г та більше і може

сягати 200 г. Типовий вік пацієнтів становить 50–60 років (за PPNAD – значно молодші, 20–40 років), статевий розподіл – майже рівномірний.



Рис. 3.2. Макропрепарат НЗ з виразними гіперпластичними змінами, типовими для хворих з АІМАН синдромом.

Зазвичай випадки АІМАН синдрому є спорадичними, хоча в літературі описані сімейні (вочевидь аутосомно-домінантні за успадкуванням) спостереження.

Клінічним проявом захворювання стають ознаки гіперкортизолемії різного ступеня вираженості, переважно легкого, а також АГ та метаболічний синдром. Лабораторно визначається підвищений рівень кортизолу у крові, сечі та слині. У частини пацієнтів гіперкортизолемія поєднується із гіперальдостеронемією або підвищеними рівнями статевих гормонів. Серед науковців переважає думка щодо дуже повільного розвитку патології, яка до певного часу не має проявів, а потім набуває характеристик субклінічного та згодом – клінічного СК. Це пояснюється відносною функціональною

неповноцінністю клітин кори НЗ зі зниженою експресією стероїдогенних ензимів, що підтверджується непропорційно більш високим рівнем прекурсорів кортизолу (наприклад 17-гідроксипрогестерону), ніж вільного кортизолу сечі у пацієнтів з АІМАН.

Патоморфологічно та макроскопічно вогнища гіперплазії утворені жовтуватими (без пігментації) вогнищами клітин двох типів: з компактною, бідною на ліпіди цитоплазмою та з прозорою, рясною, багатою на ліпіди цитоплазмою. Клітини відрізняються при імуногістохімічному дослідженні також вмістом окремих ферментів стероїдогенезу, що не притаманне іншим різновидам двобічної патології НЗ.

Таким чином, до встановлення діагнозу АІМАН синдрому лікаря може наштотувати або поява у пацієнта клінічних ознак СК, або випадкове виявлення двобічної гіперплазії НЗ під час радіологічних досліджень (КТ, МРТ, рідко – сонографія). В останньому разі, який є більш типовим, найчастіше буде лабораторно виявлено лише субклінічний варіант СК, тобто дещо підвищений рівень кортизолу слини та плазми опівночі, неповна супресія кортизолу після нічного 1 мг дексаметазонового тесту, частково супресований рівень АКТГ та нормальний вміст вільного кортизолу у добовій сечі.

Найцікавішою особливістю синдрому АІМАН у сенсі гіперсекреції кортизолу та гіперплазії коркового шару НЗ є патофізіологічні механізми цього процесу за відсутності (або пригніченні) природного стимулу діяльності адренкортикоцитів – АКТГ. Адже було доведено, що гіперфункція НЗ за АІМАН є цілком автономною, хоча адренкортикоцити й зберігають здатність до нормальної відповіді на введення кортикотропіну. Прорив у розумінні цього феномену був зроблений на початку 90-х років минулого століття, коли в дослідженнях *in vitro* та *in vivo* було показано, що стимуляція секреції кортизолу НЗ можлива за рахунок експресії на адренкортикоцитах нових, ектопічних або аберантних (непритаманних цим клітинам) рецепторів, які реагують на дію таких природних для людини

гормонів та пептидів, як глюкозо-залежний інсулінотропний пептид (GIP) або шлунковий інгібуючий поліпептид (GIPR), катехоламіни, вазопресин, серотонін, ангіотензин, та запускають ті самі внутрішньоклітинні механізми синтезу кортикостероїдів, що й АКТГ. Подібний сценарій можливий також і за рахунок гіперекспресії або гіперфункції еутопічних (притаманних епітелію кори НЗ) гуморальних рецепторів, таких як V1-вазопресинові рецептори, рецептори лютеїнізуючого гормону, людського хоріонічного гонадотропіну (LH/hCGR), серотонінові 5-HT₄ рецептори та рецептори лептину [214]. На сьогодні достеменно доведено, що НЗ практично всіх пацієнтів із АІМАН синдромом містять ектопічні рецептори, які викликають каскад реакцій, що призводить до гіперплазії коркового шару та гіперсекреції кортизолу, а також, часом, альдостерону та статевих гормонів.

Більшість доказів цього феномену ґрунтується на провокаційних пробах *in vivo*, під час яких за розробленим протоколом пацієнтам вводиться речовина-подразник або стимулюється викид того чи іншого чинника-гормону. У відповідь на це в крові підвищується рівень кортизолу (можливо й інших кортикостероїдів), що реєструється серійним (щогодини протягом трьох годин після стимулу) лабораторним дослідженням крові. Після цього проводиться пробне лікування блокуючим агентом, яке у позитивному варіанті призводить до зменшення рівня сироваткового кортизолу або його нормалізації.

Протокол дослідження досить кропіткий та вартісний, адже необхідно визначити рівні кількох гормонів у крові по декілька разів протягом щонайменше трьох-чотирьох діб обстеження [214]. Частково-позитивним вважається 25–49% зниження кортизолу, повним – понад 50 %.

Розроблена схема-протокол дослідження на наявність ектопічних рецепторів у НЗ пацієнтів з АІМАН-синдромом (виявленим або після встановлення діагнозу клінічного СК або після скринінгу на прихований СК у пацієнтів із двобічними гіперпластичними ураженнями НЗ за даними візуалізаційних обстежень) передбачає проведення таких основних тестів, як:

1) проба із стандартною порцією їжі (подразнення рецепторів GIP чи GIRP); 2) постуральна проба або фізичне навантаження (подразнення рецепторів ангіотензину, вазопресину, катехоламінів); 3) подразнення рецепторів лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, гормону росту шляхом парентерального введення відповідних чинників; 4) подразнення рецепторів тиреотропін-рилізінг-гормону, тиреотропного гормону (ТТГ) або пролактину веденням рекомбінантних ТТГ, тиреотропін-рилізінг-гормону або хлорпромазину; 5) подразнення серотонінових 5-HT₄ рецепторів введенням метоклопраміду. Блокада цих рецепторів досягається відповідним призначенням аналогів соматостатину, бета-блокаторів або блокаторів ангіотензинових чи вазопресинових рецепторів, тривалодіючих агоністів гонадотропного гормону (леупролід), тироксину або бромкриптину, а також антагоністів серотонінових рецепторів.

Якщо пацієнти підлягають операції, можливим варіантом доказу експресії ектопічних рецепторів є імуногістохімічне дослідження препаратів із застосуванням відповідних маркерів згаданих вище рецепторів.

Існування нелікованого синдрому АІМАН загрожує пацієнтові, адже клінічно значущий СК – тяжке полісимптомне захворювання, яке призводить до порушень здоров'я та летальних наслідків через системні метаболічні розлади, інфекційні та серцево-судинні ускладнення, ризик переломів тощо. Прогноз хвороби безпосередньо залежить від виразності гіперкортизолемії, але навіть незначний надлишок глюкокортикоїдів є небезпечним за їх тривалої дії. Досі відсутні ефективні малотоксичні лікарські препарати, які тривалий час можуть стримувати НЗ від гіперсекреції кортизолу або нівелювати їх дію. Тому ставлення до АІМАН синдрому від найперших його спостережень було хірургічно-орієнтованим. За виразних двобічних уражень НЗ виконують переважно тотальну адреналектомію, яка призводить довилікування, але залишає довічну залежність від замісної терапії кортикостероїдами. Однобічна адреналектомія, за даними деяких авторів, є цілком виправданим методом лікування, призводячи до стійкої ремісії, проте

інші вважають її нерадикальною та неспроможною надійно нормалізувати рівень кортизолу крові. Застосування відомих інгібіторів стероїдогенезу в НЗ, таких як метирапон, мітотан, кетоконазол, використовується переважно на етапі підготовки до операції через низьку ефективність та токсичність.

Наукові досягнення в розумінні патогенезу захворювання відкрили нові можливості для терапевтичного лікування АІМАН-синдрому шляхом призначення таргетних препаратів, які блокують активацію ектопічних рецепторів, що експресуються на адренокортикоцитах. Так отримано тривалий (але не постійний) ефект лікування аналогами соматостатину (октреотид), бета-адреноблокаторами, агоністом гонадотропного гормону, бромкриптином тощо. Мала кількість спостережень з цього питання у світовій медицині не дозволяє поки зробити висновки щодо можливості повного утримання від хірургічного лікування та спрогнозувати перебіг захворювання. Тому наш перший досвід може бути корисним для подальших досліджень в цьому напрямку.

В Українському НПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України з 1995 по 2015 рр. було прооперовано близько 900 пацієнтів із захворюваннями НЗ. Стандартизоване всебічне обстеження гормонального статусу пацієнтів запроваджено з 2004 р., але достатній обсяг інформації для ретроспективного пошуку та аналізу пацієнтів із можливим наявним АІМАН-синдромом (серійні проби на гіперкортизолемію та кортизол сечі, АКТГ, АРС, контрастна СКТ, післяопераційна динаміка показників) став доступним для пацієнтів, які проходили лікування з 2009 року. Тому ми обмежили часовий діапазон пошуку 2009–2015 рр., свідомо зменшивши потенційну кількість прооперованих з приводу АІМАН-синдрому пацієнтів із СК.

Початково нами були відібрані 39 пацієнтів з двобічними гіперпластичними ураженнями НЗ за даними КТ (МРТ) та клінічним або субклінічним СК. Останній визначався як клінічно невизначений стан без повного комплексу очевидних «кушингоїдних» рис, за якого відсутня

адекватна супресія кортизолу крові після нічного дексаметазонового тесту з 1 мг дексаметазону (понад 1,8 мкг/дл або 50 нмоль/л), прийнятого напередодні в 23.00, рівень АКТГ – поблизу нижньої референтної позначки (10–15 пкг/мл) або супресований (менше 10 пкг/мл), часом спостерігається трохи підвищений рівень кортизолу слини або крові опівночі, в той час як вільний кортизол сечі перебуває поблизу верхньої межі норми. Із загальноклінічних проявів звертали увагу на наявність АГ, ЦД, ожиріння, остеопорозу, хоча вони й не мають абсолютного патогномонічного значення. Яскраві клінічні прояви СК у вигляді зміни зовнішності, почервоніння обличчя, інфекційних ускладнень (мікози, піодермія) відзначалися лише у трьох пацієнтів, в той час як у інших хворих констатовано субклінічний або малосимптомний СК. Після ревізії патогістологічних висновків видалених під час операції НЗ для подальшої розробки залишено 34 хворих, а у решти 5 (всі – із субклінічним СК) зафіксовано наявність двобічних поодиноких аденом (2 пацієнти), кісти НЗ з можливим хибним лабораторним діагнозом (1 хворий) та мікрівузлової гіперплазії кори НЗ (2 випадки), ймовірно пов'язаної із PPNAD.

Ретроспективний аналіз віддалених результатів лікування проводився шляхом анкетування, листування, збору об'єктивних лабораторних та клінічних фізикальних даних. Не вдалося відновити зв'язок із чотирма пацієнтами після виписки із стаціонару, тож подальші дані стосуються 30 хворих. Середній вік пацієнтів становив (53 ± 7) років (42–71 рік), жінок – 23, чоловіків – 7 (23,3 %). Тривалість асоційованих симптомів – від одного до 23 років.

На першому етапі оцінювалися короткострокові результати хірургічного лікування 30 пацієнтів із АІМАН після однобічної адреналектомії – від 6 до 12 місяців. На другому етапі відслідковувалися віддалені результати – від одного року до 5,5 років (це стосувалося 25 пацієнтів).

Характеристика пацієнтів з АІМАН наведена в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5.

Характеристика пацієнтів з АІМАН, (М±m)

Показники, які порівнюються	Групи хворих (n=44)
Стать, абс. (%)	
жінки	32 (72,7)
чоловіки	12 (27,3)
Вік (роки)	56,8 ± 1,4
Маса тіла (кг)	85,0 ± 1,6
Зріст (см)	168,6 ± 4,6
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	30,2 ± 3,1
Тривалість операції (хв)	58,3 ± 5,9
Тривалість перебування в стаціонарі, дні	8,9 ± 0,5
Тривалість стаціонарного лікування після операції, дні	7,2 ± 0,5

Метою моніторингу були об'єктивні лабораторні показники (кортизол крові після супресії 1 мг дексаметазону, у деякого – вільний кортизол сечі та кортизол слини опівночі, вміст АКТГ), а також клінічні прояви, які потенційно були пов'язані з гіперкортизолемією (у частини пацієнтів – разом із гіперальдостеронемією). Деякі показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів з АІМАН представлені в таблиці 3.6.

Рівень АКТГ, альдостерону та адреналіну достовірно відрізнявся у пацієнтів з АІМАН у порівнянні з контрольною групою.

У всіх пацієнтів, що увійшли до дослідної групи, незалежно від часу від операції зареєстровано нормалізацію кортизолемії за даними дексаметазонової супресивної проби на кортизол та вільний кортизол сечі. Єдиний випадок рецидиву гіперкортизолемії спостерігався у пацієнтки Б., 56 років із субклінічним СК, ожирінням (пізніше оперована з цього приводу шляхом лапароскопічного бандажування шлунку методом LAGB) та легким

ЦД і остеопорозом, остеоартрозом кульшових суглобів. Через 3 роки після лівобічної адреналектомії (гістологічно підтверджена кортикостерома лівої НЗ) через прогресування гіперкортизолемії виконано резекцію правої НЗ з поодинокую кортикостеромою. Патоморфологічний діагноз не відповідав ознакам АІМАН синдрому, тому пацієнтку виключено із дослідження.

Таблиця 3.6.

Деякі показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів з АІМАН, (М±m)

Показники, які порівнюються	Групи хворих	
	дослідна (n=44)	порівняння (n=42)
Електроліти, ммоль/л:		
калій	4,52±0,06	4,32±0,06
натрій	140,7 ± 0,45	140,5 ± 0,4
кальцій	1,19 ± 0,02	1,24 ± 0,01
Метанефрини сечі, мкг/24 год	128,6 ± 12,7	168,5 ± 13,8
Кортизол сечі, мкг/24 год	259,8 ± 23,8	230,5 ± 17,3
АКТГ, пг/мл	11,57 ± 1,4*	38,2 ± 2,8
Альдостерон, пг/мл	53,2 ± 8,2*	185,5 ± 14,6
Адреналін, нг/л	36,8 ± 6,1*	62,5 ± 5,3
Норадреналін, нг/л	123,7 ± 24,7	300,0 ± 22,7
Кортизол, мкг/дл	15,2 ± 1,82	13,35 ± 1,19
Нічна дексаметазонова проба, мкг/дл	3,9 ± 0,5	< 1,8
Післяопераційний рівень кортизолу, мкг/дл	14,71 ± 0,82	13,35 ± 1,19

Примітка. * – статистично достовірна різниця за критерієм Уїлкоксона

Клінічно оцінювались ефекти впливу (покращення, повне усунення) адреналектомії на домінуючий клінічний синдром (підвищений АТ, ЦД, ожиріння, остеопороз тощо).

У переважної більшості 26 (87 %) з 30 пацієнтів таким синдромом була АГ. В 14 випадках АГ мала тривалий анамнез, в тому числі ускладнений перебіг з порушеннями мозкового кровообігу та ішемічними серцевими атаками у чотирьох хворих. У 12 пацієнтів АГ розвинулась протягом одного-двох років перед встановленням діагнозу, що робило її причинний зв'язок із захворюваннями НЗ більш імовірним.

З клінічної точки зору стійке покращання відзначали 28 (93,3 %) з 30 пацієнтів. У 19 (68 %) з них гіпотензивна терапія повністю не відмінялась, але контроль за АТ значно покращився, а для 9 (32 %) хворих, які вважають себе вилікованими, терапію АГ припинено через нормалізацію АТ. Два (6,7 %) пацієнти вважають, що покращання їх стану не відбулося як з боку АГ, так і інших скарг. Для обох з них є характерним наявність тяжкої хронічної патології нирок.

На другому етапі досліджувались більш тривалі результати лікування (12–66 міс) для 25 пацієнтів з 30 (3 спостерігались менше одного року, а за двома хворими втрачений зв'язок). Більшість 19 (76 %) з 25 пацієнтів констатує збереження досягнутого раніше позитивного ефекту лікування. Решта 6 (24 %) хворих під час анкетування та огляду заявляють про погіршення самопочуття переважно за рахунок гіршого контролю АГ, при чому для двох з них позитивний ефект не спостерігався ще від початку, а для чотирьох пацієнтів поступове підвищення АТ відбулося через 2–4 роки після операції (двом хворим була вперше ініційована антигіпертензивна терапія). Одна пацієнтка відзначала також погіршення контролю за рівнем глюкози крові за ЦД 2-го типу.

Окремо слід розглянути 15 пацієнтів із змішаним типом гіперсекреції кортизолу та альдостерону. Для 13 з цих хворих, яким крім СК був підтверджений ПГА, відстежені віддалені результати. Стійкий позитивний

ефект протягом першого року відзначали 12 (91,6 %), а протягом одного-чотирьох років – 8 з 10 пацієнтів, що увійшли до аналізу (80 %), при тому, що стабільну терапію верошпіроном отримувало тільки четверо з них.

Клінічний випадок пацієнтки Л. яскраво демонструє динаміку стану після операції, яка була виконана їй у віці 56 років у 2011 р. (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Рентгенологічна картина НЗ на знімку КТ у пацієнтки з АІМАН синдромом.

Хвора страждала на АГ понад 20 років разом із легким ЦД 2-го типу. На тлі погіршення контролю АГ виконано дообстеження на можливу наявність СК та ПГА, що й було підтверджено лабораторно. Виявлено двобічне гіперпластичне ураження НЗ при КТ (рис. 3.3), проведено лівобічну адреналектомію, яка сприяла виразному полегшенню контролю АГ, зниженню маси тіла на 12 кг. Пацієнтка дуже дисциплінована, щорічно проходила контрольні обстеження в УНПЦЕХТЕОіТ, які засвідчили стабільний клінічний ефект у вигляді нормотензії, нормоглікемії на тлі

терапії спіронолактоном (50 мг на добу), дієти. Рівень кортизолу крові після дексаметазонової проби становить граничне значення (1,8–1,85) мкг/дл, АКТГ – (12–15) пг/мл, вільний кортизол сечі у нормі.

Кожний п'ятий пацієнт з дослідної групи (6 осіб) страждав на ЦД 2-го типу різного ступеня тяжкості. Для двох хворих отримано виразний позитивний ефект з повною відміною препаратів у одного з них. В трьох випадках компенсація гіперглікемії є задовільною та стабільною упродовж всього терміну спостереження без зміни режиму лікування та розвитку чи прогресування ускладнень. В одному випадку контроль діабету погіршився, але лабораторного рецидиву гіперкортизолемії не зареєстровано.

Всі 3 (10 %) пацієнти з яскравим клінічно-значимим СК продемонстрували після операції повне відновлення еукортизолемії та позбавлення від клінічних «кушингоїдних» проявів (рис. 3.4).



Рис.3.4. Зворотний розвиток зовнішніх рис та змін шкіри після однобічної адреналектомії з приводу АІМАН синдрому через 2 місяці після лікування.

Цікаво, що після операції ми не спостерігали у цих пацієнтів тимчасової надниркової недостатності, що притаманно пацієнтам із СК, який спричинений гормонально-активною кортикостеромою. Хірургічних ускладнень після лапароскопічних адреналектомій не спостерігали в жодному випадку.

У п'яти хворих при першому зверненні в клініку до операції були зафіксовані скарги на біль у кістках (поперек, кульшові, колінні суглоби) як можливий прояв остеопоротичних стероїдних змін. Всі пацієнти протягом терміну спостереження (як до року, так і впродовж одного-п'яти років подальшого контролю) відзначають зникнення больового синдрому. Позитивним наслідком операції 40 % пацієнтів (12 з 30) вважають суттєве зменшення маси тіла (від 5 до 14 кг) без зміни звичайного харчового режиму та стилю життя.

Наш перший в Україні досвід дослідження серійних випадків синдрому АІМАН серед пацієнтів, оперованих з різних причин на НЗ, демонструє істотну частку цього захворювання серед причин ендогенної надниркової гіперкортизолемії.

Двобічні гіперпластичні ураження НЗ з низькою щільністю утворень за даними КТ мають розглядатись як ймовірний варіант синдрому АІМАН та підлягати лабораторним тестам на гіперкортизолемію та її залежність від АКТГ. У половини пацієнтів захворювання може перебігати під маскою гіперальдостеронізму, демонструючи поєднану гіперсекрецію кортизолу і альдостерону.

В якості методу лікування першої черги можна обрати лапароскопічну адреналектомію з боку більш виразних гіперпластичних змін за даними візуалізаційних обстежень. Таке хірургічне лікування призводить до тривалої ремісії у більшості пацієнтів внаслідок істотного циторедуктивного ефекту та не призводить до розвитку надниркової недостатності.

Рецидив або персистенція клінічно значущої гіперкортизолемії становлять серйозну клінічну дилему. Постає питання чи продовжити

хірургічне лікування: виконати остаточну радикальну тотальну адреналектомію (з відповідними негативними наслідками, пов'язаними з проявами надниркової недостатності та труднощами замісної стероїдної терапії), або провести ретельне складне дослідження безпосередніх механізмів стимуляції адренкортикоцитів з виконанням протоколу пошуку ектопічних рецепторів та конкретних стимулюючих гормонів (пептидів), що може дозволити підібрати таргетні терапевтичні препарати для тривалого гальмування дії причинних гуморальних агентів.

Отже, перший ретроспективний аналіз великої групи пацієнтів, які підлягали операції в обсязі однобічної адреналектомії з приводу АІМАН-синдрому, демонструє необхідність подальшого вивчення клініко-патофізіологічних аспектів проблеми в проспективному дослідженні.

3.3. Місце адреналектомії в лікуванні гіпофізарного та ектопічного синдрому Кушинга

Понад 120 років тому в 1889 році Thornton повідомив про перше успішне видалення пухлини НЗ. Століття застосування відкритих класичних доступів до НЗ шляхом люмботомії або лапаротомії продемонструвало серйозні недоліки, пов'язані з невідповідністю травматичності втручання і розмірів пухлин у більшості випадків: перетинається значний масив м'язів, судин і нервів, іноді доводиться розтинати діафрагму, розкривати плевральну або черевну порожнину, виконувати резекцію ребер. При цьому кут хірургічного доступу, незважаючи на значну площу операційного поля, залишається дуже малим і не забезпечує достатню візуалізацію НЗ і суміжних з ним органів, а також досить надійний контроль можливих інтраопераційних кровотеч.

Револьюційні зміни сталися в хірургії НЗ з початком використання (М. Gagner, 1992) лапароскопічної техніки для виконання адреналектомії у пацієнтів з феохромоцитомою і кортикальними пухлинами. У 1997 р. виконана перша ретроперитонеальна відеоендоскопічна адреналектомія

(M. Walz). Перша лапароскопічна адреналектомія (правобічна) в клініці Центру виконана 22 квітня 2003 р.

З моменту впровадження до сьогодення не розроблені чіткі показання і протипоказання для використання малоінвазивних методик. Частина дослідників схиляється до думки, що визначальний чинник при виборі виду операції – розмір пухлини: великі новоутворення технічно складніше видалити і евакуювати, зберігається ризик їх неповного видалення, до того ж пухлини більшого розміру, як правило, носять злоякісний характер, а отже в процес можуть бути залучені довколишні органи і регіонарні лімфатичні вузли, що потребує виконання відкритої операції з мануальним контролем резектабельності і можливості швидкої зупинки критичних кровотеч. Деякі автори стверджують, що розмір новоутворень значення не так важливий, як наявність інфільтративного зростання пухлини: були опубліковані повідомлення про успішне видалення пухлин від 10 до 16 см [236].

Завданням проведеного нами дослідження була оцінка результатів клінічного застосування лапароскопічних операцій у хворих з новоутвореннями НЗ в спеціалізованому відділенні ендокринної хірургії.

У хірургічному відділенні УНПЦЕХТЕОіТ з 1995 по 2013 роки прооперовані близько 17 000 пацієнтів з приводу патології ендокринних залоз, з них 760 (4,5 %) операцій виконані на НЗ. 552 (72,6 %) операції виконані ендоскопічно (розпочинаючи з 2003 р.): 543 (98 %) – трансперитонеальним доступом і 9 (2 %) випадків – ретроперитонеальним. Відкритим способом (в основному – ретроперитонеальним люмботомічним доступом) виконано 208 адреналектомій, що склало 27,4 % від операцій на НЗ. Слід зазначити абсолютне і відносне збільшення лапароскопічних адреналектомій відносно відкритих оперативних втручань. Якщо в 2003 р. з 20 операцій на НЗ тільки 4 (20 %) виконано лапароскопічно, а інші – відкритим методом; у 2005 р. виконані 29 операцій, з них 16 (55 %) лапароскопічно і 13 (45 %) – відкритим методом; у 2007 р. виконані 46 операцій, з них 41 (89 %) лапароскопічно і 5 (11 %) – відкритим методом;

у 2009 р. виконано 84 операцій, з них 78 (93 %) лапароскопічно і 6 (7 %) – відкритим методом; у 2012 р. виконані 109 операцій, з них 105 (96 %) лапароскопічно і 4 (4 %) – відкритим методом.

Слід зазначити, що останніми роками відкриті операції виконувалися або при дуже великих розмірах пухлини (понад 12 см), або при КТ-ознаках інвазії пухлини в навколишні органи і тканини. Особливу групу відкритих операцій складають конверсії (перехід з ендоскопічного на традиційний спосіб операції з візуальним контролем), які по суті справи найчастіше відображають спроби виконати малоінвазивне втручання при наявних непрямих доопераційних ознаках інвазивного росту або можливих технічних труднощів, пов'язаних з анатомічними взаємовідносинами або розмірами пухлини.

Нами виконані 9 (1,6 %) конверсій, з них в трьох випадках – внаслідок вираженого спайкового процесу (повторні операції на черевній порожнині), у двох випадках – в результаті інтраопераційної кровотечі (крайове ушкодження нижньої порожнистої вени, зісковзування кліпс з великих судин на поверхні феохромоцитоми) і в чотирьох випадках спричинено інвазивним процесом в навколишні органи (нирка) і магістральні судини (нижня порожниста вена, черевна частина аорти, селезінкова артерія, судини ниркової ніжки).

Показовим є скорочення середньої тривалості лапароскопічних адреналектомій при вдосконаленні техніки втручання: розпочинаючи з 125 хвилин в перші два роки до 74 хвилин в 2006–2008 рр. і 48 хвилин в останній серії операцій. При цьому тривалість відкритих адреналектомій не змінювалася з роками, складаючи 119 хвилин в середньому. Інтраопераційної летальності при ендоскопічних адреналектоміях не було; при відкритих втручаннях померло 2 (1 %) хворих внаслідок серцево-судинної недостатності на тлі геморагічного і катехоламінового шоку при великих злоякісних феохромоцитомах.

У ранньому післяопераційному періоді померла одна (0,2 %) пацієнтка після лапароскопічної адреналектомії з приводу феохромоцитоми внаслідок ІМ. Рання смертність після відкритих операцій склала 2 % (4 пацієнти, померлих від серцево-судинних ускладнень: 3 – з феохромоцитомами великих розмірів, 1 – з АКР і вираженим гіперальдостеронізмом).

Патогістологічні висновки пухлин НЗ після лапароскопічних операцій мали наступний розподіл: кортикостерома – 380 (68,8 %), вузлова гіперплазія коркового шару НЗ – 123 (22,3 %), феохромоцитома доброякісна – 83 (15,0 %), феохромоцитома злоякісна – 15 (2,7 %), інциденталома – 45 (8,2 %), АКР – 10 (1,8 %), злоякісна невролемома, шванома – 6 (1,1 %). Певна кількість пацієнтів мала комбіновані захворювання НЗ.

Більшість 548 (99,3 %) мініінвазивних адреналектомій в клініці Центру було виконано трансперитонеальним лапароскопічним доступом. Технологія і методика цієї операції була досить повно розроблена до моменту освоєння нами ендоскопічних доступів до НЗ. Сама операція проходить в звичних для ока хірурга умовах з прив'язкою до чітких анатомічних орієнтирів в черевній порожнині і можливістю надійної візуалізації пухлини й інших анатомічних структур, швидкого доступу до центральної вени НЗ.

Зроблені спроби виконувати адреналектомію бічним позаочеревинним доступом (4 операції) або заднім ретроперитонеальним доступом після створення робочого простору за допомогою спеціального балона-розширювача (5 операцій), хоча і продемонстрували потенційну можливість видалення невеликих (до 4–5 см) доброякісних пухлин НЗ у випадках вираженого спайкового процесу в черевній порожнині, однак не зацікавили хірургів в силу «сліпого» підходу до пухлини, відсутності стабільних анатомічних ключових опорних точок, обмеженого робочого простору для маневру інструментами, неможливості видалення пухлини великих розмірів.

Показаннями до адреналектомії слугували пухлини з будь-яким ступенем підвищення гормональної активності, пухлини понад 4 см в діаметрі (оскільки 96 % раків мають розміри понад 4 см і тільки 2 % раків –

менше 3 см), пухлини менше 4 см, але з ростом впродовж спостереження (за даними КТ, УЗД), підозріння на злоякісний процес НЗ, незалежно від розміру пухлини за даними КТ, МРТ, сцинтиграфії, ПЕТ, ТАПБ [236].

Протипоказання до лапароскопічної адреналектомії можна розділити на абсолютні і відносні. До абсолютних протипоказань ми відносили: рак з інвазією в суміжні структури, регіонарні метастази, істотну деформацію анатомічних взаємовідносин внаслідок запальних і рубцевих змін, пухлинні процеси в зоні втручання. Відносними протипоказаннями ми вважали: великі розміри пухлини (понад 11–12 см), попередні втручання на черевній порожнині, доведений рак НЗ (дані пункційної біопсії, наявність віддалених метастазів).

У той же час, велика частина (не менше 90 %) усіх ендоскопічних втручань, зроблених за умов спайкового процесу (як ліворуч, так і справа) завершилися сприятливо без конверсії у відкриту операцію. Розміри пухлини також не мали вирішального значення, якщо була відсутня інвазія або навколопухлинна інфільтрація тканин. Найбільший розмір видаленої лапароскопічно пухлини НЗ мала правобічна феохромоцитома розміром $16,5 \times 12 \times 10$ см.

Порівняльні дослідження результатів відкритих і лапароскопічних адреналектомій показали безперечні переваги ендоскопічного методу за усіма критеріями, що вивчалися: зменшення крововтрати більш ніж в 5 разів (в середньому – з 290 до 55 мл), частоти ранніх ускладнень з 12 до 1,3 %, пізніх ускладнень з 23 до 0,5%, періопераційної смертності (з 3 до 0,2 %), істотне зниження виразності больового синдрому, скорочення часу перебування в лікарні, термінів повернення до нормального харчування, терміну відновлення активності і працездатності.

Переваги лапароскопічної адреналектомії над відкритими оперативними втручаннями на НЗ не потребують подальших доказів при операціях з приводу доброякісних і неінвазивних злоякісних пухлин. Належний досвід хірургів і адекватна їх майстерності селекція пацієнтів

гарантують стабільні сприятливі результати хірургічного лікування пацієнтів з гіперпластичними захворюваннями НЗ.

Висновки до розділу 3.

Субклінічний (прихований) СК – досить часте і недооцінене клініцистами ендокринне порушення, що потребує націленого пошуку, перш за все у групах ризику.

Найбільш надійним і простим скринінговим тестом на приховану гіперкортизолемію є нічна дексаметазонова проба (з подальшим підтвердженням іншим тестом). Тест на кортизол у слині (опівночі) потребує напрацювання досвіду практичного застосування та клінічної оцінки.

Хворі з гормонально неактивними аденомами НЗ повинні не рідше, ніж 1 раз на рік проходити контрольне обстеження у зв'язку з високою ймовірністю прояву гіперсекреції кортизолу за навіть невеликого зростання пухлини.

Лапароскопічна адреналектомія у пацієнтів із кортикальними аденомами НЗ призводить до поступового зменшення асоційованих із СК порушень (ожиріння, АГ, гіперглікемія, остеопороз тощо), нерідко навіть за відсутності лабораторного підтвердження вихідної гіперкортизолемії.

Дослідження серійних випадків синдрому АІМАН серед пацієнтів, оперованих з різних причин на НЗ, демонструє істотну частку цього захворювання серед причин ендогенної надниркової гіперкортизолемії.

Двобічні гіперпластичні ураження НЗ з низькою щільністю утворень за даними КТ слід розглядати як ймовірний варіант синдрому АІМАН та проводити визначення гіперкортизолемії та її залежність від рівня АКТГ.

В якості методу лікування першої черги рекомендується лапароскопічна адреналектомія з боку більш виразних гіперпластичних змін за даними візуалізаційних обстежень. Такий підхід сприяє тривалій ремісії у більшості пацієнтів і не призводить до надниркової недостатності.

Переваги лапароскопічної адреналектомії над відкритими оперативними втручаннями на НЗ не потребують подальших доказів при

операціях з приводу доброякісних і неінвазивних злоякісних пухлин. Належний досвід хірургів і адекватна їх майстерності селекція пацієнтів гарантують стабільні сприятливі результати хірургічного лікування пацієнтів з гіперпластичними захворюваннями НЗ. З 2000 р. лапароскопічна адреналектомія стала «золотим стандартом» в хірургії доброякісних пухлин НЗ у світі, а з 2005 р. – і в УНПЦХТЕіОТ.

Основні положення розділу 3 відображені у працях автора:

1. Черенько С.М., **Товкай О.А.**, Щекатурова Л.В., Третяк О.Е. Субклінічний синдром Кушинга та його значення в ендокринології та хірургії надниркових залоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014. № 2(47). С. 25–31.

2. Ларін О.С., Черенько С.М., **Товкай О.А.**, Савран О.В. Лапароскопічна адреналектомія: досвід клініки у визначенні показань та протипоказань до операції, особливостей методу виконання. Львівський медичний часопис. 2005. № 11(2). С. 68–72.

3. Черенько С.М., Ларин А.С., **Товкай А.А.** Возможности лапароскопической адреналэктомии в лечении больных с опухолями надпочечников. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2006. №2. С. 41–44.

РОЗДІЛ 4

ПІДХОДИ ДО ВИБОРУ МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ТА МІСЦЕ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ АДРЕНАЛЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМ

Первинний гіперальдостеронізм (ПГА), який донедавна вважався рідкісним ендокринологічним захворюванням, спричинений пухлинами НЗ – кортикостеромами, на сьогодні вийшов «з тіні» та зайняв чільне місце серед найбільш поширених хвороб гормон-продукуючих органів людини [330]. Ендокринологічна характеристика ПГА полягає у автономній гіперпродукції мінералокортикоїдного гормону альдостерону клітинами клубочкової або сітчастої зони коркового шару НЗ [167].

Відомості щодо справжньої поширеності ПГА надходять насамперед з скринінгових досліджень великих когорт пацієнтів із АГ. Серед всіх АГ ПГА становить 6–15 %, в тому числі 3–5 % пацієнтів з АГ без гіпокаліємії [331]. Враховуючи значне розповсюдження АГ в популяції (близько 30 %), можна припустити наявність не менше 1 млн. потенційних пацієнтів з ПАГ в Україні. Це робить проблему лікування ПГА не тільки актуальною для медицини, але й однією з соціально-значущих для суспільства загалом.

Патогенетично спрямоване лікування беззаперечно є набагато ефективнішим та більш економічно-доцільним, ніж застосування емпіричних схем комбінованого застосування низки антигіпертензивних препаратів, які до того ж не здатні попередити специфічні ускладнення тривалої дії надлишку альдостерону, такі як гіпокаліємічні аритмії та нефропатії, лівошлуночкову гіпертрофію міокарду, ішемічні пошкодження мозку.

Вітчизняний досвід налічує вкрай обмежені клінічні дані, переважно з хірургічних серій спостережень, і тому дослідження структури варіантів ПГА є важливим компонентом вивчення проблеми, на що й було спрямоване дане дослідження.

Нами визначено співвідношення окремих клініко-патогенетичних варіантів ПГА. Однак за об'єктивних причин (відсутність надійних генетичних критеріїв) лише з певним припущенням ми можемо запідозрити такі форми захворювання як FH II та FH III, а GRA (FH I) можемо встановити лише на підставі ефективного лікування пацієнтів малими дозами дексаметазону. Особливу форму альдостерон-продукуючої аденоми, яка стимулюється реніном (RRAs), логічно запідозрити у випадку непригніченого рівня реніну за високого альдостерону та клінічної картини ПГА з однобічною аденомою кори НЗ.

За період 1996–2014 рр. в клініці та амбулаторії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії знаходилось на лікуванні та обстеженні 474 пацієнтів із діагнозом ПГА, з яких 255 хворих було прооперовано в обсязі однобічної адреналектомії, а 219 спочатку отримували консервативне лікування (з них 12 згодом прооперовані).

Характеристика пацієнтів з ПГА наведена у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1.

Характеристика пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом (M±m)

Показники, які порівнюються	Групи хворих (n=232)
Стать, абс. (%)	
жінки	177 (76,3)
чоловіки	55 (23,7)
Вік (роки)	51,2 ± 0,8
Маса тіла (кг)	83,5 ± 1,3
Зріст (см)	167,3 ± 4,1
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	30,1 ± 3,2
Тривалість операції (хв)	60,2 ± 8,5
Тривалість перебування в стаціонарі, дні	11,3 ± 1,0
Тривалість стаціонарного лікування після операції, дні	9,53 ± 1,0

Пацієнти потрапляли до клініки через випадкове виявлення пухлинних змін у НЗ за даними КТ або МРТ, або проходили деталізоване обстеження в рамках пошуку причини резистентної АГ. На перших етапах (1996–2003 рр.), ще до становлення систематизованої етапної діагностики ПГА та його конкретних клініко-патогенетичних форм, переважали пацієнти хірургічної групи, які спрямовувались на операцію адреналектомію (відкритим чи лапароскопічним шляхом) після беззаперечної візуалізації поодинокі пухлини НЗ розміром 3–7 см з певними клініко-лабораторними ознаками ПГА (гіперальдостеронемія, гіпокаліємія, тяжка АГ, аритмії). Протягом подальших років (2004–2008 рр.) діагностика ставала більш прискіпливою, підвищувалась якість рентгенологічних методів візуалізації НЗ, впроваджувались сучасні лабораторні методики, що вплинуло на точність клінічної оцінки захворювання та збільшило частку пацієнтів, які лікувались консервативно. Сучасний етап систематизованого пошуку, підтвердження діагнозу ПГА та встановлення його конкретної клініко-патогенетичної форми сформувався з 2009 року, коли в клініці були впроваджені всі основні визнані міжнародні методи лабораторної та візуалізаційної діагностики.

Після скринінгу на первинний гіперальдостеронізм шляхом виділення груп ризику, визначення альдостерон-ренінового співвідношення (АРС), а також викриття можливої гіпокаліємії, проводиться обов'язкове підтвердження діагнозу шляхом проведення одного з найбільш надійних діагностичних тестів (навантаження сіллю шляхом в/в введення 2,0 л фізіологічного розчину протягом 4 годин або каптопрілового тесту з прийняттям 25–50 мг каптоприлу та вимірюванням рівня пригнічення альдостерону через 1–2 години). Для хворих молодого віку та осіб із сімейним анамнезом артеріальної гіпертензії або початком захворювання з дитинства проводили пробну терапію дексаметазоном для виключення GRA.

Показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів з ПГА наведені у таблиці 4.2. Дослідна група і група порівняння хворих достовірно відрізнялися за вмістом АКТГ, альдостерону, реніну, адреналіну і кортизолу.

Таблиця 4.2.

**Деякі показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів
з первинним гіперальдостеронізмом, (M±m)**

Показники, які порівнюються	Групи хворих	
	дослідна (n=232)	порівняння (n=42)
Електроліти, ммоль/л:		
калій	4,27 ± 0,06	4,32 ± 0,06
натрій	142,4 ± 0,46	140,5 ± 0,4
кальцій	1,18 ± 0,02	1,24 ± 0,01
Метанефрини сечі, мкг/24 год	187,8 ± 20,7	168,5 ± 13,8
Кортизол сечі, мкг/24 год	288,5 ± 55,3	230,5 ± 17,3
Альдостерон, пг/мл	20,8 ± 3,9*	38,2 ± 2,8
АКТГ, пг/мл	359,6 ± 32,7*	185,5 ± 14,6
Адреналін, нг/л	75,8 ± 4,8*	18,77 ± 4,6
Норадреналін, нг/л	25,5 ± 4,8*	62,5 ± 5,3
Кортизол, мкг/дл	267,7 ± 44,7	300,0 ± 22,7
Нічна дексаметазонова проба, мкг/дл	38,38 ± 3,47*	13,35 ± 1,19
Післяопераційний рівень кортизолу, мкг/дл	11,9 ± 3,9	< 1,8

Примітка. * – статистично достовірна різниця за критерієм Уїлкоксона.

Наступним етапом діагностики є візуалізація НЗ. Перевагу віддавали мультиспіральній комп'ютерній томографії (МСКТ) з внутрішньовенним контрастуванням та надтонкими зрізами, хоча поде-куди високоінформативною виявилася і МРТ НЗ. За відсутності переконливих даних щодо однобічного ураження НЗ, виконували роздільний відбір крові з надниркових вен (РВКНВ) з вимірюванням рівня альдостерону і кортизолу в надниркових та нижній порожнистій венах.

Пацієнти, що не бажали лікуватися консервативно та мали переконливі дані щодо однобічного ураження НЗ спрямовували на лапароскопічну адреналектомію. Видалені препарати НЗ підлягали гістологічному дослідженню з визначенням принципових патологічних змін: дифузна або вузлова гіперплазія, поодинокі чи множинні аденоми (карциноми). Нажаль генетичні методи дослідження й досі недоступні в клінічній практиці та не були застосовані в жодному випадку.

Розподіл випадків ПГА на патогенетичні форми підпорядкований найголовнішому клінічному питанню – вибору адекватного способу лікування, а саме: 1) чи зумовлена секреція альдостерону однобічним ураженням НЗ і пацієнту допоможе хірургічна адреналектомія?; 2) чи може ПГА бути ефективно контрольованим антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів або доцільно лікування дексаметазоном (за наявності FH I – GRA).

Якщо починати з останнього, найменш вірогідного варіанту захворювання, то на сучасному рівні медичної генетики було б надзвичайно важливо визначити наявність однієї з відомих мутацій, які спричиняють спадкові (причому завжди аутосомно-домінантні) варіанти ПГА, що охоплюють 2–5 % усіх випадків хвороби. Наразі таке дослідження в Україні вбачається нереальним навіть у наукових цілях, не кажучи про широке практичне використання. Тому в розпорядженні науковців та лікарів залишається клініко-генеалогічний метод, оснований на ретельному зборі анамнезу, дослідженні кровних родичів пацієнта, визначенні низки гормональних параметрів та проведенні пробного лікування. Останнє стосується насамперед FH I – GRA, коли завдяки химеризації генів, що відповідають за синтез альдостерону та рецепторів до АКТГ, патологічна гіперсекреція альдостерону стимулюється навіть нормальними концентраціями кортикотропіну крові. Для цієї форми дуже ефективним є спосіб лікування малими дозами синтетичних глюкокортикоїдів

(дексаметазон, преднізолон), які за принципом зворотнього зв'язку пригнічують рівень АКТГ та далі – секрецію альдостерону.

Для цього варіанту захворювання притаманним є ранній початок хвороби (в юнацькому, або навіть дитячому віці) з підвищеним артеріальним тиском до помірних та високих цифр, наявність кровних родичів зі схожою клінікою, частими церебро-васкулярними ускладненнями АГ (причому не стільки через підвищення тиску та звуження судин, як через генетично-детерміновані аномалії судинної стінки з мікроаневризмами та телеангіектазіями).

Виходячи з особливостей патогенезу цієї форми ПГА та враховуючи обмежені можливості генетичної діагностики, ми запропонували після ретельного вивчення анамнезу захворювання та обстеження родичів пацієнта першої лінії, а також після виключення поодинокі пухлини НЗ, застосувати для пацієнтів з підозрілими клініко-анамнестичними даними пробне лікування малими дозами дексаметазону (0,5–1,0 мг один раз ввечері протягом 4–7 діб). Рівень альдостерону крові, калію та натрію крові перевіряли до та після лікування, а показники АТ моніторували постійно. Виключення робили для пацієнтів з непригніченим кортизолом крові після нічної дексаметазонової проби, пацієнтів із підвищеним рівнем АКТГ, пацієнтам із пухлинами в НЗ або з віком початку захворювання (підвищення АТ) старшим за 40 років.

Після згаданих виключень підозра на можливість існування глюкокортикоїд-чутливої форми спадкового ПГА залишилась дійсною для 22 пацієнтів із 219 хворих групи консервативного лікування. Пробне лікування підтвердило діагноз у 4 (1,8 %) пацієнтів, які з успіхом продовжили лікування із зменшенням дози дексаметазону до мінімальної (0,25–0,5 мг на добу), яка спричиняє достатній клінічний ефект (нормалізація рівня альдостерону крові, артеріального тиску та підтримання нормокаліємії). Ще для 2 пацієнтів із двобічними гіперпластичними змінами

у НЗ була запідозрена наявність іншої сімейної форми ПГА – FH II, враховуючи спадковий характер хвороби.

Для решти 213 пацієнтів необхідним був наступний етап диференційної діагностики між ідіопатичною двобічною гіперплазією надниркових залоз та первинною (однобічною) гіперплазією кори надниркової залози.

МСКТ з внутрішньовенним контрастуванням на сучасних апаратах із зрізами товщиною 1–2 мм може надати дуже корисну та детальну інформацію щодо структурних змін у НЗ у пацієнтів із ПГА. Нажаль ця інформація не несе відомостей щодо функціональної активності НЗ та не може у великому відсотку випадків дати відповідь на питання, чи одна надниркова залоза виділяє надлишок альдостерону, чи гіперсекреція спричинена обома НЗ. На це питання з найбільшою об'єктивністю може відповісти РВКНВ. Водночас, ця процедура є найбільш відповідальною, потребує високих професійних навичок та досвіду виконавців, несе з собою певні ризики та потребує відповідного фінансового забезпечення через коштовність необхідних витратних матеріалів та реактивів. Тому багато пацієнтів, або відмовлялися від проведення РВКНВ за різних причин, або не могли її отримати через певні обставини (ожиріння, гіпокоагуляція, супутня гіперкортизолемія).

Всього виконано 63 процедури РВКНВ. Для 14 (22,2 %) з них було зроблено висновок щодо переважно однобічної гіперсекреції альдостерону та запропоновано хірургічне лікування. В подальшому операцію виконано у 12 пацієнтів із позитивним функціональним результатом та гістологічним підтвердженням дифузної або вузликової гіперплазії НЗ (9) та аденом НЗ (в двох випадках). В одному випадку ефекту від адреналектомії не спостерігалось, що вказувало на двобічний характер ураження НЗ, що скоріше відповідало варіанту ідіопатичної двобічної гіперплазії НЗ.

Крім цих 12 прооперованих за даними РВКНВ пацієнтів ще 255 хворим хірургічне лікування було призначено одразу за даними візуалізаційного

обстеження з доведеним чи запідозреним ПГА (без проведення РВКНВ). Аргументом на користь лапароскопічної адреналектомії слугувала наявність поодинокієї пухлини НЗ розміром 0,7–9,5 см за даними МСКТ, підозра на злоякісність, зростання пухлини протягом 6–12 міс спостереження, бажання хворого. Гістологічне дослідження показало наявність поодинокієї кортикальної аденоми НЗ у 193 хворих, що цілковито підтверджувало початковий діагноз синдрому Конна та відповідало клінічному перебігу та позитивним результатам лікування. У двох пацієнтів підтверджено злоякісний характер пухлини, один з цих хворих з адренкортикальним раком помер через інвазивний та метастатичний характер онкологічного процесу. Для решти 60 пацієнтів було отримано гістологічне заключення «вузликова гіперплазії кори НЗ». Відмінний результат лікування зафіксовано тільки для 16 пацієнтів з цієї групи (свідчить на користь первинної (однобічної) гіперплазії кори НЗ, тоді як у решти 44 хворих зафіксовано лише певне полегшення перебігу АГ та зниження рівня альдостерону. Для 35 з цих 44 пацієнтів згодом було встановлено рецидив ПГА, що вказує на ймовірну двобічну гіперплазію НЗ та можливу первинну (однобічну) гіперплазію кори НЗ у решти 9.

Таким чином весь масив з 474 пацієнтів, що перебували на лікуванні з діагнозом ПГА можна з певними припущеннями розділити на наступні основні групи: двобічна ідіопатична гіперплазія НЗ (ІАН) – 235, альдостерон-продукуюча аденома (в тому числі – RRAs) – 195, первинна (однобічна) гіперплазія НЗ (РАН) – 36, сімейні форми – 6 (в т.ч. GRA – 4, FH II – 2), АКР – 2 (табл. 1).

Загальний розподіл клініко-патогенетичних варіантів ПГА та діагностичних шляхів їх виявлення представлено у таблиці 4.3.

Як видно з наведених даних, основною формою ПГА в серії клінічних спостережень, накопичених за період 1996–2014 років в спеціалізованому ендокринологічному науковому закладі, є двобічна ідіопатична гіперплазія НЗ, яка може мати характер як дифузної, так вузлової гіперплазії і складає

близько половини всіх випадків. Це збігається із літературними даними, але дещо нижче за рахунок серії хворих, які переважно лікувались хірургічно внаслідок виявлення пухлини НЗ, що збільшило відносну частоту аденом [61].

Таблиця 4.3.

**Частка окремих клініко-патогенетичних варіантів ПГА
та шляхи їх діагностування**

Форми ПГА: Шлях підтвердження	ІАН	АРА (в т.ч. – RRAs)	РАН	Сімейні форми ПГА (GRA+FH II)	АКР
Хірургічне видалення, гістологія	35	193	25	–	2
Візуалізація (МСКТ) з подальшим РВКНВ	150 50	2	11	–	–
Клініко-генеалогічний аналіз, пробна терапія дексаметазоном	–	–	–	4 + 2	–
Разом 474 (100 %):	235 (49,6 %)	195 (41,1 %)	36 (7,6 %)	6 (1,3 %)	2 (0,4 %)

Другою за частотою формою ПГА, яка в загальній кількості хворих спостерігається дедалі рідше, є поодинок альдостерон-продукуюча аденома, відома як синдром Конна. Її частка становить 41 %. Ми не змогли визначити дійсну кількість випадків ренін-залежних аденом (RRAs) через відсутність динамічного визначення реніну в крові у пацієнтів, а також брак інформації в патогістологічних заключеннях щодо походження епітелію пухлин з сітчастої або клубочкової зони кори НЗ.

Для АРА характерним є походження з клітин сітчастої зони, а для RRAs та РАН – із клубочкової [276]. Менш часто (7,6 %) спостерігається первинна гіперплазія НЗ (РАН), яку слід шукати перш за все за непевних

візуалізаційних даних обстеження пацієнтів з ПГА за допомогою МСКТ. Надійним методом підтвердження цієї форми може бути лише РВКНВ, який має зайняти чільне місце в арсеналі клінічної діагностики ПГА в спеціалізованих закладах [153].

Частка спадкових форм є невеликою (менше 2%), водночас можливість надійного лікування GRA малими дозами дексаметазону потребує застосування пробної терапії у випадках підозри за даними клініко-генеалогічного дослідження пацієнтів, насамперед молодого віку. Генетичні дослідження у майбутньому дадуть змогу об'єктивно підтверджувати спадковий варіант ПГА.

Висновки до розділу 4.

Основною формою ПГА в спеціалізованому ендокринологічному науковому закладі є двобічна ідіопатична гіперплазія НЗ, яка може мати характер як дифузної, так вузлової гіперплазії і складає близько половини всіх випадків.

Іншою за частотою (41 %) формою ПГА розглядається поодинок альдостерон-продукуюча аденома (синдром Конна).

Менш часто (7,6 %) спостерігається первинна гіперплазія НЗ (РАН), яку слід шукати насамперед за непевних візуалізаційних даних обстеження пацієнтів з ПГА за допомогою МСКТ. Надійним методом підтвердження цієї форми може бути лише РВКНВ, який має зайняти чільне місце в арсеналі клінічної діагностики ПГА в спеціалізованих закладах.

Частка спадкових форм є невеликою (менше 2 %), водночас можливість надійного лікування GRA малими дозами дексаметазону потребує застосування пробної терапії у випадках підозри за даними клініко-генеалогічного дослідження пацієнтів, насамперед молодого віку.

Основні положення розділу 4 показано в працях автора:

1. Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. Двобічні об'ємні утворення надниркових залоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013. №1(42). С. 62–70.

2. Черенько С.М., Щекатурова Л.В., **Товкай О.А.** Патогенетичні варіанти первинного гіперальдостеронізму: аналіз клінічної серії спостережень. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015. №4(52). С. 73–79.

3. Черенько С.М., Зелінська Н.Б., **Товкай О.А.**, Шевченко І.Ю. Первинний альдостеронізм внаслідок адренокортикальної пухлини у дитини: клінічний випадок. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018. №2(62). С. 61–65.

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИКА, ПІДГОТОВКА ДО ОПЕРАЦІЇ, ХІРУРГІЧНА ТЕХНІКА ТА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ МОНІТОРИНГ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФЕОХРОМОЦИТОМАМИ

5.1. Клінічна оцінка діагностики та лікування феохромоцитом у сучасних умовах медицини в Україні

Щонайменше 10 % усіх випадків АГ спричинено ендокринними патологіями, серед яких досить рідкісним, але вкрай небезпечним захворюванням є феохромоцитома – пухлина мозкового шару НЗ, що виробляє велику кількість біологічно активних речовин (адреналін, норадреналін, дофамін), клінічно проявляється синдромом АГ різного ступеня та різноманітними метаболічними розладами.

У загальній популяції пухлина, що походить із хромафінної тканини, – феохромоцитома, – трапляється з частотою 1:10000. Частота виявлення феохромоцитоми серед осіб, які мають АГ, є значно більшою і складає 0,5–1 %. Феохромоцитома виявляється у 0,3 % випадків патологоанатомічних досліджень. Слід зазначити, що наведені дані про поширеність феохромоцитоми не повною мірою співпадають з офіційними показниками захворюваності у зв'язку з очевидними труднощами її діагностики. За 50 років спостережень у клініці Мейо феохромоцитому за життя не було діагностовано у 76% випадків [179]. Nobart M. G. і співавтори [64] наводять дані про те, що 37% феохромоцитом розпізнаються лише на секції, попри наявну типову клінічну картину у 76%. У Швеції вірний діагноз у 40% випадків було встановлено лише під час розтину [67]. Серед причин, що пояснюють помилки діагностики, найчастіше зазначають відсутність усього спектру клінічних ознак захворювання, існування безсимптомної пухлини або пухлини з атиповою клінічною картиною: з мінімальними ознаками, маскуючим впливом супутніх захворювань, клінічна симптоматика яких змінює картину захворювання.

Розмаїття клінічних проявів катехоламін-секретуючих пухлин робить дуже широким коло захворювань, з якими необхідно проводити диференційну діагностику. Саме цей факт робить неможливим встановлення діагнозу феохромоцитоми лише на підставі скарг, анамнезу та фізикального обстеження хворого. Для цього потрібні чіткі лабораторні та топічні дані. Практично всі феохромоцитоми розташовано у надниркових залозах, і лише в поодиноких випадках вони виявляються ретроперитонеально (походять з екстраадренальної хромафінної тканини: симпатичних і парааортальних гангліїв, органа Цуккеркандля тощо).

Приблизно у 15–20 % випадків феохромоцитомы виявляється у складі спадкових синдромів – множинних ендокринних неоплазій типу 2a (МЕН 2a) і типу 2b (МЕН 2b). Крім цього, феохромоцитомы також спостерігається за нейрофіброматозу Реклінгаузена (варіант NF-1) і за хвороби Гіппеля-Ліндау [84], яка поєднує множинні кісти та пухлини острівцевої тканини підшлункової залози, ангіоми сітківки, гемангіобластоми центральної нервової системи, кісти нирок, рак нирок (гіпернефрому). Велику групу спадкових ізольованих варіантів феохромоцитом і парагангліом пов'язано з мутаціями гена сукцинатдегідрогенази (SDHB і SDHD типи). Ці захворювання успадковуються аутосомно-домінантно. У літературі описано спостереження одночасного розвитку пухлин коркового та мозкового шарів надниркових залоз. Одночасна гіперфункція коркового та мозкового шарів НЗ трапляється зрідка [51].

Нами на підставі власних спостережень і публікацій сучасної світової літератури проаналізовано особливості діагностики та лікування феохромоцитомы із характерною клінічною картиною.

Проведено клінічну оцінку діагностики та лікування феохромоцитомы у сучасних умовах медицини в Україні на прикладі досвіду провідної спеціалізованої установи ендокринної хірургії з аналізом результатів лікування пацієнтів із феохромоцитомою в УНПЦХТЕОіТ протягом 2001–2011 рр. із застосуванням мініінвазійних і відкритих

хірургічних втручань. Характеристика пацієнтів з феохромоцитомою наведена в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1.

Характеристика пацієнтів з феохромоцитомою ($M \pm m$)

Показники, які порівнюються	Групи хворих (n=140)
Стать, абс. (%)	
жінки	100 (71,4)
чоловіки	40 (28,6)
Вік (роки)	$44,8 \pm 1,1$
Маса тіла (кг)	$74,6 \pm 1,5$
Зріст (см)	$167,3 \pm 4,1$
Індекс маси тіла (ІМТ), $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,5 \pm 2,4$
Тривалість операції (хв)	$69,3 \pm 6,9$
Тривалість перебування в стаціонарі, дні	$10,8 \pm 0,4$
Тривалість стаціонарного лікування після операції, дні	$8,72 \pm 0,31$

Усі пацієнти мали характерну для феохромоцитоми клінічну картину, високий рівень катехоламінів у сироватці крові, метанефринів і катехоламінів у добовій сечі та пройшли топічну діагностику за даними УЗД, СКТ або МРТ (табл. 5.2).

У ході виконання трансперитонеального доступу (як праворуч, так і ліворуч) хворого укладали на бік, протилежний ураженню, згинали тулуб на $15\text{--}20^\circ$, нахиляли стіл у бік ніг. Після накладання карбоксиперитонеуму вводили 3 основних ендопорти. За лівобічної адреналектомії ендоскоп розташовували латерально на рівні передньої пахвової лінії на 3–4 см нижче від реберної дуги, а інструменти більш медіально на такій же відстані від реберної дуги і на відстані 6–8 см один від одного.

Таблиця 5.2.

**Деякі показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів з
феохромоцитомою, (M±m)**

Показники, які порівнюються	Групи хворих	
	дослідна (n=140)	порівняння (n=42)
Електроліти, ммоль/л:		
калій	4,54±0,06	4,32±0,06
натрій	140,8±0,48	140,5±0,4
кальцій	1,18±0,02	1,24±0,01
Метанефрини сечі, мкг/24 год	3080,8 ± 295,7	168,5 ± 13,8
Кортизол сечі, мкг/24 год	206,8 ± 28,3	230,5 ± 17,3
Альдостерон, пг/мл	10,3 ± 2,1*	38,2 ± 2,8
АКТГ, пг/мл	174,8 ± 28,2*	185,5 ± 14,6
Адреналін, нг/л	404,8 ± 26,1*	62,5 ± 5,3
Норадреналін, нг/л	2723,7 ± 244,7	300,0 ± 22,7
Кортизол, мкг/дл	15,92 ± 1,81	13,35 ± 1,19
Нічна дексаметазонова проба, мкг/дл	8,4 ± 2,2	< 1,8
Післяопераційний рівень кортизолу, мкг/дл	15,12 ± 0,64	13,35 ± 1,19

Примітка. * – статистично достовірна різниця за критерієм Уїлкоксона.

У процесі операцій на лівій НЗ, як правило, необхідності в постановці додаткового четвертого порту для ретрактора не виникало.

Для мобілізації лівої НЗ використовували силу тяжіння та ваги селезінки. Після початкового перетину сплено-парієтальної та сплено-ренальної зв'язок поступово виділяли медіальну поверхню НЗ із пухлиною, починаючи від селезінки та хвоста підшлункової залози у напрямку знизу вгору. НЗ із пухлиною залишалися фіксованими до задньої та латеральної

поверхні черевної стінки. Як правило, такого прийому було досить, аби селезінка разом із хвостом підшлункової залози поступово зміщувалися медіально і вперед, відтягуючи своєю вагою рихлі тканини та відкриваючи зону для маніпуляцій на центральній вені надниркової залози. Пошук центральної вени полегшує відстеження ходу діафрагмальної вени від діафрагми донизу – обидві вени зливаються за 2–3 см до впадіння у ліву ниркову вену. Якщо пошук і перетинання кліпсованої центральної вени НЗ на цьому етапі були успішними, то мобілізацію пухлини з НЗ продовжували за ходом годинникової стрілки від ниркової вени догори, далі відокремлювали препарат від діафрагми та заочеревинних зв'язок, далі – з латерального боку, від верхнього полюса нирки та по задній поверхні.

За правобічних адреналектомій виникала необхідність постановки додаткового порту медіальніше від робочих інструментів (по серединній лінії між мечоподібним відростком і пупком) для ретрактора, яким відводили праву частку печінки медіально і догори. Операція розпочиналася з максимальної мобілізації правої частки печінки аж до печінкових вен. Після цього виявляли медіальну стінку нижньої порожнистої вени та поступово виділяли медіальну поверхню НЗ із пухлиною знизу догори, від верхнього полюса нирки і правої ниркової вени вздовж нижньої порожнистої вени проти ходу годинникової стрілки. Права центральна вена НЗ відрізняється малою довжиною (1–2 см) і великим діаметром (0,5–1,5 см), що вимагає дуже обережних і вивірених дій у ході її виділення та перетискання. Після перетину кліпсованої центральної вени НЗ продовжували виділення пухлини від печінки догори і латерально, у напрямку проти ходу годинникової стрілки, потім – від задньої черевної стінки та діафрагми, з латерального боку – від парієтальної очеревини та від верхнього полюса нирки.

В усіх випадках препарат видаляли за допомогою «сачка» з кисетним пластиковим мішечком-резервуаром, трохи розширюючи отвір у черевній стінці. Обов'язково встановлювали трубчастий дренаж до місця операції,

який служив не лише для контролю гемостазу, але й для прискорення евакуації газу з черевної порожнини.

Технічне оснащення для лапароскопічної адреналектомії включало стандартний набір обладнання (контролер камери, інсуфлятор, аспіратор-іригатор «Visar», ксеноновий освітлювач «Karl Storz», монітор «Sony 20», прилад високочастотної електрокоагуляції «Soring-601»" виробництва Німеччини) та інструментів. Виконання останніх 35 операцій істотно полегшив ультразвуковий скальпель-дисектор «Ultracision» («Ethicon», США), який дозволяв надійно коагулювати і перетинати невеликі судини (до 3-4 мм) без накладання кліпс.

У хірургічній клініці УНПЦЕХТЕОіТ за 2001–2011 рр. виконано 154 адреналектомії з приводу феохромоцитом, з них за лапароскопічною методикою – 146 (95 %).

На передопераційному етапі всім хворим виконували УЗД, КТ з обов'язковим вимірюванням щільності новоутворення або МРТ з T1 і T2 зваженими зрізами, екскреторну урографію. Для підтвердження гормональної активності досліджували вміст кортизолу (базальний і після нічної дексаметазонової проби), дегідроепіандростерону сульфату, альдостерону та реніну активного у крові, вміст метанефринів, катехоламінів, вінілілмигдальної кислоти (маркера нейробластоми) та кортизолу у добовій сечі.

Непрямими ознаками злоякісності вважали великі розміри (понад 5–6 см), нерівний контур пухлини, неправильну форму, неоднорідну та підвищену щільність за даними КТ ($> 40\text{--}50$ HU), повільне вимивання контрасту.

Протягом 14–20 діб на передопераційному етапі всім хворим призначали доксазозин у дозі від 1 до 8 мг/добу, на 1–2 приймання з початковою дозою 1–2 мг/добу. Обов'язково здійснювали моніторинг АТ у хворого. Після стабілізації АТ пацієнтам під ендотрахеальним наркозом виконували адреналектомію.

У 146 (95 %) хворих виконано лапароскопічну адреналектомію та у 8 (5 %) – відкритим доступом. Вік пацієнтів становив від двох до 78 років (середнє значення – 38 ± 3 роки), у тому числі до 18 років – 10 пацієнтів (6,5 %). Жінок було 101 (66 %), чоловіків – 53 (34 %). Розмір пухлин становив від 2 до 25 см, у групі хворих, яким виконували лапароскопічну адреналектомію – 2–16 см. У 31 (20 %) випадках було діагностовано злоякісну феохромоцитому (феохромобластому).

Клініко-анамнестичні ознаки спадкового генезу пухлини (у складі відомих синдромів або ізольовано) спостерігались у 25 (16 %) хворих, хоча за відсутності можливості проведення точних генетичних досліджень цей показник можна вважати дещо заниженим.

У 7 (4,5 %) випадках було виконано інтраопераційні конверсії у зв'язку зі злоякісним процесом з інвазією у сусідні органи та судини – 2, великим розміром пухлини відносно малого об'єму черевної порожнини – 3 (один із них – дитина), кровотечею з судин пухлини – 2. Ускладнень поопераційної рани після лапароскопічної адреналектомії ми не спостерігали. Травматизм таких операцій був значно меншим, а косметичний ефект набагато ліпшим порівняно з відкритими операціями. Поопераційної летальності не було. Тяжкі ускладнення спостерігали у групі відкритих операцій (панкреатична нориця, тромбоемболія, кровотеча, нагноєння рани).

У трьох дорослих і трьох дітей із двобічним ураженням НЗ виконано одномоментну лапароскопічну адреналектомію з одного боку та субтотальну резекцію НЗ з протилежного боку (з меншою пухлиною, переважно ліворуч).

Звертає на себе увагу висока частота двобічної феохромоцитоми у дитячому віці, навіть за відсутності чіткого спадкового анамнезу. Так, на 10 випадків феохромоцитом у молодшому віці ми спостерігали 4 (40 %) випадки двобічних уражень. Особливий інтерес викликали два з цих випадків. В одному з них (синдром МЕН 2а) було виконано одномоментну двобічну лапароскопічну адреналектомію (із залишенням частини коркової речовини з лівого боку) та тиреоїдектомію з приводу медулярного раку за

тиждень після першого втручання. В іншому випадку хворому 8 років з ізольованою родинною двобічною феохромоцитомою (синдром феохромоцитом/парагангліоми, пов'язаний із мутацією гена сукцинатдегідрогенази) виконано лівобічну лапароскопічну адреналектомію, через 4 місяці – резекцію правої НЗ з феохромоцитомою (залишено близько 2–3 г коркової речовини), а ще через 2 місяці було діагностовано парагангліому діаметром 4 см заднього середостіння. Дитину було успішно прооперовано з бічного торакотомного доступу в клініці торакальної хірургії.

Ми вважаємо лапароскопічну адреналектомію операцією вибору для лікування феохромоцитом, за винятком дуже великих пухлин (понад 12–14 см) із високою підозрою на злоякісність або наявними ознаками інвазії чи метастазів.

У випадку двобічних феохромоцитом ми вважаємо за можливе виконання операції з тотальним видаленням однієї НЗ (бажано праворуч) і залишенням частини коркового шару протилежної НЗ, хоча й не заперечуємо ймовірності рецидиву феохромоцитом за таких умов з огляду на можливість мультифокального росту. Звичайно, такі пацієнти у подальшому потребують диспансерного нагляду. Після шести подібних операцій ми не спостерігали рецидивів захворювання. Водночас ці пацієнти досить легко компенсували надниркову недостатність замісною терапією невеликими дозами глюкокортикоїдів, а двоє обійшлися без неї. Ймовірність злоякісного переродження спадкової феохромоцитом є досить низькою. Ми спостерігали лише 1 випадок феохромобластом на 24 операції з приводу спадкових варіантів захворювання.

Характерним є поступове збільшення гормональної активності на тлі зростання об'єму пухлини. Переважна більшість пацієнтів демонстрували симптоматику феохромоцитом, коли діаметр пухлини перевищував 3–4 см. Водночас зволікання з видаленням феохромоцитом є неприпустимим через можливість виникнення гіперкатехоламінових кризів у відповідь на фізичне, емоційне навантаження, операцію, пологи тощо.

Висновки до розділу 5.1

1. Спадкові форми феохромоцитоми є поширеним варіантом хвороби, який охоплює щонайменше 2 % випадків. Для спадкових форм феохромоцитоми характерним є двобічне ураження у молодому віці, іноді у поєднанні з відомими синдромними ураженнями інших органів.

2. Оптимальним варіантом хірургічного лікування є лапароскопічна адреналектомія, яка дає можливість з мінімальною травмою видаляти навіть двобічні та великі за розміром пухлини.

3. Протипоказаннями до лапароскопічної адреналектомії є спайкові та рубцеві зміни у зоні втручання, ознаки інвазії у сусідні анатомічні структури, наявність метастазів і дуже великі розміри пухлини (понад 12–14 см), коли має місце значне зміщення та деформація суміжних органів, порушується топографія та зменшується оперативний простір для маніпуляцій інструментами.

4. Пацієнти з феохромоцитомою та їх близькі родичі потребують диспансерного спостереження та свідомого активного скринінгу можливих генетичних синдромів, які уражають як надниркові, так і інші ендокринні залози.

Основні положення розділу 5.1. показано в працях автора:

1. Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. Досвід лікування спадкових форм феохромоцитоми. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2009. № 4(29). С. 27–30.

2. Товкай О.А. Феохромоцитома: сучасні підходи до діагностики та лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2012. № 2(39). С.19–22.

3. Ларін О.С., Черенько С.М., Товкай О.А. Феохромоцитома у вагітних: досвід діагностики, лікування, спостереження. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015. № 1(49). С. 62–68.

4. Черенько С.М., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Феохромоцитоми малого розміру: клініко-діагностичні та периопераційні аспекти захворювання. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016. № 4(56). С. 34–42.

5. Donatini G., Kraimps J.L., Caillard C., Mirallie E., Pierre F., De Calan L., Hamy A., Larin O., **Tovkay O.**, Cherenko S. Pheochromocytoma diagnosed during pregnancy: lessons learned from a series of ten patients. Surgical Endoscopy. 2018. Vol. 32(9). P. 3890–3900.

6. Cherenko S.M., Larin O.S., **Tovkai O.A.** Small Pheochromocytomas: Clinical, Diagnostic and Perioperative Issues of Disease. Journal of Endocrinology and Thyroid Research. 2018. Vol. 3(4). doi: 0.19080/JETR.2018.03.555619.

5.2. Феохромоцитома у вагітних: досвід діагностики, лікування, спостереження

Феохромоцитома під час вагітності є досить рідкісним захворюванням. За даними літератури середня частота виявлення є 1 на 50000 випадків вагітності [52]. Наявність феохромоцитоми у вагітної жінки ставить багато питань та завдань перед акушерами, ендокринологами, хірургами, неонатологами, анестезіологами, кардіологами. АГ є одним з частих ускладнень вагітності, що потребує уважної диференціації її причин. Не розпізнана феохромоцитома становить велику небезпеку не тільки матері, а й плоду, призводячи часто до летальних наслідків та перинатальної смертності. В 50–70-і роки минулого століття вважалось слушним навіть рішення щодо переривання вагітності в першому триместрі, враховуючи негативний вплив гіперкатехолемії на організм матері і плода [85]. Більшість симптомів виникають протягом другого або на початку третього триместру вагітності і, як правило, представлені поєднанням АГ, тахікардії, пітливості, дискомфорту в черевній або грудній порожнині. Тому клінічна діагностика не є надійним методом ранньої діагностики хвороби. Для попередження ускладнень необхідно виявляти феохромоцитому, яка загалом є великою (понад 3–4 см) пухлиною НЗ якомога раніше (першому чи другому триместрі).

На ранніх стадіях вагітності обов'язковим є проведення диференційної діагностики надниркової АГ з прееклампсією. Більш детальне обстеження, диференціація причин гіпертензії вагітних, поява ефективних блокаторів альфа-адренорецепторів, вдосконалення хірургічної техніки дозволили зменшити смертність як для матері, так і плоду від 12–18 і 40–50 % в 1970-х роках до 0–2 і 11 % відповідно в теперішній час [338]. Водночас, у разі пологів з невстановленим діагнозом феохромоцитом попри всю медичну підтримку, смертність може сягати 25 % для матері і 54 % для плода [338]. Єдиними методами візуалізації феохромоцитом під час вагітності є УЗД та МРТ, які не несуть ризику для плода, на відміну від ізотопних та рентгенологічних методів.

Слід відзначити, що майже 30% феохромоцитом під час вагітності можуть бути компонентами спадкових синдромів (MEN2A, VHL, NF1, синдром SDH), які демонструють більш високий рівень екстраадреналової локалізації хвороби [339]. Нещодавно було повідомлено про новий синдром, пов'язаний з парагангліомою та соматостатіномою в результаті мутації гена HIF2 α (Pacak-Jochmanova синдром) [340]. Взагалі лікування феохромоцитом під час вагітності починається з контролю АТ і серцевого ритму за допомогою α -адреноблокаторів. Селективні β -блокатори використовуються тільки епізодично, щоб уникнути ризиків, пов'язаних із затримкою внутрішньоутробного розвитку.

Хірургічне лікування повинно виконуватися в спеціалізованих центрах, де можливий міждисциплінарний підхід за участю акушерів-гінекологів, ендокринологів, кардіологів, анестезіологів, неонатологів і хірургів. Доцільним методом хірургічного лікування є однобічна лапароскопічна адреналектомія у пацієнток, термін вагітності у яких не перевищив 24 тижні [340].

Нами проведено аналіз клінічних варіантів перебігу феохромоцитом у вагітних жінок, з'ясування особливостей симптоматики, діагностики та хірургічного лікування на досвіді клініки та за літературними даними,

обґрунтування пропозицій щодо певного діагностично-лікувального алгоритму.

Проаналізовано результати спостереження та лікування 5 пацієнток із феохромоцитомами, виявленими під час вагітності та прооперованими в УНПЦХТЕОіТ протягом 2001–2012 рр. Типова для феохромоцитоми клінічна картина з класичними симпато-адреналовими кризами, які спонтанно минають, змінюючись епізодами колаптоїдних реакцій, супроводжуються тремором, болем голови, відчуттям пульсації, страху спостерігалась лише у однієї пацієнтки, але в усіх випадках був виявлений періодичний підйом АТ, високий рівень катехоламінів у сироватці крові, метанефринів і катехоламінів у добовій сечі. Всі жінки зазнали візуалізаційної діагностики шляхом УЗД та/або МРТ.

На момент звернення середній вік жінок склав ($30,4 \pm 0,914$) років. В трьох випадках (60 %) були виявлені двобічні новоутворення мозкового шару НЗ (рис. 5.1). Після ретельного дообстеження у всіх трьох (100 %) пацієнток була підтверджена спадкова форма феохромоцитоми, як компонента генетичного синдрому множинної ендокринної неоплазії (МЕН) 2А, де іншими компонентами виступають медулярний рак ЩЗ та первинний гіперпаратиреоз (у 20 %).

В інших двох випадках (40 %) спостерігалися одnobічні враження НЗ: 1 – правобічна та 1 – лівобічна. Середній розмір пухлин склав ($51,9 \pm 0,946$) мм. Спадковий, аутосомно-домінантний синдром МЕН 2А був встановлений за результатами клініко-генеалогічного дослідження через відсутність можливостей для генетичного аналізу RET-протоонкогену.

У трьох пацієнток відзначалася клінічна картина з певними ознаками катехоламінових нападів (АГ з ознаками різноманітних метаболічних розладів).

Всім жінкам в передопераційному періоді (за 2–3 тижні) призначалася терапія альфа-адреноблокаторами в дозі від 1 до 8 мг/добу (доксазозин, кардура). В одному випадку, скарг, крім на тахікардію (частота серцевих

скорочень – 90–96 на хвилину) на тлі нормотензії (АТ 110/70 мм.рт.ст.), не було. Вагітну жінку 23 років було направлено до Центру на обстеження з приводу багатовузлового зоба в терміні 14 тижнів вагітності.

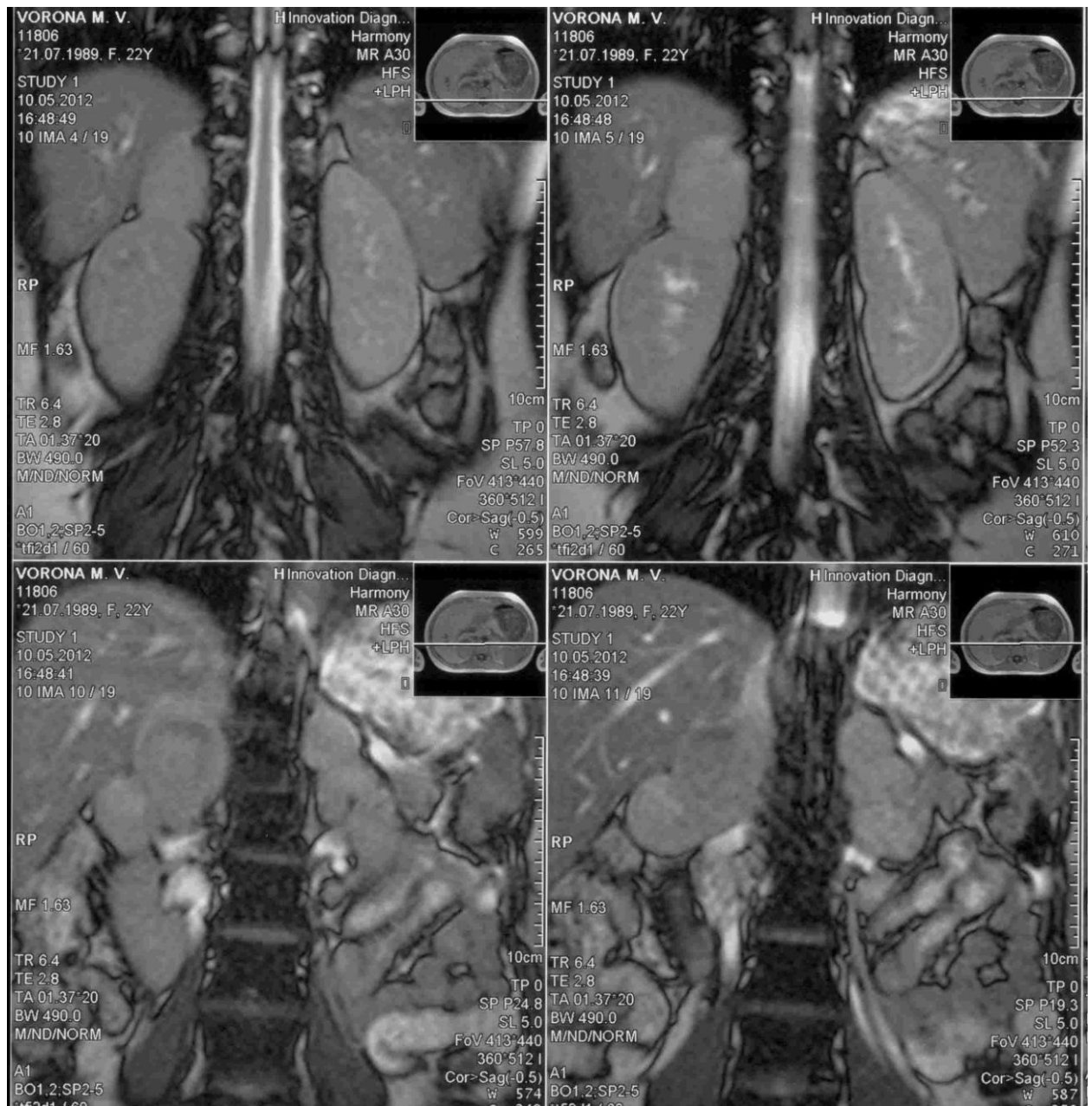


Рис. 5.1. Діагностика феохромоцитом за допомогою МРТ.

В Центрі виконано УЗД ЩЗ та ТАПБ (в аспіраті отримано медулярний рак ЩЗ), рівень кальцитоніну склав 311 пг/мл (референсні значення нижче 11,5 пг/мл), паратгормону – 34,8 пг/мл (15–65 пг/мл), іонізованого кальцію – 1,07 ммоль/л (1,15–1,33 ммоль/л).

З анамнезу вдалося дізнатися, що батько пацієнтки помер 7 років тому

від пухлини підпечінкового простору. Для подальшого дообстеження виконано УЗД, де були візуалізовані двобічні пухлини НЗ. Рівень метанефринів склав 7721 мкг/24 години (25–312). МРТ органів черевної порожнини довела наявність пухлини правої НЗ 45 × 61 × 63 мм, пухлини лівої НЗ 46 × 52 × 47 мм (рис. 5.1), прогресуючої вагітності (рис. 5.2).

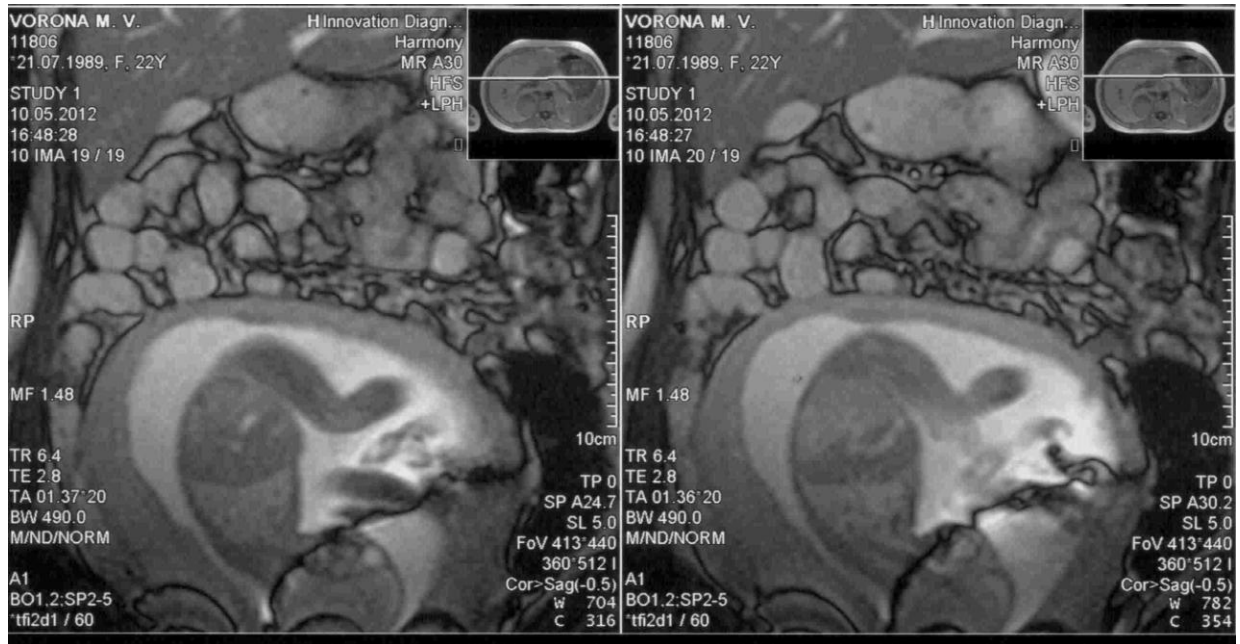


Рис. 5.2. МРТ двобічних феохромоцитом НЗ (на зрізі – плід).

Все це дозволило встановити діагноз МЕН 2а синдрому, двобічної феохромоцитом, медулярного раку ЩЗ. Хворій призначений альфа-адреноблокатор (доксазалин) 2 мг/добу. В терміні 23 тижнів вагітності виконана лапароскопічна правобічна адреналектомія (рис. 5.3), з подальшою (через 5 діб) тиреоїдектомією з дисекцією лімфатичних колекторів шиї. Останні два тижні перед пологами (у зв'язку зі збільшенням об'єму матки) жінка відзначала підвищення АТ до 160/100 мм.рт.ст., та тахікардію до 100 уд. за 1 хвилину, після чого доза альфа-блокатора була спочатку збільшена до 4, а потім і до 6 мг/добу.

Через 2 місяці після пологів (кесаревого розтину), пацієнтка поступила до хірургічної клініки УНПЦЕХТЕОіТ для проведення лівобічної адреналектомії (рис. 5.4).

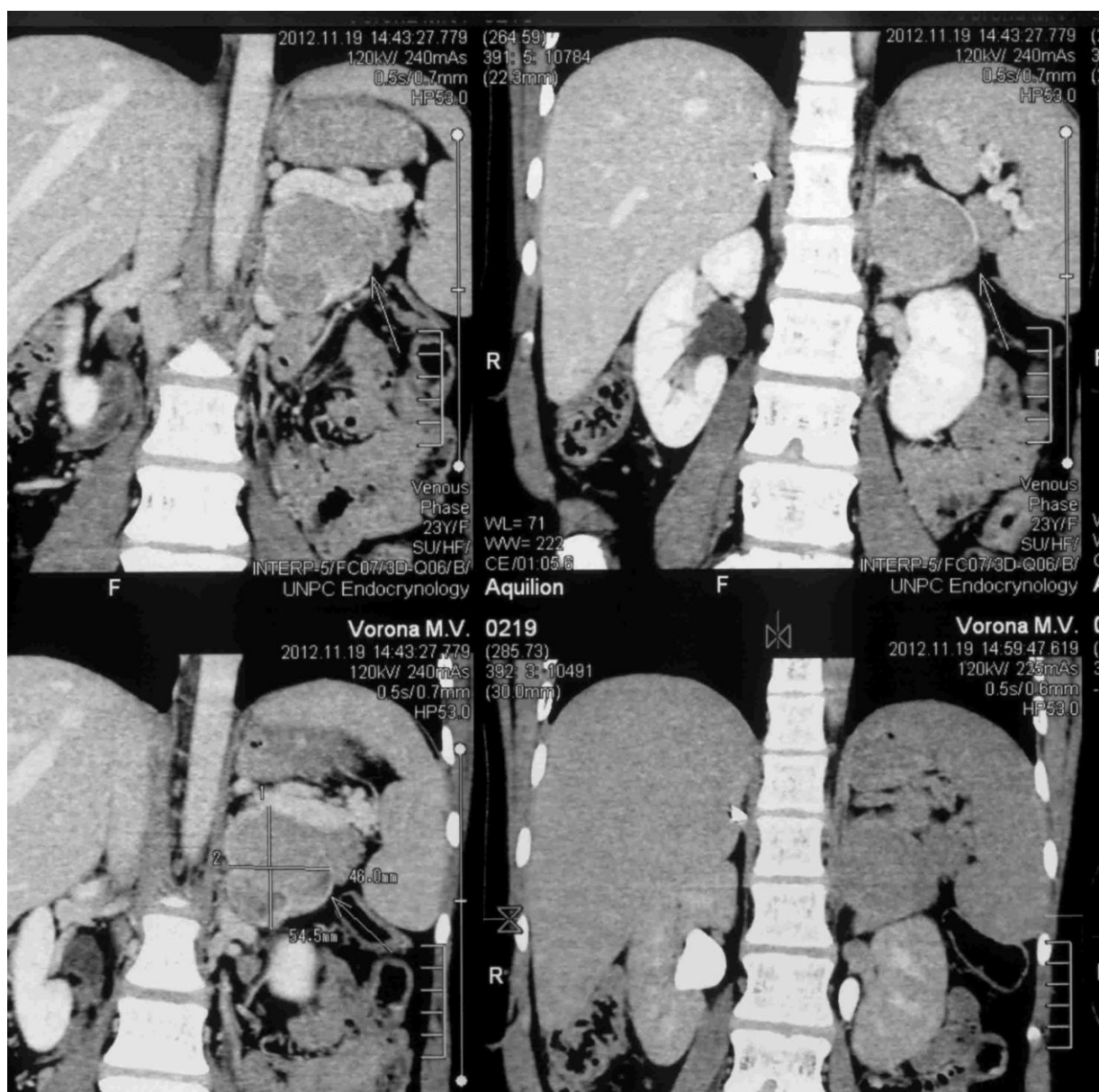


Рис. 5.3. СКТ перед другою операцією (феохромоцитома лівої НЗ).

На момент госпіталізації: кальцитонін – 95,7 пг/мл, добова сеча на метанефрини – 6358 мкг/24 год, ТТГ – 0,02 мкМО/мл (0,27-4,2) на тлі прийому левотироксину – 125 мкг/добу. Хворій виконана лапароскопічна лівобічна адреналектомія з подальшим призначенням замісної терапії гідрокортизоном 50 мг/добу.

Двом пацієнткам (66,7 %) з двобічною феохромоцитомою була виконана тотальна адреналектомія в два етапи (більшої пухлини під час вагітності) з подальшим призначенням замісної терапії гідрокортизоном під контролем рівня кортизолу добової сечі. Одній (33,3 %) жінці була виконана

лише однобічна адреналектомія. Подальша доля її не відома у зв'язку зі зміною нею країни мешкання.



Рис. 5.4. Макропрепарат – феохромоцитома правої НЗ.

У двох жінок з однобічною феохромоцитомою ми не знайшли спадкового характеру. Після лапароскопічної однобічної адреналектомії (під час вагітності) та пологів у пацієнток нормалізувався АТ та загальний стан без проведення замісної терапії.

Наш та світовий досвід свідчить про цілком реальну можливість поєднання феохромоцитомою та вагітності (точну частоту такого стану встановити важко), необхідність націленої диференційної діагностики АГ у вагітних із застосуванням не опромінюючих методів візуалізації (всі виявлені пухлини мали великий розмір), необхідність якомога раннього (І триместр) виявлення захворювання для застосування патогенетичних лікарських препаратів, безпечність хірургічного лікування феохромоцитомою у вагітних жінок шляхом лапароскопічної адреналектомії протягом другого триместра. За двобічних феохромоцитом більш доцільним вбачається першочергове видалення більшої пухлини з відтермінуванням операції з іншого боку на післяпологовий період (пологи шляхом кесаревого розтину під контролем альфа-адреноблокаторів). Міждисциплінарний підхід за участю акушер-

гінекологів, ендокринологів, кардіологів, анестезіологів, неонатологів і хірургів має вирішальне значення для збереження життя матері і дитини.

Висновки до розділу 5.2.

1. Артеріальну гіпертензію у вагітних, вже на ранніх термінах необхідно розглядати як потенційно можливу приховану феохромоцитому з подальшим обстеженням і складання плану ведення.

2. При двобічних феохромоцитомах в поєднанні з вагітністю, операцією вибору є однобічна лапароскопічна адреналектомія з боку більшої пухлини після проведення передопераційної підготовки альфа-адреноблокаторами; пухлину з іншого боку можна видалити після пологів, уникнувши надниркової недостатності.

3. Рекомендовано генетичне обстеження пацієнток та їх дітей на предмет виявлення спадкового характеру захворювання, враховуючи високу імовірність синдромних варіантів феохромоцитом у вагітних.

Основні положення розділу 5.2. показано в працях автора:

1. Товкай О.А. Феохромоцитома: сучасні підходи до діагностики та лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2012. № 2(39). С.19–22.

2. Ларін О.С., Черенько С.М., **Товкай О.А.** Феохромоцитома у вагітних: досвід діагностики, лікування, спостереження. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015. № 1(49). С. 62–68.

3. Donatini G., Kraimps J.L., Caillard C., Mirallie E., Pierre F., De Calan L., Hamy A., Larin O., **Tovkay O.**, Cherenko S. Pheochromocytoma diagnosed during pregnancy: lessons learned from a series of ten patients. Surgical Endoscopy. 2018. Vol. 32(9). P. 3890–3900.

РОЗДІЛ 6

ПУХЛИННІ ТА ПСЕВДОПУХЛИННІ ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНІ УТВОРЕННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ І ТАКТИКА ЇХ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

6.1. Гематоми надниркових залоз: диференційний діагноз та хірургічна тактика

НЗ внаслідок особливостей структури (ніжна залозиста паренхіма, рихла строма, рясне кровопостачання з єдиною центральною веною та декількома живлячими артеріями), розташування (впритул до м'язів задньої черевної стінки), функції (циркадний ритм секреції, здатність до періодичного різкого збільшення секреторної активності) демонструють вразливість до спонтанного або травматичного розриву з утворенням інтраорганних або перифокальних гематом. Інтерес до питання гематом НЗ постає у зв'язку з випадковим рентгенологічним виявленням пухлинного утворення в зоні НЗ та необхідністю його диференціації зі справжніми пухлинами, з важливістю уникнення непотрібних хірургічних втручань, з попередженням загрозливих ускладнень у вигляді продовження кровотечі або надниркової недостатності (за двобічного крововиливу у НЗ). Проблема є доволі специфічною та розглядається в літературі нечасто – так, за 25 років в клініці Мейо було зафіксовано 140 випадків діагностованої або прооперованої гематоми НЗ [81].

Крововиливи в НЗ з формуванням гематоми відносяться до рідкісних пухлиноподібних уражень і трапляються до 4 % серед ІН [82]. Причинами нетравматичних крововиливів в НЗ є вживання антикоагулянтів, особливо у випадку тромбоцитопенії, інфекційні процеси, ускладнені сепсисом, синдром антифосфоліпідних антитіл, критичні захворювання, вторинні зміни в пухлинній тканині НЗ, а також наслідки хірургічних втручань та ангіографії НЗ [83]. Гематоми НЗ деякими авторами розглядаються як псевдокісти

(геморагічні кісти). Вони можуть бути виявлені в нормальній і пухлинній тканині НЗ [81].

Характеристика пацієнтів з адренокортикальним раком наведена в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1.

Характеристика пацієнтів з адренокортикальним раком, (М±m)

Показники, які порівнюються	Групи хворих (n=15)
Стать, абс. (%)	
жінки	8 (72,3)
чоловіки	4 (26,7)
Вік (роки)	43,2 ± 4,7
Маса тіла (кг)	76,7 ± 9,6
Зріст (см)	167,3 ± 4,6
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	26,5 ± 6,2
Тривалість операції (хв)	84,12 ± 7,5
Тривалість перебування в стаціонарі, дні	12,9 ± 1,8
Тривалість стаціонарного лікування після операції, доба	9,3 ± 2,7

У пацієнтів з адренокортикальним раком відзначалося достовірне підвищення вмісту АКТГ, кальцію, адреналіну та кортизолу (табл. 6.2).

Нижче наводяться власні спостереження за оперованими та не оперованими пацієнтами із гематомами НЗ з метою уточнення діагностично-лікувальної тактики.

В хірургічній клініці Центру виконано 967 оперативних втручань на НЗ. Операції з приводу гематом, що утворилися в НЗ, склали 13 (1,34 %) випадків, які склали першу (І) групу.

Таблиця 6.2.

**Деякі показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів з
адренокортикальним раком, (M±m)**

Показники, які порівнюються	Групи хворих	
	дослідна (n=15)	порівняння (n=42)
Електроліти, ммоль/л:		
калій	4,64±0,06	4,32±0,06
натрій	140,7±1,45	140,5±0,4
кальцій	1,16±0,02*	1,24±0,01
Метанефрини сечі, мкг/24 год	136,7 ± 24,6	168,5 ± 13,8
Кортизол сечі, мкг/24 год	259,8 ± 23,8	230,5 ± 17,3
Альдостерон, пг/мл	83,85 ± 5,1*	38,2 ± 2,8
АКТГ, пг/мл	163,5 ± 28,1	185,5 ± 14,6
Адреналін, нг/л	39,5 ± 9,5*	62,5 ± 5,3
Норадреналін, нг/л	452,5 ± 48,3	300,0 ± 22,7
Кортизол, мкг/дл	28,7 ± 2,82*	13,35 ± 1,19
Нічна дексаметазонова проба, мкг/дл	62,8 ± 14,8	< 1,8
Післяопераційний рівень кортизолу, мкг/дл	12,78 ± 2,31	13,35 ± 1,19

Примітка. * – статистично достовірна різниця за критерієм Уїлкоксона.

У більшості (11) випадків новоутворення були діагностовані випадково, при обстеженні СКТ, що проводилися з метою діагностики чи контролю супутніх патологій. У двох пацієнтів зі скаргами на біль у попереку обстеження було призначено за клінічними симптомами. Розмір новоутворень в більшості випадків перевищував 30 мм та складав від 8 до 91 мм (середній розмір новоутворень НЗ 51,27±8,576 мм). Нативна щільність пухлини перевищувала +20 HU (24,12±8,16 HU; від 15 до 48 HU), лише в

одному випадку становила +12 НУ. У всіх випадках при внутрішньовенному введенні контрастної речовини накопичення останньої в ділянці зміненої НЗ та патологічних утворень в інших органах не спостерігалось. У шести випадках помірне (до 10–15 НУ) накопичення спостерігалось по периферії утворення або в капсулі останнього.

При ретельному зборі анамнезу, більшість пацієнтів першої групи – 9 (69,23 %) згадували, що у них були травматичні пошкодження поперекової ділянки (падіння з висоти, падіння на воду, удар, гідромасаж, автокатастрофа) 3–64 місяці тому. В одному (7,69 %) випадку пацієнт 5 місяців тому переніс правобічну лапароскопічну адреналектомію (без дренування черевної порожнини) з приводу феохромоцитомі. Троє (23,08 %) хворих не змогли пригадати можливість травматичного генезу гематоми НЗ, але всі вони приймали антикоагулянти з приводу патології серця чи тромбофлебиту.

Всім пацієнтам обов'язково проводились лабораторні обстеження, з метою виключення гормональної активності. Стандартно виконувався нічний дексаметазоновий тест на кортизол крові. Враховуючи високу щільність новоутворення, інколи нерівномірну, та не завжди рівний край пухлини пацієнтам призначалися аналіз добової сечі на загальні або фракційовані метанефрини або катехоламіни, а також визначався рівень дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-сульфат) у крові. У всіх пацієнтів з гематомами НЗ результати лабораторних досліджень були в межах референтних значень. Скарг та клінічних змін у таких пацієнтів не спостерігалось за винятком двох пацієнтів із локальним болем у поперековій ділянці та трьох хворих, у яких в перші кілька діб відзначалась незначна гіпотонія (АТ нижче 110/70 мм.рт.ст.).

Всім 13 пацієнтам була виконана лапароскопічна адреналектомія з боку ураження за удосконаленою в клініці методикою. Показанням до операції були великі розміри пухлини (> 4 см) з показником підвищеної (> 20 НУ) щільності та нерівними краями новоутворення, що не виключає процесу

малігнізації. 4 пацієнтів мали в анамнезі онкологічні захворювання, у деяких хворих батьки померли від раку, тому вони наполягали на операційному втручанні.

Другу групу склали 22 пацієнти, яким була встановлена посттравматична гематома НЗ та запропонований клінічний нагляд з контролем СКТ. Всі пацієнти (віком від 17 до 57 років) мали травматичний анамнез (падіння з висоти, автокатастрофа), а 5 з них приймали ті чи інші антикоагулянти та дезагреганти (аспірин, варфарин, клопідогрель). Всім пацієнтам в ургентному або плановому порядку було виконано СКТ органів черевної порожнини та за наявності новоутворення в заочеревинному просторі (в ділянці розташування НЗ) вони були скеровані на консультацію до поліклінічного відділення Центру.

За даними СКТ новоутворення мали розмір від 15,2 до 62,4 мм, були переважно гомогенні з нативною щільністю від 15 до +45 НУ, нерівномірно накопичували контраст з посиленням від 5 до 35 НУ та повільним вимиванням, і мали розмитий контур. Ураховуючи анамнез захворювання, відсутність даних за продовження кровотечі (стабільна гемодинаміка та $Hb > 110$ г/л), нормальні показники гормональної активності НЗ, всім хворим рекомендовано клінічний нагляд з контролем УЗД органів черевної порожнини через 24 та 72 год (у випадку недавньої травми). Термін спостереження склав від 13 до 98 місяців.

Всі пацієнти І групи були прооперовані шляхом лапароскопічної адреналектомії через підозру на злоякісну пухлину НЗ (або неможливість її виключення). Під час операції у більшості випадків виникали складнощі з мобілізацією НЗ та пошуком центральної вени внаслідок інфільтративних змін у прилеглих тканинах. Вже ретроспективно було визначено, що найгірші умови для операції були у пацієнтів з анамнезом крововиливу менше шести місяців. Підозра на злоякісний процес з раковою інфільтрацією оточуючої клітковини виникала у шести пацієнтів. У однієї хворої гематома була щільно пов'язана з верхнім полюсом лівої нирки, що імітувало інвазію

та потребувало резекції полюсу нирки.

Макроскопічна картина при оцінці видаленого препарату була доволі строкатою – від типової картини інкапсульованої гематоми: однорідна, чорно-вишнева, желеподібна тканина, обмежена незміненою жовтуватою паренхімою кори НЗ (рис. 6.1) до інкапсульованих утворень з рихлим розсипчастим сироподібним темно-коричневим вмістом, що відбиває етапи розсмоктування рідини протягом 6–12 міс (рис. 6.2).

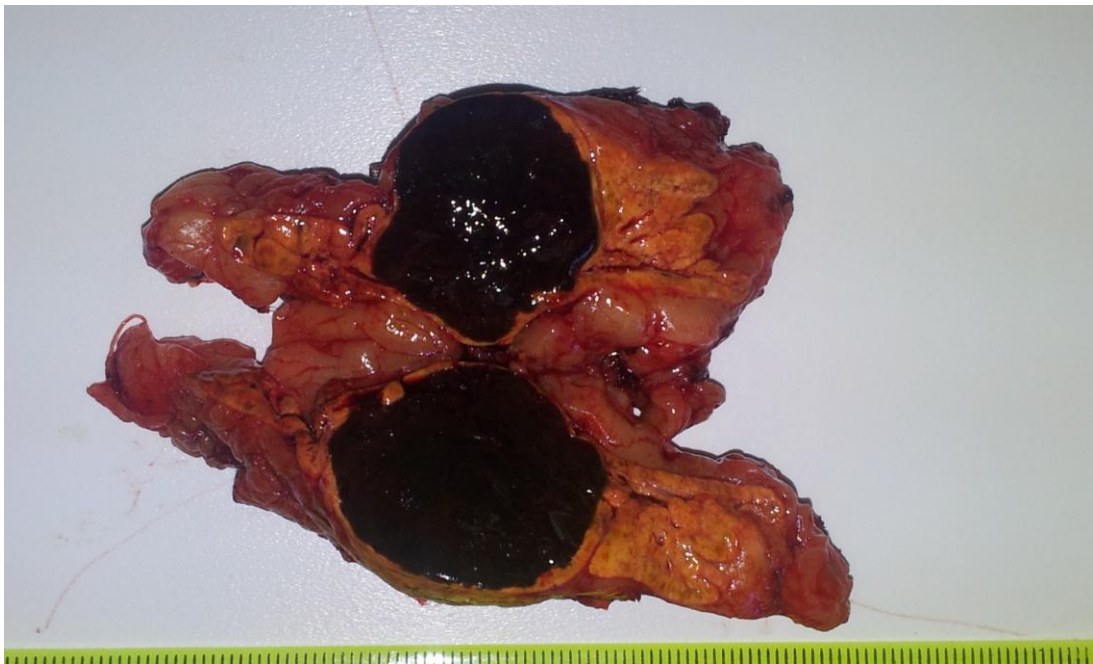


Рис. 6.1. Макроскопічна картина видаленого препарату інкапсульованої гематоми.

Подальший процес заміщення гематоми сполучною тканиною може відбуватися з різним темпом та з превалюванням більш або менш щільної сполучної тканини, осередків звапнення та фіброзу, що оточують желеподібні ділянки амілоїду.

В таких випадках ми бачили гомогенні щільно-еластичні утворення темно-сірого чи рожевого кольору з сіро-жовтими сферичними включеннями або лінійними структурами, що характерно для гематом, в яких закінчився процес розсмоктування гемосидерину (рис. 6.3).

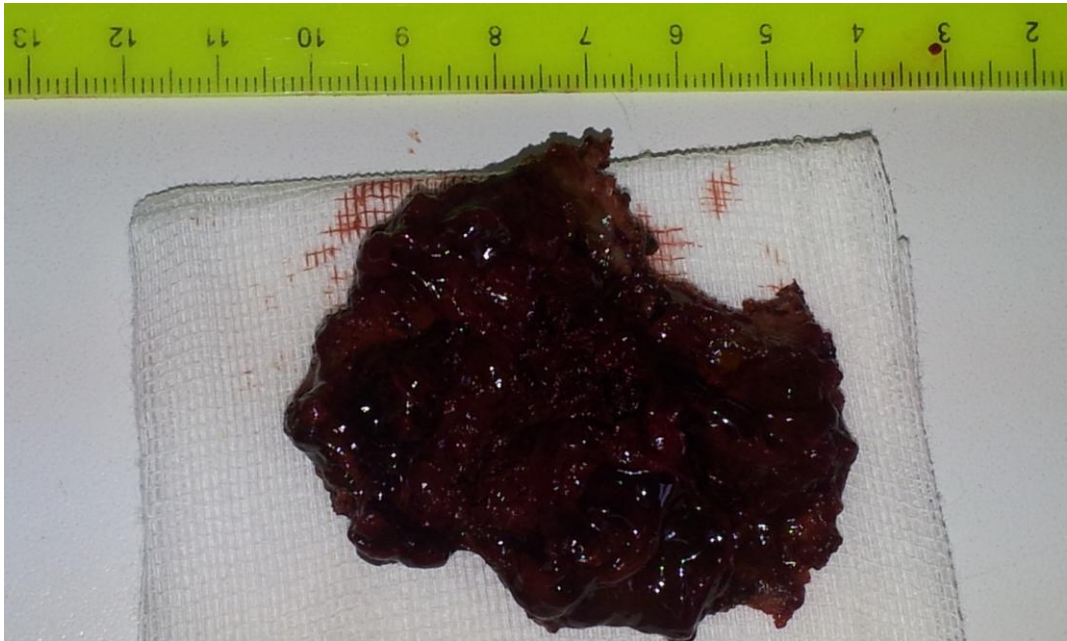


Рис. 6.2. Макроскопічна картина видаленого препарату інкапсульованих утворень, що вказує на етап розсмоктування рідини протягом 6–12 місяців.



Рис. 6.3. Макроскопічна картина видаленого препарату інкапсульованих утворень, що вказує на етап завершення розсмоктування гемосидерину.

Навколо гематоми утворюється фіброзна псевдо-капсула різної товщини (від 1 до 7 мм), яка може зазнати часткової чи суцільної кальцифікації. Післяопераційних ускладнень з боку рани та у вигляді гострої або хронічної надниркової недостатності ми не спостерігали.

Вміст кортизолу в крові на 3–4 добу післяопераційного періоду визначався в межах референтних значень (від 6,7 до 22,6 мкг/дл). Перебування в стаціонарі не перевищувало 5 діб. Всі пацієнти виписані в задовільному стані. При патогістологічному дослідженні визначалась гематома, що організувалась.

Частка гематом серед усіх адреналектомій в нашій клініці була невеликою у порівнянні з даними інших авторів (менше 1,5 %), що можливо пов'язано із великим досвідом клініко-рентгенологічної діагностики та зваженим підходом до призначення операції.

Для пацієнтів II групи призначався контроль СКТ ОЧП з контрастуванням радіофармпрепаратом, який проводився через 3 і 6 місяців. За результатами динамічного УЗД обстеження та показників гемограми даних за продовження кровотечі не виявлено. За результатами контрольної СКТ органів черевної порожнини (через 3 та 6 місяців), ми спостерігали поступове зменшення розмірів новоутворення на 17–51 %, підвищення щільності та зменшення (часом до нуля) накопичення контрасту, що вводився внутрішньовенно (рис. 6.4 а; рис. 6.4 б; рис. 6.4 в).

У відтермінованих знімках СКТ накопичення контрасту не спостерігалось, що свідчило про відсутність кровопостачання та організацію післятравматичної гематоми в НЗ.

Деякі автори застерігають від невчасної діагностики надниркової недостатності через двобічну гематому НЗ [82]. В нашій серії ми жодного разу не спостерігали явищ гострої чи хронічної надниркової недостатності за клінічними та лабораторних даними, хоча подібну картину ми зустрічали у пацієнта з хибним діагнозом синдрому Уотерхауза-Фрідеріксена, який насправді страждав на гемангіосаркому обох НЗ.

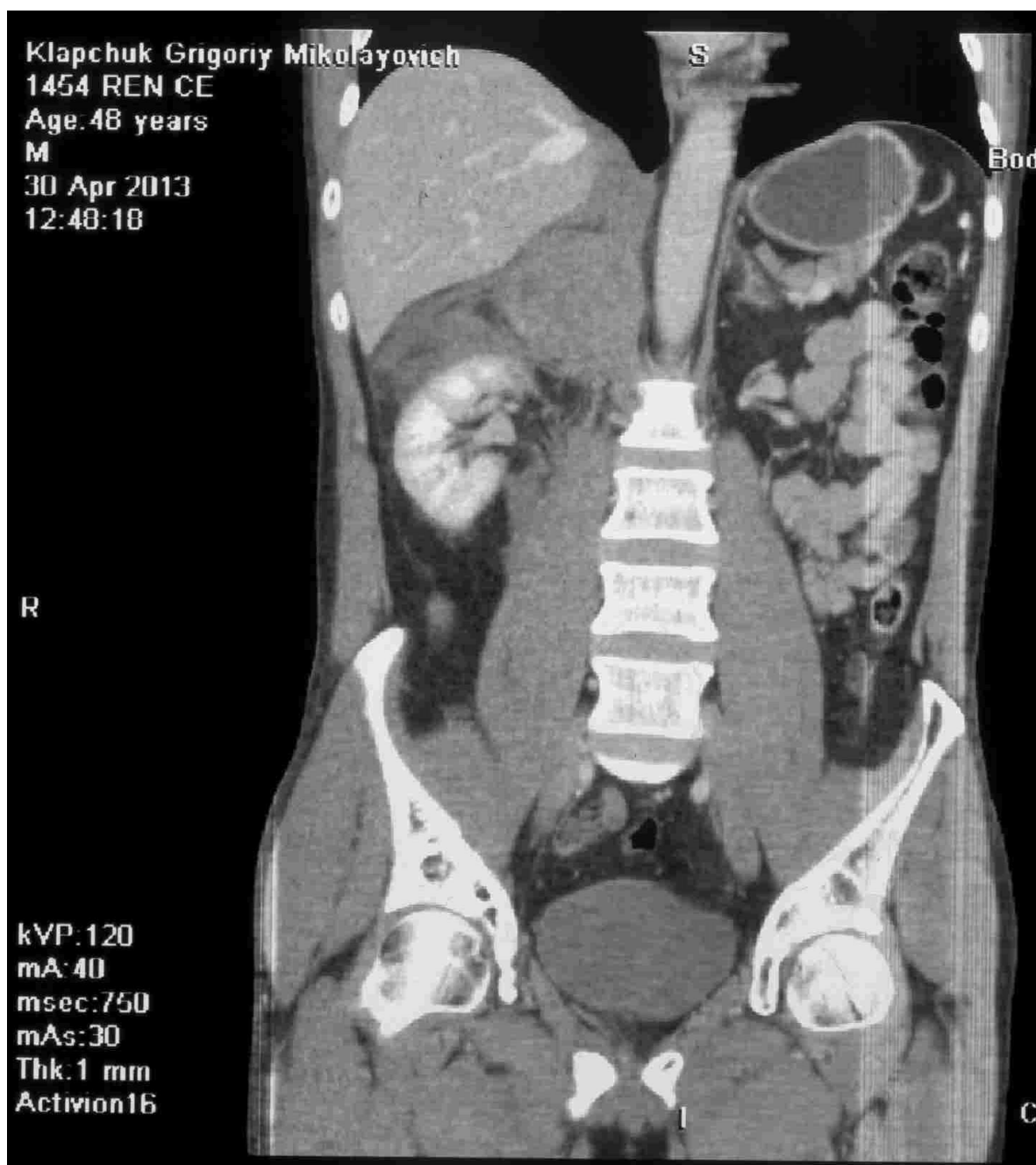


Рис. 6.4 а. Характеристика новоутворення з підвищенням щільності на СКТ органів черевної порожнини.

Більшість авторів схиляється до думки, що диференційні ознаки гематом та пухлин НЗ можуть бути вкрай непевними та суперечливими, що може призвести до непотрібних та небезпечних операцій. Сама по собі гематома НЗ рідко може призвести до геморагічного шоку через локалізацію в межах футляра фасції Жирота, водночас супутні травми інших органів можуть бути знайдені та становити загрозу в умовах політравми.



Рис. 6.4 б. Контрольна СКТ органів черевної порожнини через 3 міс.

Найбільш важливою з клінічної точки зору є відокремлення випадків гематом та злоякісних пухлин НЗ. При цьому нативна щільність більшості гематом перевищує «безпечний» рівень 10 НУ, нижче якого ризик злоякісності практично виключений. Водночас інша важлива характеристика пухлин НЗ – інтенсивність накопичення контрасту та швидкість його вимивання – буде вирішальним компонентом рентгенологічного діагнозу.



Рис. 6.4 в. Контрольна СКТ органів черевної порожнини через 6 міс.

Для злоякісних (первинних та метастатичних) пухлин НЗ характерним є інтенсивне накопичення (більше 30–40 HU) з повільним вимиванням (менше 40 % за 15 хвилин). В жодному з випадків гематоми НЗ ми не спостерігали подібних контрастних характеристик на комп'ютерних томограмах. Для первинних злоякісних пухлин притаманним є швидке зростання утворень, а для метастатичних пухлин характерним є онкологічний анамнез, відсутність гормональної активності, ідентичність ПЕТ картини первинній пухлині. В жодному випадку тривалого спостереження гематоми НЗ без операції ми не зіткнулися з необхідністю хірургічного втручання через збільшення розмірів утворення та появу ознак пухлинного росту.

Відсутність клінічних та лабораторних даних за гормональну активність та наявність анамнезу травми або вживання антикоагулянтів може свідчити про імовірність крововиливу до НЗ. Основним діагностичним критерієм гематоми НЗ за результатами СКТ дослідження, є динаміка зменшення розмірів утворення вже протягом перших місяців, зміни його щільності та низька (або відсутня) здатність до накопичення контрасту. На відміну від справжніх пухлин, що мають рясне кровопостачання, невпинну

схильність до прогресивного росту та здебільшого стали щільність, симптоматика та рентгенологічна картина крововиливів мінлива. Можна спостерігати спочатку «великі хмари» свіжих крововиливів з подальшим зменшенням об'єму та ущільненням, іноді навіть кальцинацією.

Висновки до розділу 6.1.

1. Гематоми НЗ є нечастим варіантом пухлиноподібних утворень цього органа, але їх диференціація з пухлинами, насамперед злоякісними, може становити серйозну діагностичну проблему.

2. Найважливішими критеріями, що відрізняють гематому від злоякісної пухлини НЗ є анамнез тупої травми, надто за умов вживання антикоагулянтів, відсутність накопичення контрастної речовини при КТ, помірна гіперденсна щільність утворення, динаміка зменшення розмірів протягом 3–6 місяців спостереження.

3. Відсутність даних за пошкодження інших внутрішніх органів, продовження кровотечі за результатами УЗД та СКТ, показників червоної крові та гемодинаміки надає можливість проводити динамічне спостереження без хірургічного втручання для підтвердження наявної гематоми НЗ за умов зменшення розмірів та ущільнення капсули утворення.

4. Показаннями до операційного втручання мають бути великі розміри (> 4 см) помірно гіперденсного утворення НЗ (> 20 HU) з нерівними краями та здатністю до контрастного посилення щільності, що може бути притаманним злоякісній пухлині.

Основні положення розділу 6.1. показано в працях автора:

1. **Товкай О.А.**, Уріна М.О, Черенько С.М. Гематоми надниркових залоз: диференційний діагноз та хірургічна тактика. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017. № 4(60). С. 37–42.

6.2. Метастази інших пухлин в надниркові залози: хірургічна тактика

На момент виявлення пухлини НЗ невідомо: доброякісна вона чи злоякісна; первинна або метастатична; неактивна або продукує певну кількість активних гормонів; походить з коркової або мозкової речовини наднирників [89]. Таким чином, особливості походження ІН ставлять перед клініцистами питання, з яких основними є наступні: чи є виявлена пухлина гіперфункціонуючою, що змінює гормональний фон організму; чи походить пухлина з кіркової або мозкової речовини НЗ; чи є пухлина доброякісною або злоякісною, первинною або вторинною (метастатичною); чи зміниться «поведінка» пухлини з часом (її розміри, гормональна активність тощо) [91, 92].

НЗ – четвертий орган за частотою ураження метастазами. Метастатична карцинома виявляється у половини пацієнтів з ІН, в анамнезі у яких є рак іншої локалізації [93]. Для встановлення клінічного діагнозу пацієнтам з інциденталомою необхідне проведення детального комплексного обстеження, що включає топічну діагностику з визначенням розмірів, контурів, меж, внутрішньої структури і характеру пухлини, аналіз гормонального профілю, а також дослідження, спрямовані на виключення метастатичної природи утворення (дослідження легень, шлунка, товстої кишки, молочних залоз тощо) [94]. В наш час різні алгоритми обстеження добре відпрацьовані та з успіхом застосовуються в провідних клініках світу, проте як і раніше відсутні загальноприйнятий протокол та єдина думка щодо показань до хірургічного лікування пухлин НЗ [95].

Причинами метастазування вважають специфіку кровопостачання органу, оскільки приплив крові в НЗ відбувається безпосередньо з аорти, ниркових і нижніх діафрагмальних артерій. Нерідко двобічні (41 % випадків) метастази виявляються у хворих на рак легень, молочної залози, нирок, шлунка, товстої кишки, підшлункової залози, у хворих семіномою і меланомою. Метастази можуть бути солітарними і множинними. При

руйнуванні метастазами більше 90 % адреналової тканини у хворих розвивається надниркова недостатність. На відміну від первинних пухлин НЗ метастази відносяться до неінкапсульованих утворень. Великі метастази можуть супроводжуватися некротичними змінами [92].

КТ-семіотика ІН оцінюється з точки зору виявлення щільності жирових і нежирових у неконтрастну фазу (жирові структури мають знижену щільність). Багаті на ліпіди тканини характерні для доброякісних аденом наднирників. Проте, біля третини доброякісних аденом можуть не мати низької «неконтрастної» щільності. При дослідженні КТ-щільності у різні фази виведення контрасту отримані дані, що аденоми кори наднирників швидко знижують показники щільності, в той час як інші утворення надниркових залоз демонструють тенденцію до затримки контрастної речовини. Зниження КТ-щільності через 10 хвилин після введення контрасту більш, ніж на 50 % від різниці значень щільності в доконтрастну і контрастну фазу, свідчить про доброякісну аденому кори наднирників. Вимірювання цього показника має близьку до абсолютних значень чутливість при диференційному діагнозі аденом від феохромоцитом, АКТ і метастатичної карциноми [93].

Нами проведено оцінку ризику виявлення метастатичної карциноми НЗ на основі аналізу суцільного масиву виконаних в УНПЦЕХТЕОіТ. Пацієнтам виконувалася адреналектомія з приводу метастатичних новоутворень НЗ. З дослідження виключені 32 випадків з множинними віддаленими метастазами в декілька органів, в тому числі і НЗ. Проведено аналіз структури різних гістологічних варіантів віддалених злоякісних пухлин з враженням НЗ.

В консультативну поліклініку УНПЦЕХТЕОіТ МОЗ України, з 1996 року звернулось 45 пацієнтів з пухлинами НЗ, котрі в анамнезі проходили лікування з приводу злоякісних новоутворень легень, нирок, печінки, молочної залози, товстої кишки тощо. Характеристика пацієнтів з метастазами в НЗ наведена в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3.

Характеристика пацієнтів з метастазами в надниркові залози, (M±m)

Показники, які порівнюються	Групи хворих (n=9)
Стать, абс. (%)	
жінки	4 (44,5)
чоловіки	5 (55,5)
Вік (роки)	60,8 ± 8,7
Маса тіла (кг)	83,4 ± 5,9
Зріст (см)	173,8 ± 7,4
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	27,3 ± 4,5
Тривалість операції (хв)	61,1 ± 6,9
Тривалість перебування в стаціонарі, дні	9,1 ± 1,05
Тривалість стаціонарного лікування після операції, доба	7,33 ± 0,79

У більшості 32 (71,1 %) пацієнтів, при ретельному дообстеженні, поряд з пухлинами НЗ, були виявлені осередки враження інших органів (легені, печінка, нирки, мозок). В 13 (28,9 %) випадках, метастазування в НЗ носили обмежений характер, та не мали розповсюдження на інші органи та тканини. Також ця група пацієнтів на мала ознак враження лімфатичних вузлів впродовж магістральних шляхів лімфатичного відтоку від ділянки первинної пухлини та метастазів в НЗ.

В двох випадках (15,4 %) метастазування носило обмежене двобічне враження НЗ. Переваг щодо ліво- чи правобічного враження НЗ ми не спостерігали (лівобічні – 7 випадків, правобічні – 6 випадків). Деякі показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів з метастазами в НЗ наведені в таблиці 6.4.

Відбір пацієнтів для оперативного лікування був дуже ретельними та спирався на результати найсучасніших методів обстеження (УЗД, СКТ, ПЕТ)

та обов'язковою консультацією лікаря-онколога. Так було відібрано 13 пацієнтів з локальним метастазуванням в НЗ без ознак інвазії та розповсюдження процесу, що давало шанс на повне виздоровлення або продовжити стан ремісії основного захворювання.

Таблиця 6.4.

**Деякі показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів
з метастазами в надниркові залози (M±m)**

Показники, які порівнюються	Групи хворих	
	дослідна (n=9)	порівняння (n=42)
Електроліти, ммоль/л:		
калій	4,87±0,17*	4,32±0,06
натрій	140,8±2,4	140,5±0,4
кальцій	1,18±0,03	1,24±0,01
Метанефрини сечі, мкг/24 год	130,5 ± 24,9	168,5 ± 13,8
Кортизол сечі, мкг/24 год	396,8 ± 25,8*	230,5 ± 17,3
Альдостерон, пг/мл	64,85 ± 5,1*	38,2 ± 2,8
АКТГ, пг/мл	18,72 ± 4,32	13,35 ± 1,19
Адреналін, нг/л	13,26 ± 8,5	< 1,8
Норадреналін, нг/л	19,02 ± 4,46	13,35 ± 1,19
Кортизол, мкг/дл	18,72 ± 4,32	13,35 ± 1,19
Нічна дексаметазонова проба, мкг/дл	13,26 ± 8,5	< 1,8
Післяопераційний рівень кортизолу, мкг/дл	19,02 ± 4,46	13,35 ± 1,19

Примітка. * – статистично достовірна різниця за критерієм Уїлкоксона.

В хірургічній клініці УНПЦЕХТЕОіТ МОЗ України, з 1996 року по теперішній час було виконано 911 оперативних втручань на НЗ. Нами було виконано 13 (1,4 %) операцій з приводу метастазів злоякісного процесу

інших органів (11 випадків склали однобічні адrenaлектомії, 2 випадки – двобічні). Всі пацієнти мали гормонально-неактивні пухлини. Розмір новоутворень, які були прооперовані, коливався від 14 до 102 мм (в середньому – $57,3 \pm 7,07$).

Оперативні втручання виконувались суто лапароскопічною трансперитонеальною методикою, удосконаленою нашою клінікою, що давало змогу виконати часткову ревізію черевної порожнини на предмет виявлення канцероматозу. Час оперативних втручань складав від 35 до 75 хвилин.

Всі пацієнти перенесли оперативне лікування добре, післяопераційних ускладнень ми не спостерігали. Середній ліжко-день склав 3,5. Всі пацієнти виписані в задовільному стані під нагляд онколога та ендокринолога. Замісну терапію потребували двоє пацієнтів, яким була виконана тотальна двобічна адrenaлектомія.

За патоморфологічними ознаками пухлини 100 % відповідали основному захворюванню (первинній пухлині), та були наступні: 7 метастазів світлоклітинного раку нирки (53,8 %), 1 метастаз раку легень (7,7 %), 1 метастаз раку (7,7 %) товстої кишки (рис. 6.5), 1 метастаз плоскоклітинного раку грушоподібного синусу (7,7 %), 1 метастаз внутрішньопротокового раку молочної залози (7,7 %), 2 лімфоми НЗ (15,4 %).

Клінічний випадок. Хвора Б., 1951 р.н. З анамнезу: 2004, 2009, 2013 роки – оперативне лікування раку лівої молочної залози з подальшою поліхіміотерапією, телегаматерапією та гормонотерапією. СКТ органів грудної черевної порожнини та органів малого тазу – пухлина правої наднирникової залози 43×32 мм, (інтенсивно накопичує контраст по периферії), кіста лівої нирки, печінки; стан після оперативного лікування лівої молочної залози (рис. 6.6).

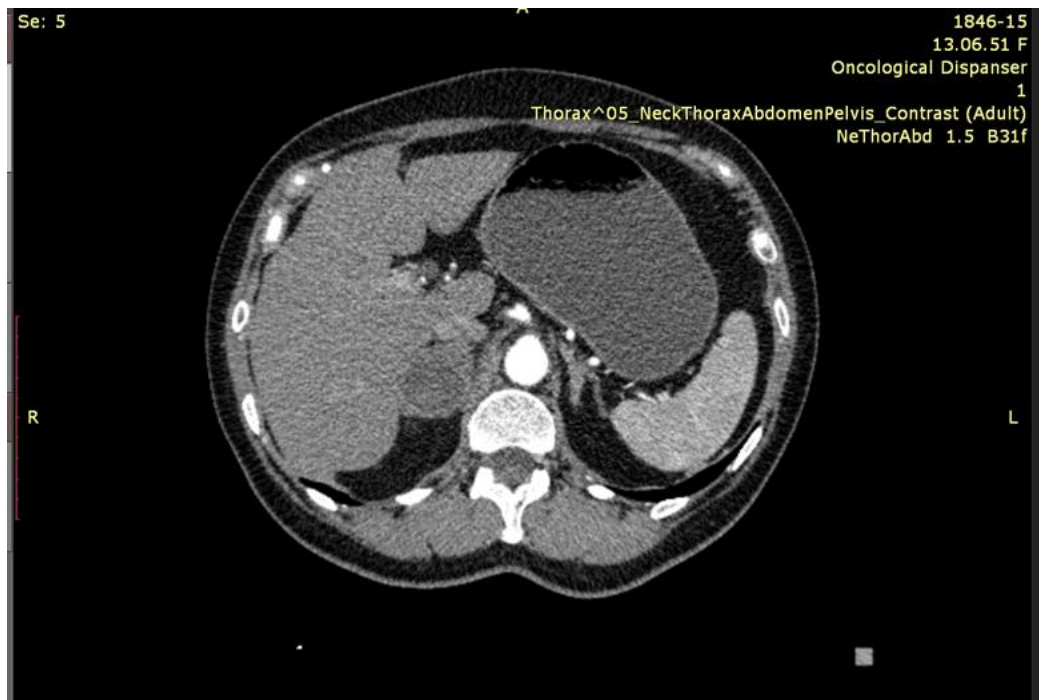


Рис. 6.5. Метастаз раку товстої кишки в НЗ.

ПЕТ/КТ всього тіла – стан після комбінованого лікування карциноми лівої молочної залози (2004) і локальних рецидивів післяопераційних рубців (2009, 2013); метаболічноактивної неопластичної тканини при даному ПЕТ/КТ-дослідженні не виявлено; пухлина правого наднирника найбільш ймовірно відповідає аденомі (рис 6.7 а, 6.7. б).

Гормональні дослідження: нічна дексаметазонова проба – 1,13 мг/дл; метанефрини добової сечі – 138,8 мкг/24; паратгормон – 75,46 пг/мл. В клініці Центру ендокринної хірургії виконана лапароскопічна правобічна адреналектомія. Післяопераційний період без особливостей. Кортизол крові на 3 день післяопераційного періоду – $(15,3 \pm 1,2)$ мкг/дл. Замісної терапії пацієнтка не потребує.

Патогістологічне заключення – метастаз внутрішньопротокового раку молочної залози (рис. 6.8). Пацієнтка виписана на амбулаторне лікування і нагляд онколога та ендокринолога на четверту добу.

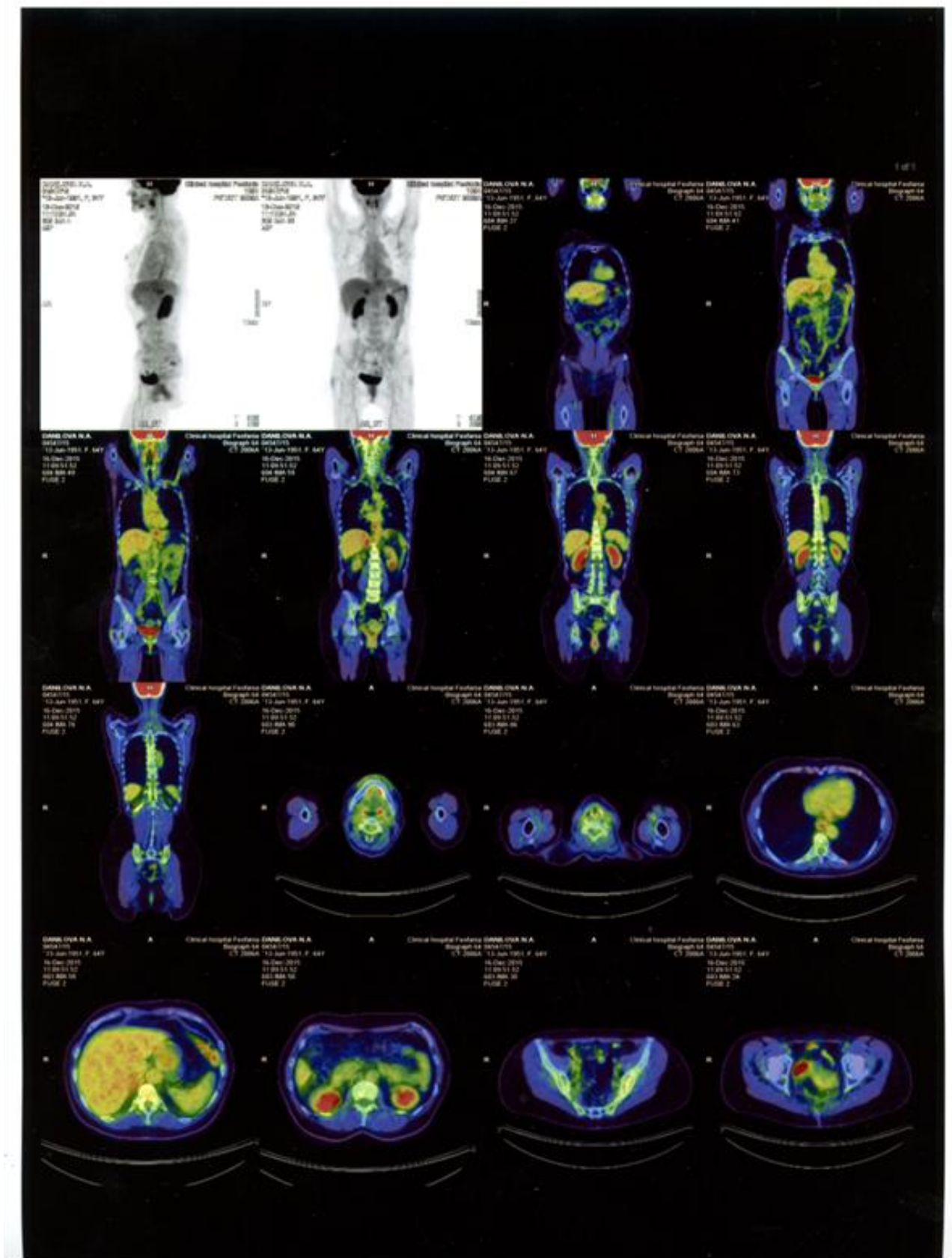


Рис. 6.6. Метастазы раку молочной залози в НЗ.



Рис. 6.7 а. Пухлина правої НЗ (аденома).



Рис. 6.7 б. Пухлина правої НЗ (аденома).

Віддалені результати прооперованих пацієнтів вдалось відстежити впродовж 13-59 місяців (в середньому $23,8 \pm 11,2$ міс). Рецидив метастазу в зоні втручання виявлено в 1 пацієнта після двобічного видалення метастазів раку лівої нирки. Одночасно виявлено метастаз до головного мозку. Пацієнта прооперовано нейрохірургами. Він одужав і наполягає на повторному втручанні в зоні рецидивного метастазу у ложі лівої (видаленої раніше) НЗ.



Рис. 6.8. Макропрепарат: метастаз внутрішньопротокового раку молочної залози.

Решта пацієнтів, оперованих з приводу метастазу раку нирки, живі та без появи нових метастазів в зоні втручання. Інші віддалені метастази (легені, кістки виявлені у 2 хворих. Померло 2 пацієнтів.

Пацієнтка 74 років з метастазом до НЗ раку товстої кишки жива без локального рецидиву, але з підозрою на метастазування у лімфатичні вузли парааортальної локалізації. 2 хворих з лімфомою НЗ живі після хіміотерапії без ознак рецидиву.

Таким чином, хірургічне лікування відібраної групи хворих з метастазами до НЗ виявилось ефективним способом продовження

безрецидивного виживання та виживання з наявними рецидивами. Найкращі результати отримані для випадків метастазів раку нирки. Зрозуміло, що на такому обмеженому числі пацієнтів та не досить тривалому періоді спостереження не можна робити остаточних висновків щодо продовження життя онкологічних хворих з IV стадією ракового процесу шляхом втручання на віддалених метастазах. Водночас беззаперечним фактом є психологічне відновлення хворих з усуненням візуалізованого осередку раку, а також циторедуктивний сенс лікування, що надає більших шансів контролю за раком з боку власного імунітету та системних методів лікування.

Характеристика пацієнтів з кістами НЗ наведена в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5.

Характеристика пацієнтів з кістами надниркових залоз ($M \pm m$)

Показники, які порівнюються	Групи хворих (n=10)
Стать, абс. (%)	
жінки	8 (80,0)
чоловіки	2 (20,0)
Вік (роки)	$38,8 \pm 5,8$
Маса тіла (кг)	$77,1 \pm 5,9$
Зріст (см)	$168,3 \pm 5,6$
Індекс маси тіла (ІМТ), $\text{кг}/\text{м}^2$	$26,9 \pm 5,8$
Тривалість операції (хв)	$61,1 \pm 6,9$
Тривалість перебування в стаціонарі, дні	$9,2 \pm 0,8$
Тривалість стаціонарного лікування після операції, доба	$7,6 \pm 0,5$

Деякі показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів з кістами НЗ представлені в таблиці 6.6.

Таблиця 6.6.

**Деякі показники електролітного та гормонального балансу пацієнтів
з кістами наднирників, (M±m)**

Показники, які порівнюються	Групи хворих	
	дослідна (n=10)	порівняння (n=42)
Електроліти, ммоль/л:		
калій	4,79±0,11*	4,32±0,06
натрій	138,7±2,2	140,5±0,4
кальцій	1,18±0,02	1,24±0,01
Метанефрини сечі, мкг/24 год	125,7 ± 22,7*	168,5 ± 13,8
Кортизол сечі, мкг/24 год	259,8 ± 23,8	230,5 ± 17,3
АКТГ, пг/мл	10,5 ± 5,1*	38,2 ± 2,8
Альдостерон, пг/мл	244,4 ± 22,8*	185,5 ± 14,6
Кортизол, мкг/дл	11,41 ± 3,52	13,35 ± 1,19
Нічна дексаметазонова проба, мкг/дл	16,7 ± 7,8	< 1,8
Післяопераційний рівень кортизолу, мкг/дл	14,09 ± 2,31	13,35 ± 1,19

Примітка. * – статистично достовірна різниця за критерієм Уїлкоксона.

Пацієнти з кістами НЗ достовірно відрізнялися від контрольної групи обстежених за вмістом метанефринів у сечі, АКТГ і альдостерону в сироватці крові.

Висновки до розділу 6.2.

1. Метастази до НЗ карцином іншої локалізації є нерідким варіантом пухлинного ураження НЗ, що слід мати на увазі в діагностиці інциденталом.
2. Відбір пацієнтів для оперативного лікування повинен бути дуже ретельними та спиратися на результати найсучасніших методів обстеження (ультразвукове дослідження, спіральна комп'ютерна томографія,

позитронно-емісійна томографія) та з обов'язковою консультацією лікаря-онколога, хіміотерапевта, радіолога.

3. Локальні метастази в НЗ без ознак локальної інвазії та інших осередків розповсюдження процесу доцільно піддавати хірургічному лікуванню (з очікуванням кращого прогнозу за первинного раку нирки). Пацієнти мають оперуватися в спеціалізованій клініці, в ідеальному варіанті – шляхом лапароскопічних методів, що несуть мінімальну травму пацієнтам.

Основні положення розділу 6.2. показано в працях автора:

1. **Товкай О.А., Черенько С.М.** Метастатичні новоутворення надниркових залоз: питання хірургічної тактики. Львівський медичний часопис. Acta Medica Leopoliensia. 2016. № 22(2). С. 17–22.

РОЗДІЛ 7

ВДОСКОНАЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ МАЛОІНВАЗИВНИХ МЕТОДІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

7.1. Оптимізація процедури лапароскопічної правобічної та лівобічної адреналектомії

Сучасна технологія ендоскопічної адреналектомії є добре опрацьованою, демонструє відмінні результати в стандартному виконанні як при лапароскопічних, так ретроперитонеальних варіантах. Водночас, варіабельність патологічних змін у НЗ разом із клініко-аномічними особливостями окремих пацієнтів вимагають пристосування методики до конкретної ситуації, що переважно робиться хірургом довільно на операційному столі відповідно до його досвіду та уподобань. Чітких рекомендацій, що допомагали б хірургу орієнтуватися у виборі операційного доступу в лапароскопічній адреналектомії наразі не існує. Тому розробити концепцію адаптації стандартної методики лапароскопічної адреналектомії для індивідуалізації ендоскопічного доступу, враховуючи розміри, характер новоутворення, його анатомо-топографічні взаємовідносини з оточуючими органами і тканинами, конституціональні особливості пацієнта та його вік є вкрай актуальним завданням.

Нами накопичено найбільшій в країні та один з найбільших у світі досвід лапароскопічних алреналектомій, який дозволяє робити висновки щодо оптимізації методики.

Завданням нашого дослідження було розробити універсальний спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при правобічній та лівобічній лапароскопічній адреналектомії, в якому б шляхом вибору умов розташування портів, досягалася можливість оптимальної візуалізації, просторової орієнтації та мобілізації надниркової залози і пухлини залежно від віку, ІМТ та розмірів пухлини, забезпечувалось зменшення травматизації

оточуючих тканин і судин, скорочення часу оперативного втручання і перебування в стаціонарі.

У хірургічному відділенні УНПЦХТЕОіТ з 1995 по 2016 роки прооперовано 21 519 пацієнтів з приводу патології ендокринних залоз. З них 992 (4,6 %) операцій виконано на НЗ. 813 (82,0 %) операцій виконані ендоскопічно (розпочинаючи з 2003 року): 804 (98,9 %) – трансперитонеальним доступом та 9 (1,1 %) випадків – ретроперитонеально. Слід відзначити, що у восьми оперативних втручаннях, що склало майже 1%, було виконано одномоментне лапароскопічне двобічне втручання на НЗ. Даний тип операцій не враховувався в обчисленнях. Відкритим способом (в основному – ретроперитонеальним люмботомним доступом) виконано 179 адреналектомій, що склало 18,0 % від операцій на НЗ. Більшість – 796 (97,9 %) – мініінвазивних однобічних адреналектомій в нашій клініці було виконано трансперитонеальним лапароскопічним доступом.

Технологія та методика даної операції була досить повно розроблена до моменту освоєння нами ендоскопічних доступів до НЗ, але координати точок для встановлення портів не були сталими за кількістю та місцем розташування.

Модифікація розташування точок портів залежно від розміру пухлини, товщини черевної стінки, вікових змін, довжини тіла, дозволяє оптимізувати візуалізацію нижнього полюсу пухлини та центральної вени НЗ.

Запропонована нами методика правобічної лапароскопічної адреналектомії наступна:

Правобічну лапароскопічну адреналектомію виконуємо трансперитонеальним доступом. Хворого укладають у положенні на лівому боці. Лапароскопічну стійку встановлюють ліворуч від хворого. Хірург займає місце праворуч від пацієнта. Асистент – ліворуч. Для накладання пневмоперитонеуму хворому голку Вереша водять по правій середньоключичній лінії під реберною дугою, через яку в черевну порожнину вводять до 3–4-х літрів вуглекислого газу (для створення внутрішньочеревного тиску

12 мм.вод.ст.). Вибір точок розташування портів для введення ендоскопу та хірургічного інструментарію залежить від ІМТ пацієнта, віку та розміру новоутворення.

Пацієнту нормостенічної статури, віком від 12 років і старше та пухлиною до 60 мм в найбільшому вимірі, роблять пункцію стінки порожнини в точці по середньо-ключичній лінії, на 2 см нижче реберної дуги і вставляють перший 10 мм порт для вводу ендоскопу. Під контролем ендоскопа встановлюють наступні точки портів для введення хірургічних інструментів: другий порт (10 мм) – по передній пахвовій лінії, на 2 см нижче реберної дуги, третій порт (5 мм) – по середній пахвовій лінії, на 1–2 см нижче реберної дуги, четвертий порт (10 мм) – по серединній лінії, на межі верхньої та середньої третини відстані між мечоподібним відростком та пупком. На рис. 7.1 схематично позначено синім кольором розташування портів у пацієнтів з нормостенічною статурою та пухлиною менше 6 см для правобічної адреналектомії.

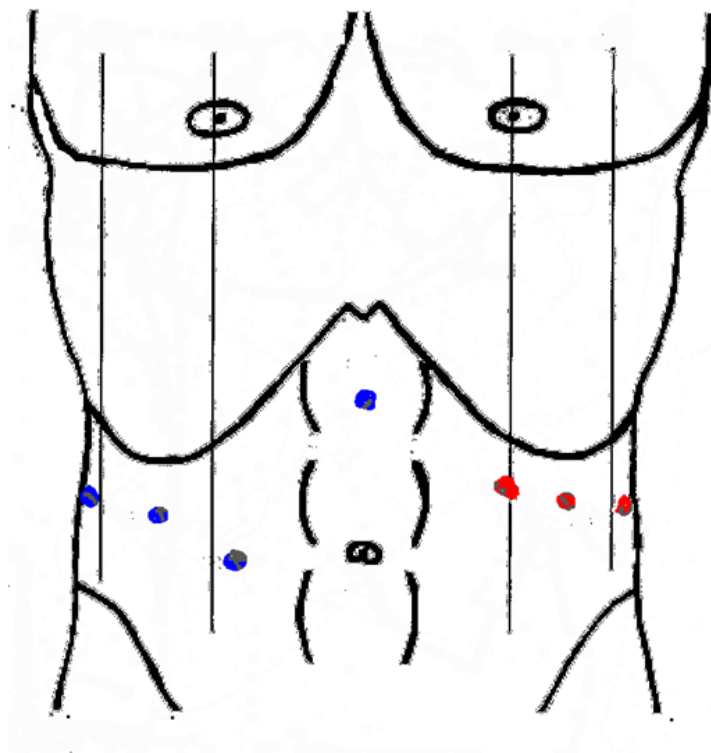


Рис. 7.1. Схема розташування портів у пацієнтів з нормостенічною статурою. *а* – правобічна адреналектомія (синій колір); лівобічна адреналектомія (червоний колір).

Розташування точок встановлення портів залежить від розміру пухлини. Якщо пухлина розміром від 60 до 100 мм, то точки розташування портів, відносно вищеописаних, зміщують донизу на 2 см, якщо ж пухлина від 100 до 150 мм, то порти зміщують на 3–4 см. Розташування портів корегують відносно вищеописаних і в залежності від ІМТ пацієнта. При індексу маси тіла до 40 кг/м^2 всі точки встановлення портів зміщують на 2–2,5 см медіальніше.

Якщо ІМТ 40 кг/м^2 і більше, то перший і другий порти зміщують медіальніше на 3,5 см, а третій і четвертий порти встановлюють під контролем ендоскопа.

У дітей, з нормостенічною статуєю віком до 5 років, точки розташування портів, відносно точок дорослих, зміщують – донизу на 3 см, у дітей від 5 до 8 років – на 2 см, а у дітей від 8 до 12 років – на 1 см.

Точки розташування портів у дітей та огрядних людей представлено на прикладі реальних клінічних випадків на рис. 7.2 та рис. 7.3.

Але коли маленький пацієнт з великою пухлиною (більше 60 мм) має супутнє ожиріння (рис. 7.4), при розрахунку топографії ендоскопічних портів необхідно враховувати всі складові даного випадку.

Всього виконано 405 (50,9 %) правобічних лапароскопічних адреналектомій, з яких 23 % складали пухлини розміром понад 6 см. Відсоток пацієнтів з ожирінням складав 31%, а дітей віком менше 12 років – 1,4 %.

Випадків зміни розташування портів протягом операції за останні 8 років не спостерігали. Але слід відзначити, що на початку впровадження лапароскопічної методики, виникала потреба в додаткових портах або зміні їх розташування.

Конверсії (5 випадків) не були викликані незручністю положення інструментів або невідповідністю доступу умовам операції. Загальний відсоток конверсій (9 випадків) склав 1,1 %.



Рис. 7.2. Схема розташування портів у дитини при правобічній адреналектомії.



Рис. 7.3. Схема розташування портів у огрядної пацієнтки при правобічній адреналектомії.



Рис. 7.4. Схема розташування портів у дитини з великою пухлиною правої надниркової залози (120 мм) та ожирінням.

Запропонована нами методика лівобічної лапароскопічної адреналектомії наступна: хірург займає місце праворуч від пацієнта, асистент – ліворуч. Пневмоперитонеум накладаємо голкою Вереша по лівій середньо-ключичній лінії під реберною дугою, вводячи близько 3–4-х літрів вуглекислого газу. Вибір точок розташування портів для введення ендоскопу та хірургічного інструментарію залежить від ІМТ пацієнта, віку та розміру новоутворення.

Лівобічну лапароскопічну адреналектомію виконуємо також трансперитонеальним доступом.

Хворого вкладають на стіл у положенні лежачи на правому боці. Лапароскопічну стійку встановлюють ліворуч від хворого. Хірург займає місце праворуч від пацієнта. Асистент – ліворуч. Пневмоперитонеум накладаємо голкою Вереша по лівій середньо-ключичній лінії під реберною дугою, вводячи близько 3–4-х літрів вуглекислого газу (внутрішньочеревний тиск 12 мм.вод.ст.). Вибір точок розташування портів для введення

ендоскопу та хірургічного інструментарію залежить від ІМТ пацієнта, віку та розміру новоутворення.

Якщо, пацієнт має нормостенічну статуру, вік від 12 років і старше, та у нього пухлина до 60 мм, то по передній пахвовій лінії, на 2 см нижче реберної дуги роблять відповідну до розміру порту пункцію троакаром стінки черевної порожнини і встановлюють перший 10 мм порт для вводу ендоскопа. Під контролем ендоскопа встановлюють наступні порти: другий порт (5 мм) по середньоключичній лінії, на 2 см нижче реберної дуги для введення робочого інструменту. Третій порт – по середній пахвовій лінії, на 2 см нижче реберної дуги (10 мм). На рис. 7.1 схематично позначено червоним кольором розташування портів у пацієнтів з нормостенічною статуєю та пухлиною середніх розмірів для лівобічної адреналектомії. Після мобілізації селезіночного кута товстого кишечника ендоскоп переносять в латеральний порт, який розташований по середній пахвовій лінії, а перший порт використовують для введення ультразвукового скальпеля. Дана методика оперативного втручання не потребує використання ретрактора, оскільки під час оперативного втручання використовується сила тяжіння, яка примушує селезінку після мобілізації «падати» донизу, відкриваючи поступово доступ до візуалізації лівої НЗ.

Розташування портів залежить від розміру пухлини. Якщо пухлина розміром від 60 до 100 мм, то точки розташування портів зміщують відносно вищенаведеного донизу на 2 см, якщо ж пухлина від 100 до 150 мм – на 3 см. Розташування портів корегують згідно з вищеописаним і залежно від ІМТ пацієнта. При ІМТ до 40 кг/м^2 всі порти зміщують на 2,5 см медіальніше. Якщо ІМТ становить 40 кг/м^2 і більше, то перший і другий порти зміщують медіальніше на 3,5 см, а третій порт встановлюють під контролем ендоскопу у зручному місці.

У дітей, з нормостенічною статуєю віком до 5 років, точки розташування портів, у порівнянні з дорослими, зміщують – донизу на 3 см, у дітей від 5 до 8 років – на 2 см, а у дітей від 8 до 12 років – на 1 см, рис. 7.5.



Рис. 7.5. Схема розташування портів у дитини при лівобічній адреналектомії.

Всього виконано 391 (49,1 %) лівобічних лапароскопічних адреналектомій, з яких 29 % складали пухлини розміром більше 6 см. Частка хворих з ІМТ понад 35 кг/м^2 склала 32 %, а дітей віком менше 12 років – 1,5 %, в т.ч. одна наймолодша пацієнтка віком 2 роки. Випадків зміни розташування портів протягом операції за останні 7 років не спостерігали. Конверсії (4 випадки) не були викликані незручністю положення інструментів або невідповідністю доступу умовам операції. Загалом найбільшою перешкодою становився злуковий процес у огрядних пацієнтів. Це потребувало в 11 випадках встановлювати перший порт відкритим (під контролем ока) способом.

Висновки до розділу 7.1.

1. Запропонована методика адаптації точок введення ендоскопічних портів, для виконання лапароскопічної адреналектомії, з урахуванням анатомо-конституційних і топографічних особливостей, дозволяє

забезпечити оптимальну візуалізацію, спрощує мобілізацію надниркової залози та її новоутворення.

2. Дана методика розташуванням ендоскопічних портів покращує ергономічність рухів хірурга, що знижує час виконання хірургічного втручання і перебування в стаціонарі, зменшує витрати на лікування.

7.2. Методика фіксації селезінки після її мобілізації за лівобічних лапароскопічних втручань на наднирковій залозі

Операції на НЗ стають дедалі поширенішими через прогрес у діагностичних можливостях та відпрацьовану технологію малоінвазивних втручань на цьому органі. За більш ніж 20 річний термін впровадження та вдосконалення лапароскопічної адреналектомії було запропоновано декілька модифікацій черезочеревинного доступу до НЗ.

Загальновідомою та найбільш вживаною є методика операційного втручання при лівобічній адреналектомії з передньо-бокового трансперитонеального доступу, яка супроводжується перетином ободово-діафрагмальної зв'язки, мобілізацією селезінкового кута товстої кишки з його низведенням, після чого розсікається парієнтальна очеревина вздовж латерального краю селезінки, а остання поступово мобілізується шляхом поглиблення борозни між нею та ниркою. Селезінка, що зміщується в процесі мобілізації та під дією сили тяжіння досередини (хворий лежить на правому боці під кутом 90°), тягне за собою й хвіст підшлункової залози, поступово відкриваючи простір хірургу для маніпуляцій на наднирковій залозі, яка залишається фіксованою до діафрагми та нирки.

Такий прийом створює гарні умови для візуалізації лівої НЗ та надниркової центральної вени, не користуючись додатковими інструментами – ретракторами, що дає можливість обходитися лише трьома ендо-портами для камери-ендоскопа та двох лапароскопічних інструментів. За стандартним загальноприйнятим варіантом операції подальша методика видалення надниркової пухлини не передбачає виконання спленопексії.

Водночас, як показали клінічні спостереження, навіть незначні переміщення такого досить важкого і об'ємного органа черевної порожнини, як селезінка, без природної фіксації її до задньо-бокової черевної стінки викликає в післяопераційному періоді відчуття дискомфорту та вільного стороннього тіла у животі, що спричиняє больовий синдром, психічну лабільність, страх пацієнта перед звичайними рухами, що в цілому уповільнює період одужання та повернення до праці. Ми дослідили подібні прояви різного ступеня важкості у пацієнтів після лівобічної лапароскопічної адреналектомії та поставили за мету попередити їх шляхом спленопексії.

В хірургічній клініці УНПЦХТЕОіТ виконана 391 лівобічна трансперитонеальна відео-ендоскопічна адреналектомія. Близько половини пацієнтів в післяопераційному періоді скаржилися на відчуття дискомфорту під час зміни положення тіла, пов'язаних з відчуттям переміщення внутрішніх органів. Більш притаманними подібні скарги були худорлявим пацієнтам та хворим з відносно великою селезінкою. Усвідомлюючи суб'єктивність оцінки подібних скарг, ми запропонували бальну шкалу оцінки їх виразності: періодичний незначний дискомфорт в середині живота при поворотах у ліжку – 1 бал, відчуття «стороннього тіла в животі» при ходьбі протягом першого тижня – 2 бали, «стороннє тіло», біль, дискомфорт та депресія, що заважають повернутись до звичайної роботи більше 10–14 діб – 3 бали. Проспективно було анкетовано 38 пацієнтів після неускладненої лівобічної лапароскопічної адреналектомії віком від 17 до 76 років з ІМТ від 18 до 35 кг/м², через 1–3 – 7–10 діб після операції. Таке ж саме анкетування проведене серед 52 пацієнтів, яким виконано хірургічну фіксацію селезінки за запропонованим методом. Ми виключили із груп порівняння огрядних пацієнтів із ІМТ понад 35 кг/м².

Стандартне виконання лівобічної лапароскопічної адреналектомії може супроводжуватись дискомфортом та симптоматикою, пов'язаною із переміщенням вільної нефіксованої після операції селезінки у більшості з пацієнтів із нормальною масою тіла. Етап спленопексії при виконанні

лапароскопічної лівобічної адреналектомії не потребує складних маніпуляцій, не подовжує суттєво час операції та дозволяє знизити післяопераційні ускладнення, відчуття дискомфорту та «блукання» внутрішніх органів, що відображається на психологічному стані пацієнтів та скороченні терміну реабілітації в післяопераційному періоді.

Вдосконалена методика лівобічної лапароскопічної адреналектомії з новим хірургічним прийомом – спленопексією виконувалась наступним чином (рис. 7.6).

Хворого укладають у положенні лежачи на правому боці. Для створення робочого простору, по лівій середньоключичній лінії, під реберною дугою вводять голку Вереща, через яку в черевну порожнину вводять до 3-4-х літрів вуглекислого газу (внутрішньочеревний тиск 12 мм вод. ст.). Далі дотримуються загальноприйнятого ходу втручання. Виконують мобілізацію селезінкового кута ободової кишки. Після розсікання парієтальної очеревини на відстані 1 см від зовнішнього краю селезінки поступово мобілізують селезінку та хвіст підшлункової залози.

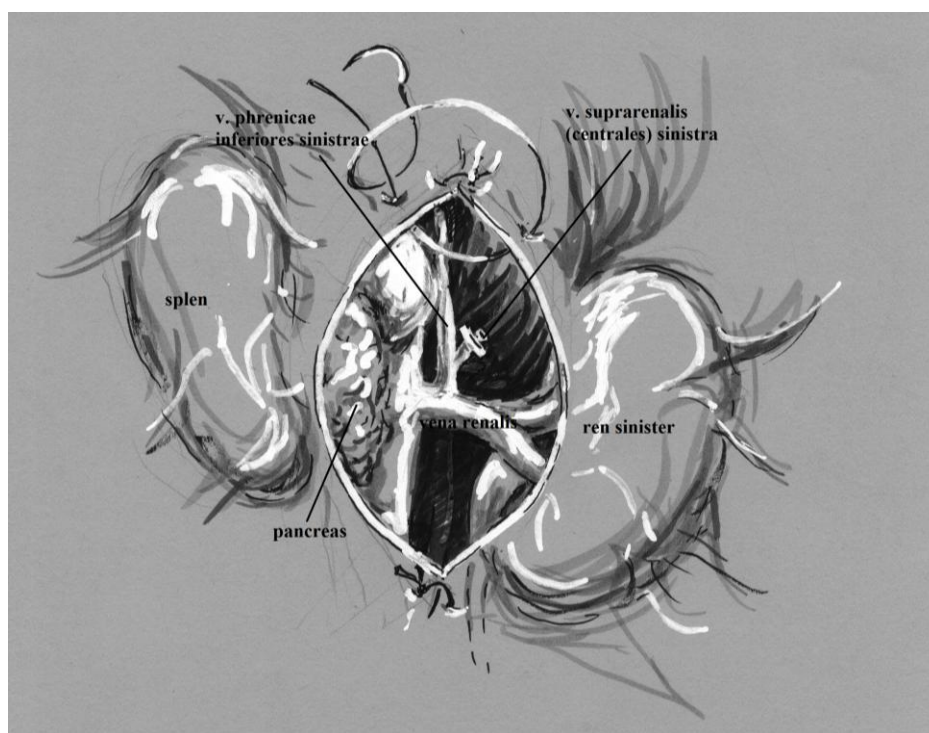


Рис. 7.6. Схема фіксації селезінки після її мобілізації за лівобічних лапароскопічних втручань на наднирковій залозі.

Далі виконують мобілізацію селезінкового кута ободової кишки. Після розсікання парієнтальної очеревини на відстані 1 см від зовнішнього краю селезінки поступово мобілізують селезінку та хвіст підшлункової залози.

Останні під дією сили тяжіння зміщуються все більше донизу (медіально) та відкривають простір між судинною ніжкою селезінки, короткими судинами шлунку та фасцією Жирота, за якою знаходиться НЗ. Це дає змогу візуалізувати діафрагмальну вену (проходить на дні операційної рани поверх задніх м'язів спини) та місце її злиття з центральною наднирковою веною. Після виділення, центральну надниркову вену кліпують, перетинають. Пухлину з наднирковою залозою виділяють, мобілізують за допомогою ультразвукового скальпеля або електрокоагуляції та видаляють. На заключному етапі оперативного втручання виконують спленопексію. Для цього листки очеревини в місці розсічення при мобілізації селезінки зшивають двома або ж трьома вузловими швами (залежно від величини розрізу), що схематично зображено на рис. 7.7.



Рис. 7.7. Схема проведення спленопексії.

Завдяки цьому селезінка та хвіст підшлункової залози підтягуються і закріплюються ортотопічно з подальшою біологічною фіксацією них за рахунок відкладання фібрину та утворення сполучної тканини. Таким чином попереджується вільне переміщення селезінки в лівому фланзі черевної порожнини та розвиток надмірного злукового процесу, скорочується термін реабілітації та прискорюється відновлення працездатності пацієнтів.

Передбачуваний клінічний результат цього хірургічного прийому полягає у зниженні частоти та важкості суб'єктивних проявів, пов'язаних з рухливістю важкого паренхіматозного органу, таких як психосоматичні розлади, локальний біль, страх перед ходьбою та зміною положення тіла, а також потенційному зменшенні розвитку злукового процесу за рахунок перитонізації черевної порожнини.

Бальна оцінка скарг пацієнтів контрольної та дослідної груп наведена у таблиці 7.1.

Таблиця 7.1.

Бальна оцінка скарг пацієнтів порівняльної та дослідної груп

Скарги	Групи	
	дослідна (n=52)	порівняння (n=38)
Дискомфорт в середині живота при поворотах у ліжку (1 бал)	17 (32,7 %)	34 (89,5 %)
Відчуття «стороннього тіла в животі» при ходьбі протягом першого тижня (2 бали)	—	18 (47,4 %)
Біль, дискомфорт та депресія, що заважають повернутись до звичайної роботи більше 10-14 діб (3 бали)	—	5 (13,2 %)
Бали (всього та в середньому на 1 пацієнта)	0,33	2,24

Як бачимо з результатів, у 89,5 % пацієнтів контрольної групи були присутні хоча б легкі прояви зазначеного вище синдрому – 1 бал у 34,

2 бали – у 18 і 3 бали – у 5 хворих. В середньому бальна оцінка склала $2,2 \pm 0,3$ бали.

В групі пацієнтів, прооперованих згідно із запропонованою методикою, лише 32,7 % пред'являли скарги даного типу. Їх бальна оцінка не перевищувала 1. В середньому – $0,3 \pm 0,1$ бали, що достовірно нижче ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Ми не спостерігали жодного ускладнення після цього прийому у вигляді гематоми, кровотечі. Пацієнти не затримувались у стаціонарі більш як 5–7 діб.

Хірургічний етап спленопексії, збільшував час оперативного втручання на $4 \pm 1,2$ хвилини, що не могло суттєво відбитися на операційних витратах та часу пробудження. На противагу такому незначному за складністю виконання та необхідним додатковим часом операції, ми отримували суттєве покращання перебігу післяопераційного періоду та зменшення больового синдрому. Слід відзначити, що в процесі виконання спленопексії відновлюється перитонізація рани за очеревинного простору між ниркою та селезінкою, що в свою чергу попереджає розвиток злукового процесу та потенційних ускладнень що виникають внаслідок нього.

Стандартне виконання лівобічної лапароскопічної адреналектомії може супроводжуватись дискомфортом та симптоматикою, пов'язаною із переміщенням вільної нефіксованої після операції селезінки у більшості з пацієнтів із нормальною масою тіла. Етап спленопексії при виконанні лапароскопічної лівобічної адреналектомії не потребує складних маніпуляцій, не подовжує суттєво час операції та дозволяє знизити післяопераційні ускладнення, відчуття дискомфорту та «блукання» внутрішніх органів, що відображається на психологічному стані пацієнтів та скороченні терміну реабілітації в післяопераційному періоді.

Особливу роль відіграють адреналектомії, що виконувались ретроперитонеоскопічно (задній доступ). На наш погляд даний вид оперативних втручань носить прогресивний характер особливо для пацієнтів

зі злуковою хворобою черевної порожнини різного генезу, злоякісних процесах НЗ з інвазією в нирку, оперативних втручаннях пов'язаних з діагностичною біопсією, повторних оперативних втручаннях на унілатеральній наднирковій залозі, пацієнтів великими вентральними грижами, коли герніопластика виходила на другий етап і не несла загрози для життя.

На початку нашого досвіду в відео-ендоскопічній хірургії, нами було виконано 6 оперативних втручань при ретроперитонеальному доступі, коли хворого укладали на операційний стіл на бік, протилежний ураженню. Всім (100%) пацієнтам були виконані оперативні втручання на лівій наднирковій залозі. З набутим хірургічним та анестезіологічним досвідом, трьох пацієнтів було прооперовано з ретроперитонеального доступу, коли хворого укладали на живіт після введення його в наркоз та інкубації (2 – право- та 1 лівобічна адреналектомії).

При виконанні такого виду оперативного втручання, хворих укладали на бік, протилежний ураженню, з нахилом на живіт та максимальним згинанням тулуба для створення більшого простору між реберною дугою та гребенем здухвинної кістки. Через розріз довжиною 10 мм, на 1 см нижче кінця XXII ребра, за допомогою пальця, а потім інструмента, ще до інсуфляції газу, створювали «робочий простір» поблизу верхнього полюсу нирки. Потім встановлювали два додаткові порти для робочих інструментів (5 та 10 мм) обабіч центрального (10 мм), через який вводили ендоскоп. Єдиним орієнтиром для початку мобілізації НЗ з пухлиною при цьому доступі був верхній полюс нирки. Поступова мобілізація пухлини по медіальній поверхні донизу закінчувалася ретельним пошуком, виділенням, клішуванням та пересіченням центральної надниркової вени, яка впадала в ліву ниркову вену або нижню порожнисту вену (праворуч).

Методика оперативного втручання в положенні хворого на животі, відрізняється тільки топографічним розміщенням портів та саме положенням хворого на операційному столі. Кількість портів незмінна (1 порт – 5 мм,

2 порти – 10 мм), але вони займають більш медіальне положення. «Робочий простір» з наступним встановленням 10 мм порту розташовується біля краю реберної дуги на 3–3,5 см латеральніше хребта. Потім встановлювали два додаткові порти для робочих інструментів (5 та 10 мм) обабіч центрального (10 мм), через який вводили ендоскоп. Методологія та техніка виділення, мобілізації та видалення залози не відрізняється від описаного вище.

Операція тривала від 98 до 285 хвилин, вимагала дуже обережних дій з розсіченням паранефральної клітковини при мобілізації НЗ через відсутність чітких топографічних орієнтирів.

Навіть при наявності показань до виконання адреналектомії заднім доступом, не всіх таких пацієнтів нам вдалося вкласти на живіт, з огляду на супутні стани та патологію (вагітність, ожиріння, симультанні оперативні втручання на черевній порожнині та ший тощо).

Дана методика доступу та оперативного втручання була нами опанована в повному обсязі, але вкрай рідко використовувалась, що пов'язано з удосконаленням та розробкою способів вибору точок розташування ендоскопічних портів при трансперитонеальних адреналектоміях в залежності від розміру пухлини, віку та статури пацієнта.

У зв'язку з невеликою кількістю (9) виконаних нами ретроперитонеальних оперативних втручань, що унеможлиблює виконати статистичну обробку матеріалу та порівняльну характеристику з оперативними втручаннями трансперитонеальним доступом і надати рекомендації.

Нами розроблено такий спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при правобічній та лівобічній лапароскопічних адреналектоміях, в якому б шляхом вибору умов розташування точок портів, досягалася можливість доброї візуалізації, просторової орієнтації та мобілізації надниркової залози і пухлини в залежності від віку, ІМТ та розмірів пухлини, забезпечувалось зменшення травматизації оточуючих тканин і судин, скорочення часу оперативного втручання і перебування в стаціонарі.

У хірургічному відділенні УНПЦХТЕОіТ з 1995 по 2014 роки прооперовано 18 380 пацієнтів з приводу патології ендокринних залоз. З них 912 (5 %) операцій виконано на надниркових залозах. 703 (77,1 %) операцій виконані ендоскопічно (починаючи з 2003 року): 694 (98,7 %) – трансперитонеальним доступом та 9 (1,3 %) випадків – ретроперитонеально. Відкритим способом (в основному – ретроперитонеальним люмботомним доступом) виконано 209 адреналектомій, що склало 22,9 % від операцій на надниркових залозах. Більшість 694 (98,7 %) – мініінвазивних адреналектомій в нашій клініці було виконано трансперитонеальним лапароскопічним доступом.

Технологія та методика даної операції була досить повно розроблена до моменту освоєння нами ендоскопічних доступів до надниркових залоз, але координати точок для встановлення портів не були сталими за кількістю та місцем розташування. Нами було поставлено задачу розробити такий спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при лапароскопічних адреналектоміях, в якому б шляхом вибору умов розташування точок для встановлення портів, досягалася можливість хорошої візуалізації та мобілізації надниркової залози і пухлини, оптимальна ергономічність рухів хірурга, зменшення часу виконання втручання, виключалась необхідність присутності другого асистента; зменшення кількості портів дозволяє зменшити травматизацію тканин, уникнути ускладнення при подальшому втручанні.

Точки встановлення портів для введення інструментів розміщені з розрахунком конкретних анатомічних особливостей внутрішнього розташування зони дії. Оптимальний доступ і візуальний контроль за проведенням оперативного втручання досягається співпаданням точки направлення оптичної вісі ендоскопа та хірургічних інструментів. Даний вибір розташування точок портів і введення інструментів є зручним для ергономіки рухів рук хірурга, кут між портами становить близько 60–90 градусів, що не утруднює їх взаємодію і не призводить до

перехресчування. Модифікація розташування точок портів у залежності від розміру пухлини, товщини черевної стінки, вікових змін, довжини тіла, дозволяє оптимізувати візуалізацію нижнього полюсу пухлини та центральної вени надниркової залози.

Правобічну лапароскопічну адреналектомію виконують трансочеревинним доступом. Хворого укладають у положенні на лівому боці. Лапароскопічну стійку встановлюють ліворуч від хворого. Хірург займає місце праворуч від пацієнта. Асистент – ліворуч. Хворому, для створення порожнини, по правій середньоключичній лінії під реберною дугою вколюють голку Вереша, через яку в черевну порожнину вводять до 3–4-х літрів вуглекислого газу (внутрішньочеревний тиск 12 мм.вод.ст.). Вибір точок розташування портів для введення ендоскопа та хірургічного інструментарію залежить від ІМТ пацієнта, віку та розміру новоутворення.

Пацієнту нормостенічної статури, віком від 12 років і старше та пухлиною до 60 мм, роблять пункцію стінки порожнини в точці по середньоключичній лінії, на 2 см нижче реберної дуги і вставляють перший 10 мм порт для вводу ендоскопу. Під контролем ендоскопу встановлюють наступні точки портів для введення хірургічних інструментів: другий порт (10 мм) – по передній пахвовій лінії, на 2 см нижче реберної дуги, третій порт (5 мм) – по середній пахвовій лінії, на 2 см нижче реберної дуги, четвертий порт (10 мм) – по серединній лінії, на межі верхньої та середньої третини відстані між мечоподібним відростком та пупком.

Розташування точок встановлення портів залежить від розміру пухлини. Якщо пухлина розміром від 60 до 100 мм, то точки розташування портів, відносно вище описаних, зміщують донизу на 2 см, якщо ж пухлина від 100 до 150 мм, то порти зміщують на 3 см. Розташування портів корегують відносно вищеописаних і в залежності від ІМТ пацієнта. При індексу маси тіла до 40 кг/м^2 всі точки встановлення портів зміщують на 2,5 см медіальніше. Якщо ІМТ 40 кг/м^2 і більше, то перший і другий порти зміщують медіальніше на 3,5 см, а третій і четвертий порти встановлюють

під контролем ендоскопа. У дітей, з нормостенічною статуєю віком до 5 років, точки розташування портів, відносно точок дорослих, зміщують – донизу на 3 см, у дітей від 5 до 8 років – на 2 см, а у дітей від 8 до 12 років – на 1 см.

Клінічний приклад. Хворий А., 49 років. Звернувся до лікаря зі скаргами на підвищення АТ до 220/120 мм.рт.ст. з кризовим перебігом, головний біль. Пацієнт нормостенічної статури, з ІМТ 21,3 кг/м². За даними УЗД, КТ виявлено новоутворення правої НЗ розмірами 28 × 26 мм, щільність +30+50+30+120 од. НУ. За результатами лабораторного обстеження метанефрини добової сечі – 275,7 мкг/24 год. Встановлений діагноз: феохромоцитома правої НЗ. Пацієнт госпіталізований. Після проведеної передопераційної підготовки було виконане оперативне втручання: лапароскопічна правобічна адреналектомія. Для проведення оперативного втручання, згідно зі способом, вибрані точки і встановлені ендоскопічні порти для введення інструментарію: 1 порт (10 мм) – по середньоключичній лінії, на 2 см нижче реберної дуги; 2 порт (10 мм) – по передній пахвовій лінії, на 2 см нижче реберної дуги; 3 порт (5 мм) – по середній пахвовій лінії, на 2 см нижче реберної дуги; 4 порт (10 мм) – по серединній лінії, на межі верхньої та середньої третин відстані між мечоподібним відростком та пупком. Пухлина правого наднирника візуалізована, виділена, видалена, евакуйована із черевної порожнини. Час операції склав 48 хвилин, за рахунок доброї візуалізації пухлини, зручного розташування інструментів та ергономічного розташування хірургів. Оперативне втручання виконували дві особи – хірург та асистент. Післяопераційний період без особливостей. В задовільному стані пацієнт виписаний на третю добу для амбулаторного спостереження і лікування за місцем мешкання.

Лівобічну лапароскопічну адреналектомію виконують трансочеревинним доступом. Хворий займає положення лежачи на правому боці. Лапароскопічну стійку встановлюють ліворуч від хворого. Хірург займає місце праворуч від пацієнта. Асистент – ліворуч. Хворому, для

створення порожнини, по лівій середньоключичній лінії, під реберною дугою вколюють голку Вереша, через яку в черевну порожнину вводять до 3-4-х літрів вуглекислого газу (внутрішньочеревний тиск 12 мм вод. ст.). Вибір точок розташування портів для введення ендоскопу та хірургічного інструментарію залежить від ІМТ пацієнта, віку та розміру новоутворення.

Якщо, пацієнт має нормостенічну статуру, вік від 12 років і старше, та у нього пухлина до 60 мм, то по передній пахвовій лінії, на 2 см нижче реберної дуги роблять відповідну до розміру порту пункцію троакаром стінки черевної порожнини і встановлюють перший 10 мм порт для вводу ендоскопу. Під контролем ендоскопа встановлюють наступні порти: другий порт (5 мм) по середньоключичній лінії, на 2 см нижче реберної дуги для введення робочого інструменту. Третій порт – по середній пахвовій лінії, на 2 см нижче реберної дуги (10 мм). Після мобілізації селезіночного кута товстого кишечника ендоскоп переносять в порт, який розташований по середній пахвовій лінії, а перший порт використовують для введення ультразвукового скальпеля. Дана методика оперативного втручання не потребує використання ретрактора, оскільки під час оперативного втручання використовується сила тяжіння селезінки, після мобілізації вона «падає», що дає доступ до візуалізації лівої НЗ.

Розташування портів залежить від розміру пухлини. Якщо пухлина розміром від 60 до 100 мм, то точки розташування портів зміщують відносно вищенаведеного донизу на 2 см, якщо ж пухлина від 100 до 150 мм – на 3 см.

Розташування портів корегують згідно з вищеописаним і залежно від ІМТ пацієнта. При ІМТ до 40 кг/м^2 всі порти зміщують на 2,5 см медіальніше. Якщо ІМТ 40 кг/м^2 і більше, то перший і другий порти зміщують медіальніше на 3,5 см, а третій порт встановлюють під контролем ендоскопа. У дітей, з нормостенічною статуєю віком до 5 років, точки розташування портів, у порівнянні з дорослими, зміщують – донизу на 3 см, у дітей від 5 до 8 років – на 2 см, а у дітей від 8 до 12 років – на 1 см.

Клінічний приклад 4. Хвора В., 8 років. Батьки звернулись до лікаря, що у дитини відмічається підвищення артеріального тиску кризового характеру з тахікардією, відчуття тривоги. Дитина обстежена: КТ-ознаки об'ємного утворення лівого наднирника розмірами $39 \times 37 \times 60$ мм, щільність $+32+40+67$ од.НУ. Хвора дообстежена: метанефрини добової сечі – 546 мкг/24, кальцитонін – < 2 пг/мл. Діагноз: феохромоцитома лівої надниркової залози, сімейна форма. Пацієнтка госпіталізована. Після проведеної передопераційної підготовки було виконане оперативне втручання: лапароскопічна лівобічна адреналектомія. Для проведення оперативного втручання встановлені ендоскопічні порти в наступних точках: 1 порт (10 мм) - по лівій передній пахвовій лінії, на 3 см нижче реберної дуги (робочий інструмент – ультразвуковий скальпель); 2 порт (5 мм) – по лівій середньоключичній лінії, на 3 см нижче реберної дуги (робочий інструмент); 3 порт (10 мм) – по лівій середній пахвовій лінії, на 3 см нижче реберної дуги (ендоскоп). Пухлина лівої НЗ візуалізована, виділена, видалена, евакуйована із черевної порожнини. Час операції склав 47 хвилин, за рахунок хорошої візуалізації пухлини, зручного розташування інструментів та ергономічного розташування хірургів. Оперативне втручання виконано хірургом та асистентом. Післяопераційний період без особливостей. На третю добу в задовільному стані пацієнтку виписано на амбулаторне лікування за місцем мешкання.

Висновки до розділу 7.2.

1. Даний спосіб, з урахуванням конституційних і топографічних особливостей, дозволяє забезпечити хорошу візуалізацію, мобілізацію надниркової залози та її новоутворення, запобігає ураженню тканин і судин, а ергономічність рухів хірурга – знижує час виконання хірургічного втручання і перебування в стаціонарі, зменшує затрати на лікування.

7.3. Застосування лапароскопічної адреналектомії у дітей та підлітків

ПГА належить до поширених ендокринних захворювань, яке викликає щонайменше 10 % усіх випадків АГ. Рідкісними причинами ПГА є адренокортикальна карцинома та сімейні (генетично опосередковані) форми захворювання – сімейний гіперальдостеронізм тип I (Familial hyperaldosteronism type I, FH I), тип II (FH II) і тип III (FH III), з яких найцікавішим є перший, так званий глюкокортикоїд-чутливий альдостеронізм (glucocorticoid-remediable aldosteronism – GRA), який піддається ефективному лікуванню малими дозами дексаметазону.

ПГА трапляється переважно серед дорослих осіб, але не є винятком і в дитячому віці. Природно, що для дітей та підлітків найбільш актуальним є питання діагностики саме генетично-детермінованих типів ПА (FH I, FH II та FH III), з яких для FH I і FH III визначено наявність мутації зародкових клітин. Вчасно розпочате лікування здатне попередити фатальні серцево-судинні ускладнення: наприклад, в 60 % випадках причиною смерті хворих із GRA у віці 20–40 років є геморагічні інсульти. Водночас, ймовірність пухлинного генезу ПГА в дитячому віці хоча й мала, але не виключена. В діагностиці ПГА основне місце займає етапне визначення АРС, проведення тестів підтвердження (здебільшого – в пробі з навантаженням натрію хлоридом) та візуалізаційне обстеження для виключення очевидної пухлинної патології НЗ. Гіпокаліємія, яка раніше вважалась обов'язковим критерієм ПГА, сьогодні має другорядне значення внаслідок низької чутливості (визначається лише у 15–20 % пацієнтів із ПГА), проте її наявність є вкрай специфічною ознакою захворювання, яку неможливо ігнорувати. Вона майже завжди вказує на первинний чи вторинний (рено-васкулярний або реніновий) альдостеронізм, вроджену дисфункцію кори НЗ (дефіцит 11-β-гідроксилази), певні сімейні синдроми або зловживання локрицею (солодкою) [131]. За наявності зниженого рівня калію в крові, АГ, візуалізованої пухлини в НЗ у молодих пацієнтів з лабораторним ПГА немає

потреби в додаткових методах обстеження, оскільки показане хірургічне втручання.

Вкрай рідкісною причиною ПА у дітей та підлітків є альдостерон-продукуюча аденома та карцинома НЗ. У світовій літературі налічується не більше 50 випадків описання такої форми ПА у дитячому віці, а перший випадок був оприлюднений ще у 1959 році (спостереження зареєстровано у 1957 році), лише через декілька років після розкриття природи захворювання та визначення самого терміну ПГА американським ендокринологом Jeremy Conn. Станом на 2007 рік таких випадків було описано лише 25. У більшості випадків спостережень ПГА внаслідок пухлини НЗ вік пацієнтів був старший за 7 років, а симптоматика була непевна, що маскувало ПГА під виглядом міопатії, періодичного паралічу, поліміозиту. З огляду на вищевказане, опис випадку розвитку тяжкого ПГА на тлі пухлини НЗ у дитини віком 9 років із затримкою діагностики на 2 роки вбачається вкрай цікавим та повчальним не лише для ендокринологів, але й для кардіологів і педіатрів, до яких потрапляють такі пацієнти з високим артеріальним тиском, іноді без типових скарг, притаманних гіпертензії.

Клінічне спостереження. Хлопчика М., 11 років, було госпіталізовано у відділення ендокринології УНПЦЕХТЕОіТ за направленням з попереднім діагнозом: «Первинний альдостеронізм», що ґрунтувалось на історії тривалої (з 2016 р.) артеріальної гіпертензії, а також наявності гіпокаліємії. За даними анамнезу хвороби та інформації з виписок з історій хвороби стаціонарного лікування відомо, що хлопчик народився від здорових батьків, після нормальної, неускладненої вагітності, вчасно, здоровим, з масою тіла 4 кг, довжиною тіла 52 см, надалі розвивався нормально. Єдиним відхиленням від норми, що привертало увагу, був надмірний зріст, але зважаючи на високий зріст батьків (мами – 185 см і батька – 187 см), це було трактовано як сімейна високорослість. З початку 2016 року хлопчик почав скаржитись на періодичний головний біль та задишку при фізичних вправах. Вимірювання АТ під час огляду лікарем показало його підвищення в

межах 130–140/85–90 мм.рт.ст., що було розцінено як прояв «вегето-судинної дистонії». Лікування і подальше обстеження на той час дитині не було рекомендоване. В червні 2016 року з раптовими скаргами на головний біль, запаморочення, серцебиття був госпіталізований до обласної дитячої лікарні, де визначено значне підвищення АТ – до 160/95 мм.рт.ст. Після обстеження з дослідженням біохімічного та загального аналізу крові, сечі, сонографії черевної порожнини та ЩЗ, електроенцефалографії, електро- та ехокардіографії, МРТ головного мозку, було встановлено діагноз «Вегето-судинна дистонія за гіпертонічним типом з лікворо-гіпертензивними кризами». Єдиним патологічним відхиленням в результатах лабораторного обстеження був низький рівень калію крові – 2,5 і 2,6 ммоль/л. Призначене лікування полягало в прийомі гомеопатичних засобів, сечогінного препарату Діакарб, а також аспарату калію по 1 таблетці через день (!). Таке ж лікування було рекомендовано й після виписки зі стаціонару. Також було рекомендовано дослідити рівень альдостерону в крові та звернутися по консультацію до ендокринолога. Самопочуття хлопчика суттєво не страждало, АТ йому вдома не контролювали, і до подальшого обстеження його батьки не вдалися, аж поки під час профілактичного огляду в школі у березні 2018 року не було встановлено АГ з показниками АТ до 170/95–100 мм.рт.ст. Пацієнта було спрямовано до обласної дитячої лікарні, де повторно констатували низький рівень калію в крові (2,38 ммоль/л), виконали сонографічне дослідження НЗ (підозріння на збільшення правої НЗ) та спрямували на проведення КТ черевної порожнини та заочеревинного простору з внутрішньовенним контрастуванням. Патологічних утворень в органах черевної порожнини та прицільно досліджених НЗ під час КТ на приладі з сучасними діагностичними можливостями не було верифіковано. Визначення альдостерону крові показало його верхньонормальний рівень – 259 пг/мл (норма 27–272), проте без розрахунку АРС (визначення рівня реніну плазми не було проведене). Антигіпертензивні препарати (інгібітори ангіотензин-перетворювального

ферменту, бета-блокатори, сечогінні) виявились неефективними. Після консультації дитячим ендокринологом і призначення спіронолактону (верошпірону) в дозі 100 мг на добу показники АТ знизились вже через два дні майже до норми відповідно до віку, статі і зросту, також наблизились до нормальних показників калію в крові. Пацієнту було встановлено діагноз: Артеріальна гіпертензія, альдостеронізм (?) і скеровано на консультацію в УНПЦХТЕОіТ.

На момент обстеження в Центрі вік хворого 11,11 року, зріст 173,5 см (+3,6 SD), маса тіла 67 кг. АТ 120/70 мм рт. ст. (на тлі прийому верошпірону 100 мг на добу), калій 4,7 ммоль/л. Статевий розвиток відповідно II стадії за J. Tanner, кістковий вік 12 років. Під час перегляду зображень КТ було виявлено пухлину правої НЗ, розмірами 3 × 4 см, з ознаками, підозрілими на карциному (рис. 7.8–7.11) за показниками нечіткості меж, нерівних країв, неправильної форми утвору, високою нативною щільністю пухлини (+40–50 HU) з активним накопиченням контрасту (до +90 HU) та тривалим його затриманням. Гіпокаліємія, АГ, ефективність лікування спіронолактоном (калій в крові і АТ нормалізувались), наявність пухлини в правій НЗ беззаперечно вказували на діагноз ПГА, симптоматичної АГ та необхідність хірургічного лікування.

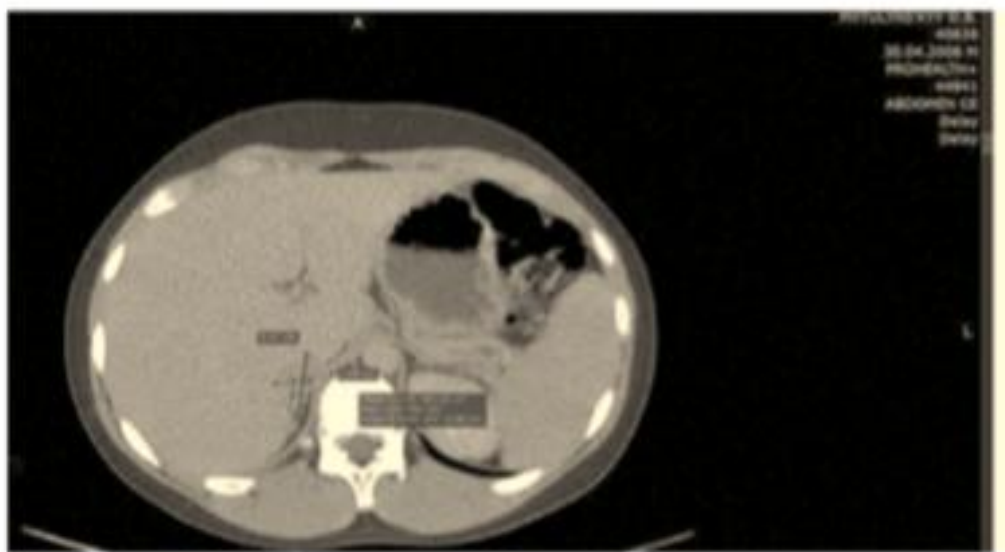


Рис. 7.8. Комп'ютерна томограма пухлини правої НЗ (венозна фаза).

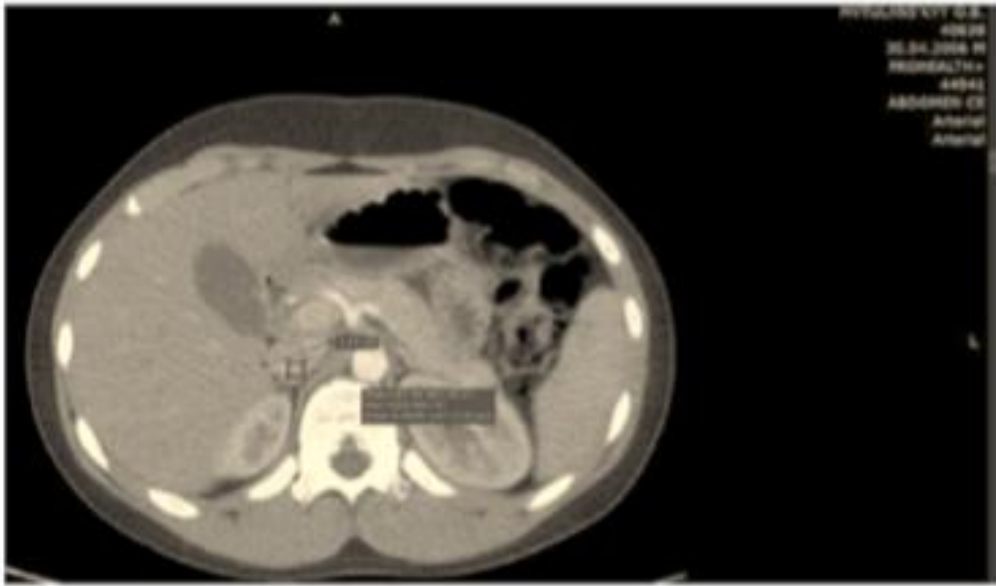


Рис. 7.9. Комп'ютерна томограма пухлини правої НЗ (артеріальна фаза).

Крововтрата не було. Макроскопічно пухлина була вочевидь злоякісною: мала крихкий неоднорідний строкатий сірожовтуватий вигляд на розрізі, потовщену капсулу, інфільтровану оточуючу клітковину (рис. 7.8–7.12).

Водночас, гістологічне дослідження потребувало додаткових імуногістохімічних досліджень для визначення потенціалу та ступеня злоякісності, оскільки метастатичного ураження лімфатичних вузлів та екстраорганної інвазії не було зафіксовано.

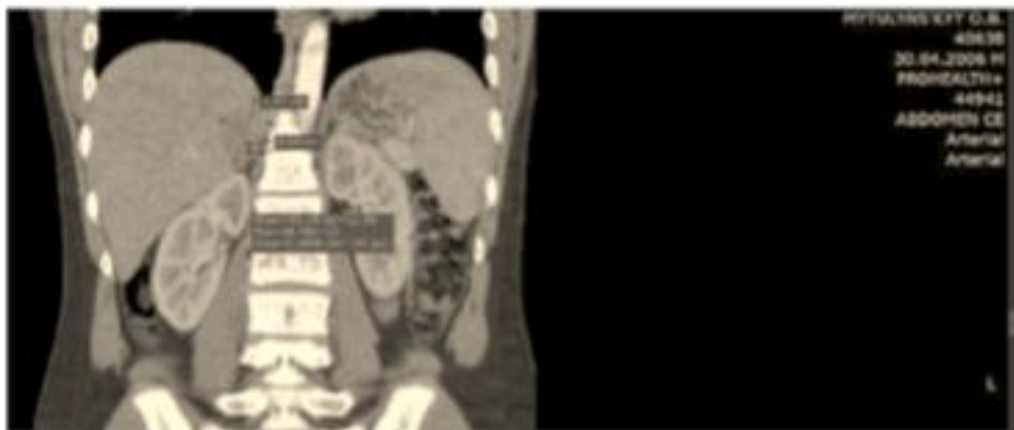


Рис. 7.10. Комп'ютерна томограма пухлини правої НЗ (артеріальна фаза, корональна проекція).

Остаточний патогістологічний діагноз (з урахуванням критеріїв модифікованої шкали Weiss – 2 бали, та забарвлення на фотогістон НЗ – 6 мітозів на 50 полів зору) свідчить більше на користь доброякісної аденоми кори НЗ, хоча й має певні застереження щодо подальшого спостереження.

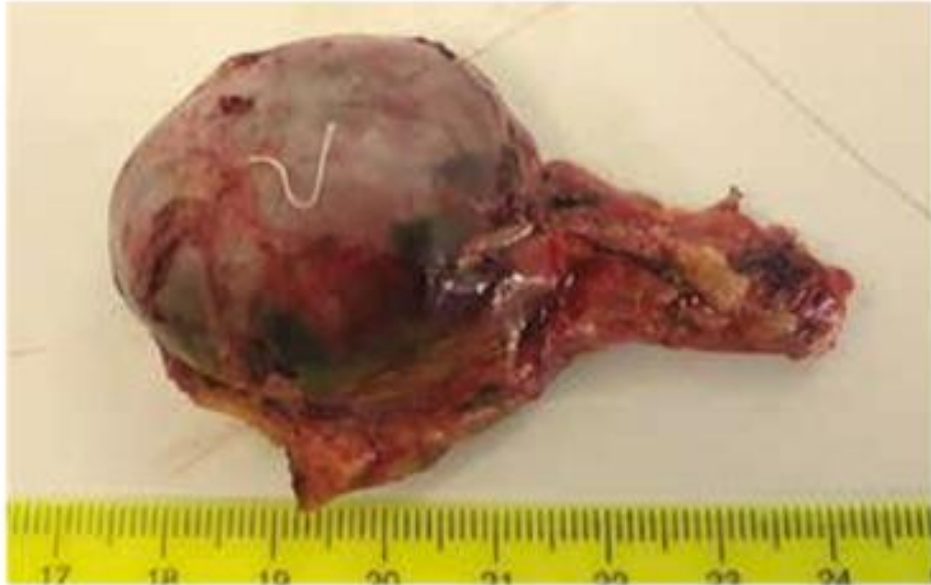


Рис. 7.11. Макроскопічна картина видаленої пухлини правої НЗ.

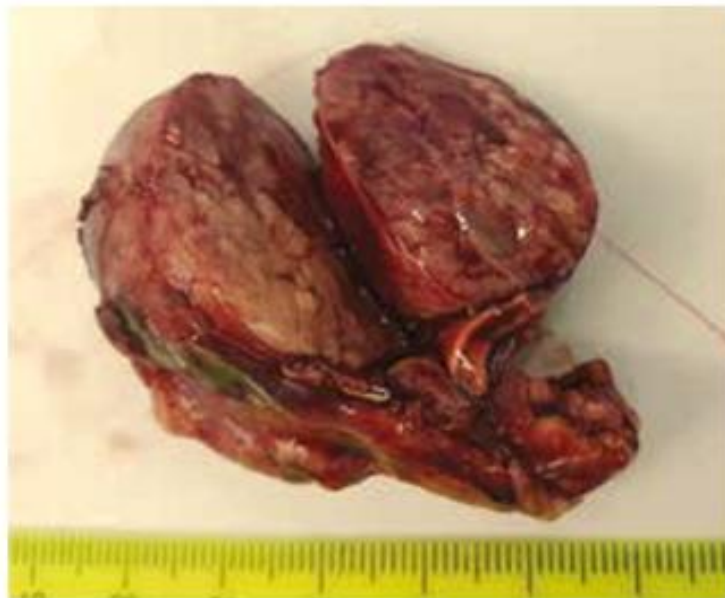


Рис. 7.12. Макроскопічний вигляд видаленої пухлини правої НЗ.

Пацієнт швидко одужав та 27.04.2018 р. його було виписано з нормальними показниками АТ (без прийому верошпірону та гіпотензивних ліків), калію і кортизолу в крові (10,19 мкг/дл) під амбулаторне спостереження. Разом із тим, пацієнт потребує тривалого регулярного спостереження ендокринологом і онкологом, а також періодичного візуалізаційного обстеження з точки зору можливої злоякісності пухлини та несприятливого прогнозу перебігу АКТ.

Отже, наведений клінічний випадок, попри рідкісність ПГА пухлинного генезу у дітей, демонструє недостатню увагу фахівців щодо ендокринних причин АГ у цієї вікової категорії хворих. Нажаль, наявність тривало існуючої гіпокаліємії та високого АТ у дитини віком 9 років вчасно не спонукали до проведення адекватних діагностичних та лікувальних заходів щодо такої небезпечної хвороби як ПГА, за якої застосування антагоністів альдостерону чи блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів є доступною та високоефективною терапією. Тривала (понад 2 роки) затримка з хірургічним лікуванням внаслідок несвоєчасного діагностування патології могла призвести до втрати умов для онкологічно радикальної операції.

7.4. Анестезіологічний менеджмент феохромоцитом в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру

Феохромоцитом — це катехоламін-продукуюча пухлина із хромафінних клітин, частота її розташування в НЗ сягає 80 %. Феохромоцитом може становити велику проблему для анестезіолога, оскільки її клінічні симптоми невизначені, діагностика пов'язана із складними, обмежено впровадженими й обмежено доступними діагностичними тестами, та відзначається високий ризик виникнення критичних подій, у тому числі із летальним кінцем (коли захворювання не було діагностовано за життя). Нові дослідження показали, що до 30 % випадків феохромоцитом пов'язані з автосомними генетичними мутаціями [179].

Клінічна маніфестація феохромоцитоми варіабельна, неспецифічна й залежить від профілю продукції катехоламінів. Класична тріада – головний біль, серцебиття й потовиділення – присутні в 70 % випадків, і тільки 50 % хворих мають стійку АГ. Щорічна захворюваність оцінюється у 2–8 випадків на мільйон у загальній популяції, поширеність становить від 0,1 до 0,6 % у популяції АГ [49].

Кращим тестом для діагностики феохромоцитоми є вимірювання плазматичних метанефринів (чутливість 99 % і специфічність 89 %) або рівня метанефринів у добовій сечі. Оскільки багато ліків можуть впливати на цей тест, правильна підготовка пацієнта має першорядне значення.

Кращим варіантом для виявлення топографічного розташування пухлини є використання метаболічних маркерів синтезу катехоламінів, таких як сцинтиграфія з ^{123}I -MBIG (метайодбензилгуанідин) та позитронно-емісійна томографія з флуородофаміном-18.

Серед методів лікування феохромоцитоми найкращим є хірургічне видалення ураженої НЗ. Внаслідок ретроперитонеального розташування НЗ переважно застосовується методика лапароскопічної адреналектомії. Для лікування метастазів застосовуються інші варіанти, такі як симптоматичне лікування адреноблокаторами, променева терапія з ^{131}I -MIBG, хіміотерапія й загальноприйнята променева терапія. Прогноз при лікуванні метастазів сумнівний, виживання менше ніж 50 % протягом п'яти років.

Оптимальний преанестезіологічний менеджмент має життєво важливе значення при лікуванні феохромоцитоми, його основною метою є клінічний контроль проявів захворювання та зменшення плазматичного рівня катехоламінів. Застосування медичних засобів для альфа-адренергічної блокади, в тому числі таких як фентоламін, феноксibenзамін, урапідил, найбільше впливає на зменшення госпітальної летальності за рахунок інгібіції згубного впливу вазоконстрикції [52].

Головною метою під час операції є підтримання стабільності гемодинаміки, оскільки звичайні хірургічні подразники (укладання пацієнта

на операційному столі, індукція анестезії, інтубація, маніпуляції з пухлиною) можуть викликати тяжку гіпертензію. Більшість анестезуючих методик і лікарських препаратів для анестезії вважаються безпечними. Поряд з регулярним моніторингом (неінвазивне вимірювання АТ, ЕКГ, ЧСС, SpO₂), рекомендується інвазивний моніторинг показників гемодинаміки.

Після видалення пухлини може початися гіпотонія через залишковий ефект альфа-адренергічних антагоністів, збільшення венозної ємності, інтраопераційної кровотечі. Ці події, як правило, піддаються корекції, обумовлюючи зниження госпітальної летальності майже до нуля, що було продемонстровано в недавніх дослідженнях та повідомлено в оглядах світової медичної літератури.

Післяопераційний догляд у відділенні інтенсивної терапії є бажаним, оскільки в прооперованих пацієнтів може мати місце нестабільність АТ (до 50 % пацієнтів із періопераційною гіпертензією й високим плазматичним рівнем катехоламінів), гіпоглікемія (пацієнти можуть мати знижений рівень глікогену у зв'язку із збільшенням глікогенолізу й ліполізу, спричинені адренергічними стимулами).

У післяопераційному періоді потрібен довготривалий контроль за плазматичною концентрацією катехоламінів та метанефринів сечі (у літературі описані випадки пізнього рецидиву пухлини). Генетичне тестування слід зробити серед родичів першого ступеня спорідненості при підтверджених випадках або при підозрі на генетичні синдроми (нейрофіброматоз, пухлини мозочка, медулярна карцинома ЩЗ, гіперпаратиреоз).

Узагалі феохромоцитома кидає серйозний виклик професіоналізму анестезіолога внаслідок того, що даний вид пухлини достатньо рідкісний, неспецифічності клінічних симптомів, необхідності комплексного підходу до діагностики й високої ймовірності несприятливих результатів, у тому числі й смерті (у випадках несвоєчасної діагностики).

Високий рівень знань, власний досвід критичних періопераційних подій, детальне обстеження на етапі передопераційного анестезіологічного огляду є основою для адекватного анестезіологічного менеджменту операцій при феохромоцитомах. Клінічний контроль із застосуванням α -адренергічних антагоністів найбільше впливає на зниження періопераційної смертності. Більшість експертів вважають адекватним початок лікування α -адреноблокаторами у період від 14 до 21 дня перед операцією.

Під час операції може виникнути нестабільність гемодинаміки через больову стимуляцію або маніпуляції з пухлиною, тому гіпотензивні засоби слід тримати наготові до початку індукції наркозу. Зазвичай симптоматичний ад'ювант, що використовується в анестезії (наприклад, метоклопрамід, дроперидол), слід вибирати розумно, тому що він може спровокувати симпатoadреналовий криз.

Усім пацієнтам в післяопераційному періоді рекомендоване спостереження у відділенні інтенсивної терапії.

Усі пацієнти з феохромоцитомою повинні спостерігатися протягом усього життя. Родичі пацієнтів із підтвердженими випадками феохромоцитоми повинні бути проінформовані про підвищений ризик катехоламінергічних кризів.

Нами запроваджено сучасний анестезіологічний менеджмент пацієнтів із феохромоцитомою в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру із застосуванням алгоритму етапного періопераційного гемодинамічного контролю.

Протягом 2013–2015 рр. у відділі ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України імплементували анестезіологічний менеджмент при хірургічному видаленні феохромоцитоми НЗ шляхом малоінвазивних технологій – проведена відеоасистована лапароскопічна адреналектомія у 33 жінок із феохромоцитомою НЗ. Середній вік жінок становив $(47,0 \pm 1,9)$ року, ІМТ – $26,2 \pm 0,7$, площа тіла –

$(1,73 \pm 0,02)$ м². Правобічне розташування пухлини було у 25 (75,8 %) жінок, решта мала лівобічну локалізацію.

Операційне втручання виконувалось в умовах загальної анестезії із штучною вентиляцією легень у вигляді низькопоточної інгаляційної анестезії севофлураном за напівзакритим контуром наркозною станцією FELIX Visio Integra із вбудованим мультигазовим аналізатором (контроль рівня кисню, вуглекислого газу, севофлурану в газовій суміші на вдиху та видиху). Особливістю наркозних станцій FELIX Visio Integra також є те, що вони запрограмовані на неможливість подачі гіпоксемічної газової суміші пацієнту, що знижує ризик ятрогенних помилок та ускладнень.

Діагноз феохромоцитоми був підтверджений КТ, визначенням рівня метанефринів у добовій сечі та клінічними спостереженнями.

Усім пацієнтам проводився контроль гемодинаміки кардіомонітором Mediana з визначенням АТ, пульсового АТ, ЧСС, SpO₂, ЕКГ, контроль центрального венозного тиску (ЦВТ). З огляду на особливості гемодинамічних порушень у пацієнтів із феохромоцитомою на етапах передопераційної підготовки, операції та раннього післяопераційного періоду нами використовувався алгоритм етапного періопераційного гемодинамічного менеджменту феохромоцитоми (рис. 7.13). У післяопераційному періоді визначався рівень кортизолу плазми як маркера надниркової недостатності. Усім пацієнтам проводили стандартні обстеження: загальний аналіз крові, сечі, коагулограма, біохімічний аналіз (рівень білірубіну, сечовини, креатиніну, цукор крові, загальний білок тощо).

При обстеженні хворих виявлено, що рівень метанефринів добової сечі був вірогідно ($p < 0,001$) підвищений у декілька разів порівняно з контролем ($169,3 \pm 12,7$) мкг/24 год і, за результатами наших досліджень, становив ($1831,6 \pm 337,9$) мкг/24 год.



Рис. 7.13. Алгоритм періопераційного гемодинамічного менеджменту пацієнтів із феохромоцитомою

Премедикація включала в себе внутрішньом'язове введення омпонону 1,0 мл та 0,5 % розчину діазепаму (середня доза $12,60 \pm 0,65$ мг). Для індукції анестезії у 23 (70 %) хворих використовували тіопентал натрію ($5,5 \pm 0,1$) мг/кг, у 10 (30 %) хворих – пропофол ($1,80 \pm 0,07$) мг/кг. Для інтубації трахеї застосовували рокуронію бромід у дозуванні 0,6 мг/кг маси тіла (середня доза $43,1 \pm 1,1$ мг). Анестезія севофлураном проводилась за такою схемою: після інтубації трахеї й підключення до наркозної станції використовували свіжу газову суміш (FGF) 2 л/хв протягом 4–6 хв при 6–7 об% севофлурану на випаровувачі до досягнення концентрації севофлурану на видиху 1,3–1,4 % (приблизно 0,7 МАК), далі проводилась низькопоточна інгаляційна анестезія севофлураном при FGF = 0,5–0,6 л/хв, севофлуран $2,82 \pm 0,04$ об% на випаровувачі. Потік свіжої газової суміші становив ($0,57 \pm 0,05$) л/хв, $FiO_2 = 0,82 \pm 0,40$, використовувався режим об'єм-контрольованої вентиляції. Середня частота дихання становила $11,60 \pm 0,07$ на хвилину, дихальний об'єм ($481,2 \pm 12,4$) мл, $P_{peak} = 14,7 \pm 1,3$ см H_2O , позитивний тиск у кінці видиху на рівні 5 см вод. ст. застосовувався в 75,8 % анестезій. Середній рівень кисню в газовій суміші становив ($78,7 \pm 1,3$) та ($73,8 \pm 1,1$) % відповідно на вдиху та видиху, парціальний тиск вуглекислого газу на видиху становив ($38,7 \pm 1,1$) мм.рт.ст. Питома вага севофлурану

становила під час операції ($1,60 \pm 0,04$) та ($1,34 \pm 0,03$) % на вдиху та видиху відповідно. Після накладання кліпси на v. centralis подача севофлурану на випаровувачі зменшувалась до 1,0 об% і припинялась з початком ушивання ран. Одночасно збільшувався FGF до 2,0 л/хв при $FiO_2 = 0,5$. Після остаточного ушивання ран проводилась «промивка» дихальних шляхів, FGF збільшувався до ($5,6 \pm 0,3$) л/хв при $FiO_2 = 0,5$. Аналгезія проводилась фентанілом у дозуванні ($4,48 \pm 0,01$) мкг/кг (середня доза за операцію становила $325,0 \pm 16,3$ мкг). Тривалість операції – ($59,8 \pm 2,4$) хв, час від початку операції до накладання кліпси на v. centralis становив ($39,2 \pm 1,7$) хв, загальна тривалість анестезії – ($102,5 \pm 3,1$) хв.

Серед гемодинамічних порушень на передопераційному етапі у 25 (75,8 %) хворих відзначалася постійна АГ із підвищенням САТ до ($195,4 \pm 9,7$) мм.рт.ст., ДАТ – до ($108,3 \pm 2,8$) мм.рт.ст. У решти прояви захворювання були у вигляді симпатoadреналових кризів. У всіх хворих відзначався гіперкінетичний тип кровообігу за даними доплер-ЕхоКГ із хвилинним об'ємом кровообігу (ХОК) $9,87 \pm 0,39$ л/хв, серцевий індекс (СІ) дорівнював $5,67 \pm 0,16$ л/(хв $\cdot$ м²). При цьому загальний периферичний опір судин (ЗПОС) у цих хворих становить $1254,0 \pm 47,6$ дин $\cdot$ с/см⁻⁵ та вірогідно ($p > 0,05$) не відрізняється від показників контролю ($1192,4 \pm 27,3$ дин $\cdot$ с/см⁻⁵) (табл. 7. 2) за рахунок збільшення як пульсового АТ до ($86,2 \pm 6,8$) мм.рт.ст., так і ХОК.

Запропонований алгоритм етапного періопераційного гемодинамічного менеджменту пацієнтів із феохромоцитомою в періопераційний період був реалізований у такий спосіб. На першому етапі (передопераційна таблетована гіпотензивна терапія) призначались таблетовані селективні $\alpha 1$ -адреноблокатори – доксазозин у середній дозі ($10,0 \pm 1,0$) мг (від 6 до 16 мг на добу перорально у два прийоми) за 5–7 діб до операції під контролем АТ та ЧСС або урапідил (капсули) 60 мг 2–3 рази на добу (середня доза $144,0 \pm 11,2$ мг), який отримували 6 (18 %) пацієнтів. Призначення

виконувалися на рівні консультативної поліклініки та первинного огляду хірурга та анестезіолога.

Таблиця 7.2.

Показники гемодинаміки на етапах періопераційного гемодинамічного менеджменту при лапароскопічних адреналектоміях з приводу феохромоцитом (M±m), n=33

Показники	Перший етап	Другий етап		Третій етап			Четвертий етап
		Після 1-го етапу	Перед операцією	Початок операції	Видалення пухлини	Кінець операції	
АТс, мм рт. ст.	195± 9,7	138,9± 3,0*	124,8± 3,5*,**	93,1± 12,1*,**	131,2± 4,3*,**	118,1± 2,3*,**	115,1± 1,4
АТд, мм рт. ст.	108,3± 2,8	88,7± 2,6*	71,3± 2,2*,**	53,1± 1,7*,**	76,8± 2,4*,**	71,2± 1,6*,**	73,7± 0,9
САТ, мм рт. ст.	137,5± 4,9	105,8± 2,7*	89,2± 2,6*,**	66,5± 1,8*,**	95,0± 3,1*	86,8± 1,8*,**	87,5± 1,1*,**
Пульсовий АТ, мм рт. ст.	86,2± 6,8	51,2± 1,0*	53,7± 1,7*	40,0± 1,2*,**	54,3± 2,5*,**	46,8± 1,3*,**	41,2± 0,7*,**
ЧСС, уд/хв	98,1± 0,8	76,7± 0,9*	74,5± 1,0*	75,5± 2,5*	86,8± 2,3*,**	79,3± 1,4*,**	79,1± 0,9*
СІ, л/(хв х м ²)	5,67± 0,16	4,43± 0,14*,**	4,61± 0,16*	4,70± 0,20*	5,27± 0,2**	4,73± 0,16*,**	4,49± 0,13*
ЗПОС, дин х с/см ⁻⁵	1255± 83	1339± 65	1091± 45*,**	822± 42*,**	1019± 42*,**	1040± 47*	1069± 36*

Примітка. * – вірогідність відмінностей з першим етапом, $p < 0,01$;
 ** – вірогідність відмінностей з попереднім етапом, $p < 0,01$.

Другий етап (передопераційна інфузійна керована гіпотензивна терапія урапідилом та корекція гіповолемії збалансованими кристалоїдними розчинами та 10 % розчином гідроксиетилкрохмалю (ГЕК) (200/0,5) Рефортан® плюс 10 %) – застосування внутрішньовенної повільної інфузії урапідилу та інфузії збалансованих кристалоїдних розчинів і Рефортану плюс 10 %. На другому етапі в середньому за $(18,9 \pm 1,3)$ год хворі надходили до відділення анестезіології та інтенсивної терапії, де проводилась катетеризація центральної вени із вимірюванням ЦВТ. У всіх хворих відмічена гіповолемія, ЦВТ становив $(28,8 \pm 3,5)$ мм вод. ст. Під контролем неінвазивного моніторингу гемодинаміки проводилась інфузійна керована гіпотензивна терапія урапідилом із середньою швидкістю $(9,7 \pm 1,9)$ мг/год. Методика розведення ебрантилу: 20 мл урапідилу (5 мг в 1 мл) розводиться в 30 мл 0,9 % розчину NaCl (1 мл готового розчину містить 2 мг урапідилу). Внутрішньовенне введення готового розчину відбувається зі швидкістю 5–15 мг/год за допомогою інфузомата. Додатково болюсно при симпатoadреналових кризах додавався урапідил по 50–100 мг внутрішньовенно струминно. На відміну від інших в/в гіпотензивних препаратів (нітрати, α -, β -адреноблокатори, неселективні α_1 -, α_2 -адреноблокатори, фентоламін) урапідил має центральну (за рахунок стимуляції центральних серотонінових 5HT_{1A}-рецепторів) та периферійну дію (за рахунок селективних α_1 -адреноблокаторів). На периферичному рівні урапідил блокує в основному постсинаптичні α_1 -адренорецептори, таким чином пригнічуючи судино-звужувальну дію катехоламінів.

На центральному рівні урапідил модулює активність центру регуляції кровообігу, що запобігає рефлекторному підвищенню тону симпатичної нервової системи або зниженню тону судинного русла. При застосуванні урапідилу не виникає рефлекторної тахікардії, рівень АТ дозозалежно знижується при збільшенні швидкості інфузії або болюсного застосування. За 2,0–1,5 год до початку оперативного втручання починали гіперволемічну гемодилуцію Рефортаном плюс 10 % зі швидкістю 3–4 мл/кг/год після

попереднього волемічного навантаження ізотонічними збалансованими розчинами кристалоїдів у дозуванні 6–7 мл/кг/час.

Рефортан плюс 10 % – це ГЕК другої генерації із найвищим волемічним коефіцієнтом серед колоїдних розчинів, що забезпечує експансивне збільшення об'єму плазми (у вигляді плато) приблизно до 145 % від введеного об'єму протягом 1 години і приблизно до 100 % протягом наступних 3 годин після закінчення інфузії за рахунок високого колоїдно-осмотичного тиску, який дорівнює 65 мм.рт.ст.

Такий спосіб інфузійної терапії на тлі зниження ЗПОС при застосуванні урапідилу запобігає розвитку значної гіпотензії після кліпірування *v. centralis* та зберігає адекватні параметри показників гемодинаміки. Другий етап закінчувався премедикацією та поданням хворих до операційної. При симпатоадреналових кризах на другому етапі нами болюсно внутрішньовенно вводився урапідил (середня доза $81,2 \pm 6,8$ мг).

Третій етап (інтраопераційна інфузійна керована гіпотензивна терапія урапідилом під контролем інвазивного та неінвазивного моніторингу гемодинаміки) складався із подовженої керованої внутрішньовенної інфузії урапідилу із середньою швидкістю $(1,25 \pm 0,08)$ мг/хв. Додатково під контролем показників гемодинаміки при хірургічному виділенні НЗ з феохромоцитомою болюсно вводився урапідил 25–50 мг в/в при виявленні навіть мінімального підвищення АТ (у середньому кожні 5–7 хв). Після кліпірування *v. centralis* надниркової залози з феохромоцитомою та видалення пухлини внутрішньовенна інфузія урапідилу припиняється, подальша корекція гемодинаміки виконується темпом інфузійної терапії та глибиною седації пацієнта.

На третьому етапі середня швидкість внутрішньовенної інфузії урапідилу становила $(1,25 \pm 0,08)$ мг/хв, додатково інтраопераційно болюсно внутрішньовенно урапідил вводився у дозі $(212,0 \pm 17,9)$ мг. Наприкінці другого етапу та протягом третього етапу до моменту видалення пухлини показники АТ були у межах умовно нормальних значень, ЗПОС вірогідно

($p < 0,05$) знижувався порівняно з контролем ($1192,4 \pm 27,3$) дин $\cdot$ с/см⁻⁵ та первинними даними із збереженням СІ та пульсового тиску. Нами відзначено підвищення СІ до ($5,27 \pm 0,21$) л/(хв $\cdot$ м²) та пульсового АТ на етапі видалення пухлини (до кліпування v. centralis) за рахунок викиду катехоламінів у кровообіг, але завдяки комбінації безперервної інфузії урапідилу з його болюсним введенням вдавалось утримувати параметри гемодинаміки на нормальному рівні.

Після видалення пухлини відзначається стабілізація параметрів гемодинаміки та відсутність суттєвої гіпотензії за рахунок превентивної інфузійної терапії гіперонкотичним рефортаном плюс 10 %. ЗПОС тримався в межах (1019–1040) дин $\cdot$ с/см⁻⁵ і залишався вірогідно нижчим, ніж контрольні значення, аж до кінця першої доби. Після закінчення операції після відновлення м'язового тону, ясної свідомості та адекватного самостійного дихання всі хворі були екстубовані в операційній (середній час після закінчення операції до екстубації становив $14,8 \pm 1,6$ хв).

Четвертий етап. Ранній післяопераційний період (перша – друга доба). На цьому етапі проводиться профілактика надниркової недостатності та гіповолемії шляхом застосування внутрішньом'язово гідрокортизону 250–300 мг на добу у 2–3 ін'єкції (середня доза $268,7 \pm 4,2$ мг на добу), корекції дефіциту рідини шляхом внутрішньовенної інфузії збалансованих розчинів кристалоїдів 800–1200 мл та перорального вживання рідини під контролем погодинного діурезу. На четвертому етапі фіксується нормалізація показників гемодинаміки. Жодного випадку надниркової недостатності не відзначено. Рівень кортизолу на четверту добу становив ($13,8 \pm 1,7$) мкг/дл (контроль – $15,6 \pm 2,9$ мкг/дл). Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії в післяопераційному періоді становила ($19,3 \pm 0,2$) год.

Усі пацієнти отримували тромбопрофілактику низькомолекулярними гепаринами другої генерації з найвищим співвідношенням анти-Ха-/анти-Па-факторної активності 8:1 і найвищим рівнем анти-Ха-факторної активності – беміпарин протягом п'яти діб.

Діурез становив $(0,90 \pm 0,08)$ мл/кг/год. У 2 (6 %) хворих в післяопераційному періоді спостерігались порушення ритму серцевої діяльності у вигляді надшлуночкової екстрасистолічної аритмії, в одному (3 %) випадку – пароксизм фібриляції передсердь, тахісistolічна форма. Порушення були ліквідовані введенням кордарону (внутрішньовенно краплинно 600 мг на добу з подальшим прийомом таблетованої форми 200 мг тричі на добу) та призначенням β -адреноблокаторів (бісопролол 5–10 мг 1 раз на добу). Показники загального аналізу крові, сечі, коагулограми, стандартні біохімічні показники були в межах лабораторної норми без вірогідної різниці з показниками доопераційного періоду. Тривалість перебування в стаціонарі становила $(9,3 \pm 0,3)$ доби. Тромбогеморагічних ускладнень та жодного випадку з летальним завершенням не було.

Упровадження сучасного анестезіологічного менеджменту пацієнтів із феохромоцитомою в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру забезпечує високу ефективність та безпеку для пацієнта.

Етапний періопераційний гемодинамічний менеджмент при підготовці до операції та під час хірургічного втручання на НЗ з приводу феохромоцитом є ефективним та безпечним методом стабілізації показників гемодинаміки, що дозволяє уникнути значних гемодинамічних порушень при проведенні адреналектомії.

Методом вибору хірургічного втручання для видалення феохромоцитом є лапароскопічна адреналектомія, методом анестезії – низькопоточна інгаляційна анестезія севофлураном.

Урапідил є препаратом вибору для контролю за гемодинамічними показниками у пацієнтів із феохромоцитомою з обов'язковим початком інфузії перед операцією. ГЕК $(200/0,5)$ 10 % є препаратом вибору для гіперволемічної гемодилуції за рахунок високого онкотичного тиску в дозуванні 6–7 мл/кг/год за 1,5–2,0 год до операції. Нами проаналізовано тривалість перебування хворих на стаціонарному лікуванні на різних етапах дослідження (табл. 7.3).

Таблиця 7.3.

**Тривалість перебування (кількість діб, $M \pm m$) хворих
на стаціонарному лікуванні на етапах дослідження**

Етапи	Групи	
	дослідна	порівняння
Перший	17,74 $\pm$ 2,01	26,24 $\pm$ 1,21*
Другий	11,01 $\pm$ 0,15 [†]	16,90 $\pm$ 1,55* [‡]
Третій	7,47 $\pm$ 0,22 [‡]	10,33 $\pm$ 0,77* [‡]
Всього	10,47 $\pm$ 0,31	23,91 $\pm$ 1,04*

Примітка. * – статистично достовірна різниця між групами за критерієм Уїлкоксона; [†] – статистично достовірна різниця з попереднім етапом за критерієм Уїлкоксона; [‡] – статистично достовірна різниця за точним критерієм Фішера.

У таблиці 7.4 наведені дані стосовно тривалості доопераційної підготовки на різних етапах дослідження.

Аналіз отриманих результатів вказує на достовірне зменшення тривалості перебування хворих на стаціонарному лікуванні на третьому етапі з використанням відео-ендоскопічних втручань (10,47 $\pm$ 0,31 діб у порівнянні з 23,91 $\pm$ 1,04 діб у хворих контрольної групи).

Ефективність використання відео-ендоскопічних втручань на НЗ також підтверджується тривалістю післяопераційного перебування в стаціонарі після операції на етапах дослідження (табл. 7.5).

Нами встановлено, що при ендоскопічній адреналектомії у порівнянні з відкритою адреналектомією зменшуються інтраопераційні кровотечі, травматизація тканин, інтра- та післяопераційні ускладнення, швидше відновлюється перистальтика кишечника. Достовірно скорочується термін перебування хворого у хірургічному стаціонарі скорочується.

Таблиця 7.4.

**Тривалість доопераційної підготовки (кількість діб, $M \pm m$)
в стаціонарі на етапах дослідження**

Етапи	Група	
	дослідна	порівняння
Перший	6,25±0,78	8,36±1,17*
Другий	1,64±0,14 [†]	4,34±0,35* [†]
Третій	0,93±0,13 [†]	1,83±0,21* [†]
Всього	1,76±0,15	7,31±0,49*

Примітка. * – статистично достовірна різниця між групами за критерієм Уїлкоксона; [†] – статистично достовірна різниця з попереднім етапом за критерієм Уїлкоксона.

Таблиця 7.5.

**Тривалість післяопераційного перебування (кількість діб, $M \pm m$)
в стаціонарі після операції на етапах дослідження**

Етап	Група	
	дослідна	порівняння
Перший	11,52 ± 1,04	17,86 ± 1,13*
Другий	9,37 ± 0,41 [†]	12,56 ± 1,21* [†]
Третій	6,54 ± 0,31 [†]	8,51 ± 0,82* [†]
Всього	8,67 ± 0,32	16,64 ± 0,94*

Примітка. * – статистично достовірна різниця між групами за критерієм Уїлкоксона; [†] – статистично достовірна різниця з попереднім етапом за критерієм Уїлкоксона.

За результатами порівняння рівня інтраопераційної крововтрати на різних етапах дослідження нами встановлено достовірно нижчий показник у

хворих дослідної групи ($41,8 \pm 2,7$ мл проти $353,1 \pm 8,1$ мл у групі порівняння).

Показники рівня інтраопераційної крововтрати на різних етапах дослідження наведені у таблиці 7.6.

Таблиця 7.6.

Рівень інтраопераційної крововтрати на етапах дослідження (мл, $M \pm m$)

Етап	Групи	
	дослідна	порівняння
Перший	$68,5 \pm 7,5$	$346,76 \pm 8,7^*$
Другий	$65,6 \pm 2,8$	$341,2 \pm 9,2^*$
Третій	$30,2 \pm 2,6^\dagger$	$223,2 \pm 7,9^{*\dagger}$
Всього	$41,8 \pm 2,7$	$353,1 \pm 8,1^*$

Примітка. * – статистично достовірна різниця між групами за критерієм Уїлкоксона; † – статистично достовірна різниця з попереднім етапом за критерієм Уїлкоксона.

Таким чином, методом вибору хірургічного втручання для видалення пухлиг НРЗ є лапароскопічна адреналектомія, методом анестезії – низькопоточна інгаляційна анестезія севофлураном.

Висновки до розділу 7

1. Упровадження сучасного анестезіологічного менеджменту пацієнтів із феохромоцитомою в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру забезпечує високу ефективність та безпеку для пацієнта.

2. Етапний періопераційний гемодинамічний менеджмент при підготовці до операції та під час хірургічного втручання на НЗ з приводу феохромоцитом є ефективним та безпечним методом стабілізації показників гемодинаміки, що дозволяє уникнути значних гемодинамічних порушень при проведенні адреналектомій.

3. Методом вибору хірургічного втручання для видалення феохромоцитом є лапароскопічна адреналектомія, методом анестезії – низькопоточна інгаляційна анестезія севофлураном.

4. Урапідил є препаратом вибору для контролю за гемодинамічними показниками у пацієнтів із феохромоцитомою з обов'язковим початком інфузії перед операцією. ГЕК (200/0,5) 10 % є препаратом вибору для гіперволемічної гемодилуції за рахунок високого онкотичного тиску в дозуванні 6–7 мл/кг/год за 1,5–2,0 год до операції.

Основні положення розділу 7 показано в працях автора:

1. Черенько С.М., Дубров С.О., Кунатовський М.В., **Товкай О.А.**, Тарасенко С.О. Анестезіологічний менеджмент феохромоцитом в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016. №2(74). С. 71–79.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Широке впровадження в клінічну практику в останні десятиліття високотехнологічних методів діагностики та їх вдосконалення значно підвищили ефективність виявлення захворювань, які раніше діагностували на пізніх стадіях або випадково виявляли на аутопсії [1]. Діагностична стратегія при інциденталоммах НЗ визначається двома основними завданнями: довести або виключити можливу гормональну активність пухлини та визначити її злоякісний потенціал [3].

Водночас, дві обставини значно утруднюють діагностику та вибір оптимального способу лікування. По-перше, складність гістогенезу НЗ: вони розвиваються з мезодермальної і нервової закладки і, відповідно, складаються з епітеліальної, ендокринної і нервової тканини, що обумовлює розвиток гістогенетично різних пухлин, в тому числі й складного (змішаного) клітинного складу, що мають різний клінічний перебіг, морфологічну будову, прогноз і потребують різних лікувальних підходів [139]. По-друге, загальноприйняті морфологічні критерії ступеня зрілості пухлини не завжди вказують на злоякісний характер новоутворення НЗ [182]. У кожному випадку виявленого утворення НЗ слід розглядати можливість його гормональної активності, злоякісного процесу і необхідність хірургічного лікування.

Тому метою даного дослідження було покращання результатів хірургічного лікування пацієнтів із захворюваннями НЗ за рахунок розробки, вдосконалення та впровадження методик малоінвазивної відео-ендоскопічної адреналектомії та резекції НЗ. Для реалізації поставленої мети нами було сформульовано такі завдання: проаналізувати на основі даних світової літератури і власного клінічного досвіду та визначити найбільш доцільні методи малоінвазивних відео-ендоскопічних втручань на НЗ; порівняти ефективність ендоскопічних (транс- і ретроперитонеальних), а також відкритих методик адреналектомій; удосконалити існуючі та розробити нові

підходи до малоінвазивних ендоскопічних втручань при захворюваннях НЗ; визначити можливість та доцільність лапароскопічних адреналектомій при пухлинах коркового шару НЗ (інциденталомі, кортикостероми, адренокортикальний рак); оцінити технічну спроможність та ефективність адреналектомій, одно- та двобічних, при гіперпластичних непухлинних захворюваннях НЗ (АІМАН-синдром, альдостеронізм, ектопічний синдром Кушинга); розробити методологію лапароскопічних адреналектомій при пухлинах медулярного шару НЗ (феохромоцитоми, феохромобластоми, парагангліоми; адреналектомії – однобічні, двобічні, тотальні, субтотальні, симультанні); визначити особливості лапароскопічних адреналектомій при кістозних непухлинних ураженнях НЗ; оцінити віддалені результати після лапароскопічних адреналектомій при різних формах ураження НЗ.

Імовірність випадкового виявлення пухлини НЗ зростає з віком. За даними КТ та аутопсії вона становить в середньому 4 % серед дорослих пацієнтів (у молодих – від 1 %, у літніх людей – до 10 %). Частка пухлин, що супроводжуються гіперсекрецією кортизолу, серед таких інциденталом становить від 10 до 41 % за даними різних авторів і в залежності від суворо вибраних критеріїв гормональної активності. Обов'язковим елементом лабораторної діагностики є не лише підтвердження надлишку секреції кортизолу корою НЗ, але й доказ автономності цієї секреції (тобто незалежності від стимулюючої дії кортикотропіну), що підтверджується низьким або нижньо-нормальним рівнем АКТГ в крові в ранкові години доби. Ступінь цієї автономності може бути різним, тому можна спостерігати як супресований, так і нормальний рівень АКТГ. Підвищена або верхньо-нормальна концентрація кортикотропіну свідчить про високу ймовірність аденоми гіпофіза і хвороби Кушинга.

Різко підвищений (у 2–5 і більше разів) – свідчить більше на користь АКТГ-ектопічного СК. При цьому рідко спостерігається зниження АКТГ у відповідь на малу або велику дексаметазонову пробу через різке порушення

механізму зворотного зв'язку в рецепторному апараті ектопічної нейро-ендокринної пухлини [138].

Найбільш пильну увагу дослідників частоти субклінічного СК приваблює популяція хворих на цукровий діабет і остеопороз.

Ученими з Ізраїлю було проведено дослідження, яке показало досить високу поширеність субклінічного СК (3,3 %) у пацієнтів з ожирінням і погано контрольованим цукровим діабетом.

Група вчених із Франції провела дослідження оцінки поширеності субклінічного СК у пацієнтів з надлишковою масою тіла і цукровим діабетом 2-го типу. Дослідження включало 200 госпітальних хворих з поганим метаболічним контролем, ІМТ перевищував 25 кг/м^2 і Hb A1c $> 8 \%$. Першим скринінговим кроком стало проведення нічної дексаметазонової проби з нижньою межею по кортизолу менше $1,8 \text{ мкг/дл}$. З них у 148 пацієнтів кортизол склав менше $1,8 \text{ мкг/дл}$, а у 52 пацієнтів – понад $1,8 \text{ мкг/дл}$. П'ять пацієнтів були виключені з дослідження і для подальшого аналізу було відібрано 47 пацієнтів, для яких другим етапом було визначення рівня кортизолу крові опівночі, циркадний ритм кортизолу, рівень АКТГ, добовий аналіз сечі на кортизол і мала (нічна) дексаметазонова проба. Третім кроком була топічна діагностика. За результатами другого етапу обстеження у 30 пацієнтів діагноз СК не підтвердився, у 17 пацієнтів відзначалися відхилення хоча б в одному з перерахованих вище досліджень. У 14 з них проведені візуалізаційні дослідження, які встановили наявність аденоми НЗ у восьми пацієнтів (у трьох зміни в НЗ не виявлено). Ще у трьох пацієнтів виявили аденому гіпофіза. Таким чином, навіть якщо брати до уваги тільки підтверджений пухлинний генез гіперкортизолемії, діагноз субклінічного СК був встановлений у 11 (5,5 %) пацієнтів і ще у трьох (1,5 %) пацієнтів діагностована гіпофізарна хвороба Кушинга.

Дослідження, яке проводилося серед пацієнтів з остеопорозом, включало 219 амбулаторних пацієнтів з остеопорозом без клінічних проявів гіперкортицизма. Усім пацієнтам двічі проводилася нічна дексаметазонова

проба. Таким чином, субклінічний гіперкортицизм виявлений у 4,8 % пацієнтів з остеопорозом. Субклінічний гіперкортицизм у пацієнтів з остеопорозом тяжкого ступеня та переломами в анамнезі, склав 10,8 % [215].

Деякі автори вважають скринінг на гіперкортицизм обов'язковим для всіх пацієнтів з мінімальною клінічною підозрою. Водночас є автори, які пропонують обмежити популяційні дослідження лише пацієнтами з доведених груп ризику, у зв'язку з високою частотою хибнопозитивних тестів.

Найінформативнішим методом у випадку субклінічного СК, яким розглядається метод визначення вільного кортизолу в добовій сечі, мало застосовується через низьку чутливість. За даними А. Tabarin (2006), лише 15 % гіперсекретуючих аденом кори НЗ демонструватимуть підвищення кортизолу в добовій сечі.

Багато авторів закликають до обережної інтерпретації результатів єдиного тесту на гіперкортизолемію. Це пов'язано як з варіабельністю секреції гормону здоровими НЗ, так і можливістю еволюції в синтезі кортизолу у пацієнтів, які обстежуються.

Так, за результатами дослідження французькими ученими в групі з 51 неоперованого пацієнта з інциденталомою НЗ, гіперсекретуючі пухлини НЗ при щорічному контролі протягом чотирьох років продовжували демонструвати надлишкову функцію, близько 20 % попередньо функціонально неактивних пухлин набували рис субклінічного СК, а 20 % зберігали проміжний стан, флуктуруючи від неактивних до кортизол-секретуючих [215].

Ми віддавали перевагу нічному дексаметазоновому тесту на кортизол, доповнюючи його у більшості пацієнтів аналізом на кортизол в добовій сечі. Всім хворим визначався АКТГ сироватки в 8.00-9.00, а для частки пацієнтів протягом останнього року – кортизол слини опівночі.

Нами встановлено, що субклінічний СК є доволі частим і недооціненим клініцистами ендокринним порушенням, що потребує націленого пошуку, насамперед у групах ризику.

Найбільш надійним і простим скринінговим тестом на приховану гіперкортизолемію є нічна дексаметазонова проба (з подальшим підтвердженням іншим тестом). Тест на кортизол у слині (опівночі) потребує напрацювання досвіду практичного застосування та клінічної оцінки.

Хворі з гормонально неактивними аденомами НЗ повинні не рідше, ніж 1 раз на рік проходити контрольне обстеження у зв'язку з високою ймовірністю прояву гіперсекреції кортизолу за навіть невеликого зростання пухлини.

Лапароскопічна адреналектомія у пацієнтів із кортикальними аденомами НЗ призводить до поступового зменшення асоційованих із СК порушень (ожиріння, АГ, гіперглікемія, остеопороз тощо), нерідко навіть за відсутності лабораторного підтвердження вихідної гіперкортизолемії.

Дослідження серійних випадків синдрому АІМАН серед пацієнтів, оперованих з різних причин на НЗ, демонструє істотну частку цього захворювання серед причин ендогенної надниркової гіперкортизолемії.

Двобічні гіперпластичні ураження НЗ з низькою щільністю утворень за даними КТ слід розглядати як ймовірний варіант синдрому АІМАН та проводити визначення гіперкортизолемії та її залежність від рівня АКТГ.

В якості методу лікування першої черги рекомендується лапароскопічна адреналектомія з боку більш виразних гіперпластичних змін за даними візуалізаційних обстежень. Такий підхід сприяє тривалій ремісії у більшості пацієнтів і не призводить до надниркової недостатності.

Переваги лапароскопічної адреналектомії над відкритими оперативними втручаннями на НЗ не потребують подальших доказів при операціях з приводу доброякісних і неінвазивних злоякісних пухлин. Належний досвід хірургів і адекватна їх майстерності селекція пацієнтів гарантують стабільні сприятливі результати хірургічного лікування пацієнтів

з гіперпластичними захворюваннями НЗ. З 2000 року лапароскопічна адреналектомія стала «золотим стандартом» в хірургії доброякісних пухлин НЗ у світі, а з 2005 року – і в УНПЦХТЕіОТ.

ПГА є ендокринним синдромом, що складається з декількох різних за етіологією та патологічною природою спорадичних і генетичних, пухлинних, гіперпластичних та дисферментативних захворювань НЗ. Причому еволюція розуміння природи ПГА розвивалася від уявлення причиною захворювання спочатку виключно альдостерон-продукуючої аденоми НЗ, потім – різних варіантів аденом і гіперплазії кори НЗ, а в останні роки – поступового прогресу у вивченні генетичних передумов розвитку морфологічних та ферментативних порушень, що призводять до гіперальдостеронізму.

Окремі клініко-патогенетичні форми ПГА характеризуються особливостями пріоритетного застосування різних методів лікування.

З точки зору успадкування, ПГА може носити спорадичний чи сімейний характер. Основними причинами спорадичного варіанту є двобічна ідіопатична гіперплазія кори НЗ (*idiopathic adrenal hyperplasia* - ІАН) та альдостерон-продукуюча аденома (АРА) – переважно невеличка пухлина діаметром 0,5-3 см, часто множинна в межах однієї залози. Цікаво, що для цих двох основних варіантів ПГА притаманне походження із епітеліальних клітин сітчастої зони кори НЗ. Окремо виділяють доволі рідкісну форму альдостерон-продукуючої аденоми, що чутлива до реніну (так звані *rennin-responsive aldosterone-producing adenoma* – RRAs) [376].

Менш поширеним варіантом є однобічна гіперплазія клубочкової зони кори НЗ (так звана первинна гіперплазія НЗ – *primary adrenal hyperplasia*, РАН). Характерною морфологічною рисою RRAs та РАН є походження з клітин гломерулярної зони кори НЗ, що може бути основою гістологічного підтвердження цих різновидів ПГА. Рідкісною причиною ПГА може бути карцинома кори НЗ; її слід підозрювати при розмірі більшому за 3 см. Казуїстичним джерелом надлишкового синтезу альдостерону може бути ектопічна його секреція пухлинами яєчників та нирок.

Сімейна форма ПГА охоплює лише 2–5 % випадків хвороби, є генетично детермінованою аутосомно-домінантною патологією та має три типи (FH-I, FH-II та FH-III), перший з яких носить назву глюкокортикоїд-чутливого альдостеронізму (glucocorticoid-remediable aldosteronism – GRA). Вона є наслідком утворення хімерного гену CYP11B1/CYP11B2, який кодує синтез 11- β -гідроксілази та альдостерон-синтетази, що стимулюється АКТГ. Ця форма захворювання, ще відома з 1966 року, може успішно лікуватися глюкокортикоїдами. Інша сімейна форма (FH-II), вперше описана у 1991 р., не відповідає на лікування глюкокортикоїдами. Вона може демонструвати будь-який морфологічний варіант (від гіперплазії до аденом) та вражати обидві НЗ. Точна причинна мутація для неї не встановлена, хоча пов'язується із локусом 7p22 [202].

Третя сімейна форма, яка була встановлена в 2011 р., є наслідком мутації в гені, що кодує калієві канали KCNJ5 (potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 5) і також не залежить від впливу АКТГ і лікування глюкокортикоїдами [140].

Не слід забувати також про можливість розвитку третинного гіперальдостеронізму (тобто утворення автономних аденом кори НЗ на тлі тривалої стимуляції секреції альдостерону високим рівнем реніну за реноваскулярної або есенціальної АГ), який може бути складно відрізнити від звичайної двобічної ІАН.

За даними великих клінічних серій, відомих з літератури, найбільш частою формою ПГА є ідіопатична двобічна гіперплазія НЗ (до 70–75 % всіх випадків), аденоми зустрічаються в 20–30 % випадків. Рідко (<5 %) трапляються також сімейні форми ПГА (глюкокортикоїд-чутливі та нечутливі), а також первинна (однобічна) гіперплазія НЗ [266, 367].

Хоча периферичні ефекти дії надлишку альдостерону пов'язують насамперед із затримкою натрію, втратою калію та розвитком АГ, точкою впливу альдостерону є не тільки мінералокортикоїдні рецептори судин, але й серце, нирки, головний мозок, легені, кишечник, пошкодження яких може

проявитися в інших, крім АГ, симптомах [367]. Специфічний руйнівний вплив спричиняється альдостероном через стимулювання фібробластичної активності у судинах та міокарді, пригнічення фібринолізу, накопичення колагену та гіпертрофію міокарда (особливо лівого шлуночка), а також ремоделювання судин з їх стенозом і склерозом. Наразі доведено незалежний від артеріального тиску вплив гіперальдостеронізму на лівошлуночкову гіпертрофію, а також можливість зворотного розвитку її під впливом дії антагоністів рецепторів альдостерону або після адреналектомії з приводу альдостерон-продукуючої аденоми НЗ [354].

Понад 120 років тому в 1889 році Thornton повідомив про перше успішне видалення пухлини НЗ. Століття застосування відкритих класичних доступів до НЗ шляхом люмботомії або лапаротомії продемонструвало серйозні недоліки, пов'язані з невідповідністю травматичності втручання і розмірів пухлин у більшості випадків: перетинається значний масив м'язів, судин і нервів, іноді доводиться розтинати діафрагму, розкривати плевральну або черевну порожнини, виконувати резекцію ребер. При цьому кут хірургічного доступу, незважаючи на значну площу операційного поля, залишається дуже малим і не забезпечує достатню візуалізацію НЗ і суміжних з ним органів, а також досить надійний контроль можливих інтраопераційних кровотеч.

Револьюційні зміни сталися в хірургії НЗ з початком використання (М. Gagner, 1992 р.) лапароскопічної техніки для виконання адреналектомії у пацієнтів з феохромоцитомою і кортикальними пухлинами. У 1997 році виконана перша ретроперитонеальна відеоендоскопічна адреналектомія (М. Walz). Перша лапароскопічна адреналектомія (правобічна) в клініці Центру виконана 22 квітня 2003 року.

З моменту впровадження до сьогодення не розроблені чіткі показання і протипоказання для використання малоінвазивних методик. Частина дослідників схильється до думки, що визначальний чинник при виборі виду операції – розмір пухлини: великі новоутворення технічно складніше

видалити і евакуювати, зберігається ризик їх неповного видалення, до того ж пухлини більшого розміру, як правило, носять злоякісний характер, а отже в процес можуть бути залучені довколишні органи і регіонарні лімфатичні вузли, що потребує виконання відкритої операції з мануальним контролем резектабельності і можливості швидкої зупинки критичних кровотеч. Деякі автори стверджують, що розмір новоутворень значення не так важливий, як наявність інфільтративного зростання пухлини: були опубліковані повідомлення про успішне видалення пухлин від 10 до 16 см [92].

Завданням проведеного нами дослідження була оцінка результатів клінічного застосування лапароскопічних операцій у хворих з новоутвореннями НЗ в спеціалізованому відділенні ендокринної хірургії.

Патогенетично спрямоване лікування беззаперечно є набагато ефективнішим та більш економічно-доцільним, ніж застосування емпіричних схем комбінованого застосування низки антигіпертензивних препаратів, які до того ж не здатні попередити специфічні ускладнення тривалої дії надлишку альдостерону, такі як гіпокаліємічні аритмії та нефропатії, лівошлуночкову гіпертрофію міокарда, ішемічні пошкодження мозку [202].

Вітчизняний досвід налічує вкрай обмежені клінічні дані, переважно з хірургічних серій спостережень, і тому дослідження структури варіантів ПГА є важливим компонентом вивчення проблеми, на що й була спрямована дане дослідження.

Нами визначено співвідношення окремих клініко-патогенетичних варіантів ПГА. Однак за об'єктивних причин (відсутність надійних генетичних критеріїв) лише з певним припущенням ми можемо запідозрити такі форми захворювання як FH II та FH III, а GRA (FH I) можемо встановити лише на підставі ефективного лікування пацієнтів малими дозами дексаметазону. Особливу форму альдостерон-продукуючої аденоми, яка стимулюється реніном (RRAs), логічно запідозрити у випадку непригніченого рівня реніну за високого альдостерону та клінічної картини ПГА з однією аденомою кори НЗ.

За період 1996–2014 років в клініці та амбулаторії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії знаходилося на лікуванні та обстеженні 474 пацієнтів із діагнозом ПГА, з яких 255 хворих було прооперовано в обсязі одnobічної адреналектомії, а 219 спочатку отримували консервативне лікування.

Пацієнти потрапляли до клініки через випадкове виявлення пухлинних змін у НЗ за даними КТ або МРТ, або проходили деталізоване обстеження в рамках пошуку причини резистентної АГ. На перших етапах (1996–2003 рр.), ще до становлення систематизованої етапної діагностики ПГА та його конкретних клініко-патогенетичних форм, переважали пацієнти хірургічної групи, які спрямовувались на операцію адреналектомію (відкритим чи лапароскопічним шляхом) після беззаперечної візуалізації поодинокі пухлини НЗ розміром 3–7 см з певними клініко-лабораторними ознаками ПГА (гіперальдостеронемія, гіпокаліємія, тяжка АГ, аритмії). Протягом подальших років (2004–2008 рр.) діагностика ставала більш прискіпливою, підвищувалась якість рентгенологічних методів візуалізації НЗ, впроваджувались сучасні лабораторні методики, що вплинуло на точність клінічної оцінки захворювання та збільшило частку пацієнтів, які лікувались консервативно. Сучасний етап систематизованого пошуку, підтвердження діагнозу ПГА та встановлення його конкретної клініко-патогенетичної форми сформувався з 2009 року, коли в клініці були впроваджені всі основні визнані міжнародні методи лабораторної та візуалізаційної діагностики.

Так на сьогодні, після скринінгу на первинний гіперальдостеронізм шляхом виділення груп ризику, визначення альдостерон-ренінового співвідношення (АРС), а також викриття можливої гіпокаліємії, проводиться обов'язкове підтвердження діагнозу шляхом проведення одного з найбільш надійних діагностичних тестів (навантаження сіллю шляхом внутрішньовенного введення 2,0 л фізіологічного розчину протягом чотирьох годин або каптоприлового тесту з прийняттям 25–50 мг каптоприлу та вимірюванням рівня пригнічення альдостерону через 1–2 години) [341]. Для

хворих молодого віку та осіб із сімейним анамнезом АГ або початком захворювання з дитинства проводили пробну терапію дексаметазоном для виключення GRA.

Наступним етапом діагностики є візуалізація НЗ. Перевагу віддавали мультиспіральній комп'ютерній томографії (МСКТ) з внутрішньовенним контрастуванням та надтонкими зрізами, хоча поде-куди високоінформативною виявилася і МРТ НЗ. За відсутності переконливих даних щодо однобічного ураження НЗ, виконували РВКНВ з вимірюванням рівня альдостерону і кортизолу в надниркових та нижній порожнистій венах.

Пацієнти, що не бажали лікуватися консервативно та мали переконливі дані щодо однобічного ураження НЗ спрямовували на лапароскопічну адреналектомію. Видалені препарати НЗ підлягали гістологічному дослідженню з визначенням принципових патологічних змін: дифузна або вузлова гіперплазія, поодинокі чи множинні аденоми (карциноми). Нажаль генетичні методи дослідження й досі недоступні в клінічній практиці та не були застосовані в жодному випадку.

Розподіл випадків ПГА на патогенетичні форми підпорядкований найголовнішому клінічному питанню – вибору адекватного способу лікування, а саме: чи зумовлена секреція альдостерону однобічним ураженням НЗ і пацієнту допоможе хірургічна адреналектомія?; чи може ПГА бути ефективно контрольованим антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів або доцільно лікування дексаметазоном (за наявності FH I – GRA).

Якщо починати з останнього, найменш вірогідного варіанту захворювання, то на сучасному рівні медичної генетики було б надзвичайно важливо визначити наявність однієї з відомих мутацій, які спричиняють спадкові (причому завжди аутосомно-домінантні) варіанти ПГА, що охоплюють 2-5% усіх випадків хвороби. Наразі таке дослідження в Україні вбачається нереальним навіть у наукових цілях, не кажучи про широке практичне використання. Тому в розпорядженні науковців та лікарів

залишається клініко-генеалогічний метод, оснований на ретельному зборі анамнезу, дослідженні кровних родичів пацієнта, визначенні низки гормональних параметрів та проведенні пробного лікування. Останнє стосується насамперед FH I – GRA, коли завдяки химеризації генів, що відповідають за синтез альдостерону та рецепторів до АКТГ, патологічна гіперсекреція альдостерону стимулюється навіть нормальними концентраціями кортикотропіну крові. Для цієї форми дуже ефективним є спосіб лікування малими дозами синтетичних глюкокортикоїдів (дексаметазон, преднізолон), які за принципом зворотнього зв'язку пригнічують рівень АКТГ та далі – секрецію альдостерону.

Для цього варіанту захворювання притаманним є ранній початок хвороби (в юнацькому, або навіть дитячому віці) з підвищеним артеріальним тиском до помірних та високих цифр, наявність кровних родичів зі схожою клінікою, частими церебро-васкулярними ускладненнями АГ (причому не стільки через підвищення тиску та звуження судин, як через генетично-детерміновані аномалії судинної стінки з мікроаневризмами та телеангіектазіями).

Виходячи з особливостей патогенезу цієї форми ПГА та враховуючи обмежені можливості генетичної діагностики, ми запропонували після ретельного вивчення анамнезу захворювання та обстеження родичів пацієнта першої лінії, а також після виключення поодинокі пухлини НЗ, застосувати для пацієнтів з підозрілими клініко-анамнестичними даними пробне лікування малими дозами дексаметазону (0,5–1,0 мг один раз ввечері протягом 4–7 діб). Рівень альдостерону крові, калію та натрію крові перевіряли до та після лікування, а показники АТ моніторували постійно. Виключення робили для пацієнтів з непригніченим кортизолом крові після нічної дексаметазонової проби, пацієнтів із підвищеним рівнем АКТГ, пацієнтам із пухлинами в НЗ або з віком початку захворювання (підвищення АТ) старшим за 40 років.

Після згаданих виключень підозра на можливість існування глюкокортикоїд-чутливої форми спадкового ПГА залишилась дійсною для 22 пацієнтів із 219 хворих групи консервативного лікування. Пробне лікування підтвердило діагноз у 4 пацієнтів (1,8 %), які з успіхом продовжили лікування із зменшенням дози дексаметазону до мінімальної (0,25–0,5 мг на добу), яка спричиняє достатній клінічний ефект (нормалізація рівня альдостерону крові, артеріального тиску та підтримання нормокаліємії). Ще для 2 пацієнтів із двобічними гіперпластичними змінами у НЗ була запідозрена наявність іншої сімейної форми ПГА – FH II, враховуючи спадковий характер хвороби.

Для решти 213 пацієнтів необхідним був наступний етап диференційної діагностики між ідіопатичною двобічною гіперплазією надниркових залоз та первинною (однобічною) гіперплазією кори надниркової залози.

МСКТ з внутрішньовенним контрастуванням на сучасних апаратах із зрізами товщиною 1–2 мм може надати дуже корисну та детальну інформацію щодо структурних змін у НЗ у пацієнтів із ПГА. Нажаль ця інформація не несе відомостей щодо функціональної активності НЗ та не може у великому відсотку випадків дати відповідь на питання, чи одна надниркова залоза виділяє надлишок альдостерону, чи гіперсекреція спричинена обома наднирниками. На це питання з найбільшою об'єктивністю може відповісти РВКНВ. Водночас, ця процедура є найбільш відповідальною, потребує високих професійних навичок та досвіду виконавців, несе з собою певні ризики та потребує відповідного фінансового забезпечення через коштовність необхідних витратних матеріалів та реактивів. Тому багато пацієнтів, або відмовлялися від проведення РВКНВ за різних причин, або не могли її отримати через певні обставини (ожиріння, гіпокоагуляція, супутня гіперкортизолемія).

Другою за частотою формою ПГА, яка в загальній кількості хворих спостерігається дедалі рідше, є поодинокі альдостерон-продукуючі аденоми,

відома як синдром Конна. Її частка становить 41 %. Ми не змогли визначити дійсну кількість випадків ренін-залежних аденом (RRAs) через відсутність динамічного визначення реніну в крові у пацієнтів, а також брак інформації в патогістологічних заключеннях щодо походження епітелію пухлин з сітчастої або клубочкової зони кори НЗ.

Адже для АРА характерним є походження з клітин сітчастої зони, а для RRAs та РАН – із клубочкової [342]. Менш часто (7,6 %) спостерігається первинна гіперплазія НЗ (РАН), яку слід шукати перш за все за непевних візуалізаційних даних обстеження пацієнтів з ПГА за допомогою МСКТ. Надійним методом підтвердження цієї форми може бути лише РВКНВ, який має зайняти чільне місце в арсеналі клінічної діагностики ПГА в спеціалізованих закладах [343].

Частка спадкових форм є невеликою (менше 2 %), водночас можливість надійного лікування GRA малими дозами дексаметазону потребує застосування пробної терапії у випадках підозри за даними клініко-генеалогічного дослідження пацієнтів, насамперед молодого віку. Генетичні дослідження у майбутньому дадуть змогу об'єктивно підтверджувати спадковий варіант ПГА.

Основною формою ПГА в спеціалізованому ендокринологічному науковому закладі є двобічна ідіопатична гіперплазія НЗ, яка може мати характер як дифузної, так вузлової гіперплазії і складає близько половини всіх випадків. Іншою за частотою (41 %) формою ПГА розглядається є поодинок альдостерон-продукуюча аденома (синдром Конна).

Менш часто (7,6 %) спостерігається первинна гіперплазія НЗ (РАН), яку слід шукати насамперед за непевних візуалізаційних даних обстеження пацієнтів з ПГА за допомогою МСКТ. Надійним методом підтвердження цієї форми може бути лише РВКНВ, який має зайняти чільне місце в арсеналі клінічної діагностики ПГА в спеціалізованих закладах.

Частка спадкових форм є невеликою (менше 2 %), водночас можливість надійного лікування GRA малими дозами дексаметазону потребує

застосування пробної терапії у випадках підозри за даними клініко-генеалогічного дослідження пацієнтів, насамперед молодого віку.

Щонайменше 10% усіх випадків АГ спричинено ендокринними патологіями, серед яких досить рідкісним, але вкрай небезпечним захворюванням є феохромоцитома – пухлина мозкового шару НЗ, що виробляє велику кількість біологічно активних речовин (адреналін, норадреналін, дофамін), клінічно проявляється синдромом АГ різного ступеня та різноманітними метаболічними розладами.

У загальній популяції пухлина, що походить із хромафінної тканини, – феохромоцитома, – трапляється з частотою 1:10000. Частота виявлення феохромоцитоми серед осіб, які мають АГ, є значно більшою і складає 0,5–1 %. Феохромоцитома виявляється у 0,3 % випадків патологоанатомічних досліджень. Слід зазначити, що наведені дані про поширеність феохромоцитоми не повною мірою співпадають з офіційними показниками захворюваності у зв'язку з очевидними труднощами її діагностики. За 50 років спостережень у клініці Мейо феохромоцитому за життя не було діагностовано у 76 % випадків [345]. 37 % феохромоцитом розпізнаються лише на секції, попри наявну типову клінічну картину у 76 % [346].

Серед причин, що пояснюють помилки діагностики, найчастіше зазначають відсутність усього спектру клінічних ознак захворювання, існування безсимптомної пухлини або пухлини з атиповою клінічною картиною: з мінімальними ознаками, маскуючим впливом супутніх захворювань, клінічна симптоматика яких змінює картину захворювання [347].

Розмаїття клінічних проявів катехоламін-секретуючих пухлин робить дуже широким коло захворювань, з якими необхідно проводити диференційну діагностику. Саме цей факт робить неможливим встановлення діагнозу феохромоцитом лише на підставі скарг, анамнезу та фізикального обстеження хворого. Для цього потрібні чіткі лабораторні та топічні дані. Практично всі феохромоцитом розташовано у надниркових залозах, і лише

в поодиноких випадках вони виявляються ретроперитонеально (походять з екстраадренальної хромафінної тканини: симпатичних і парааортальних гангліїв, органа Цуккеркандля тощо) [348].

Приблизно у 15–20 % випадків феохромоцитомата виявляється у складі спадкових синдромів – множинних ендокринних неоплазій типу 2a (МЕН 2a) і типу 2b (МЕН 2b). Крім цього, феохромоцитомата також спостерігається за нейрофіброматозу Реклінгаузена (варіант NF-1) і за хвороби Гіппеля-Ліндау [349], яка поєднує множинні кісти та пухлини острівцевої тканини підшлункової залози, ангіоми сітківки, гемангіобластоми центральної нервової системи, кісти нирок, рак нирок (гіпернефрому). Велику групу спадкових ізольованих варіантів феохромоцитом і парагангліом пов'язано з мутаціями гена сукцинатдегідрогенази (SDHB і SDHD типи). Ці захворювання успадковуються аутосомно-домінантно. У літературі описано спостереження одночасного розвитку пухлин коркового та мозкового шарів НЗ. Одночасна гіперфункція коркового та мозкового шарів НЗ трапляється зрідка [350].

Нами на підставі власних спостережень і публікацій сучасної світової літератури проаналізовано особливості діагностики та лікування феохромоцитомати із характерною клінічною картиною.

Проведено клінічну оцінку діагностики та лікування феохромоцитомати у сучасних умовах медицини в Україні на прикладі досвіду провідної спеціалізованої установи ендокринної хірургії з аналізом результатів лікування 154 пацієнтів із феохромоцитомою в УНПЦЕХТЕОіТ протягом 2001–2011 рр. із застосуванням мініінвазивних і відкритих хірургічних втручань.

У хірургічній клініці УНПЦЕХТЕОіТ за 2001–2011 рр. виконано 154 адреналектомії з приводу феохромоцитомати, з них за лапароскопічною методикою – 146 (95 %).

На передопераційному етапі всім хворим виконували УЗДу, КТ з обов'язковим вимірюванням щільності новоутворення або МРТ з T1 і T2

зваженими зрізами, екскреторну урографію. Для підтвердження гормональної активності досліджували вміст кортизолу (базальний і після нічної дексаметазонової проби), дегідроепіандростерону сульфату, альдостерону та реніну активного у крові, вміст метанефринів, катехоламінів, вінілілмигдальної кислоти (маркера нейробластоми) та кортизолу у добовій сечі.

Непрямими ознаками злоякісності вважали великі розміри (понад 5–6 см), нерівний контур пухлини, неправильну форму, неоднорідну та підвищену щільність за даними КТ ($> 40\text{--}50$ HU), повільне вимивання контрасту.

Протягом 14–20 діб на передопераційному етапі всім хворим призначали доксазозин у дозі від 1 мг/добу до 8 мг/добу, на 1–2 приймання з початковою дозою 1–2 мг/добу. Обов'язково здійснювали моніторинг АТ у хворого. Після стабілізації АТ пацієнтам під ендотрахеальним наркозом виконували адреналектомію.

Спадкові форми феохромоцитоми є поширеним варіантом хвороби, який охоплює щонайменше 2 % випадків. Для спадкових форм феохромоцитоми характерним є двобічне ураження у молодому віці, іноді у поєднанні з відомими синдромними ураженнями інших органів.

Оптимальним варіантом хірургічного лікування є лапароскопічна адреналектомія, яка дає можливість з мінімальною травмою видаляти навіть двобічні та великі за розміром пухлини.

Протипоказаннями до лапароскопічної адреналектомії є спайкові та рубцеві зміни у зоні втручання, ознаки інвазії у сусідні анатомічні структури, наявність метастазів і дуже великі розміри пухлини (понад 12–14 см), коли має місце значне зміщення та деформація суміжних органів, порушується топографія та зменшується оперативний простір для маніпуляцій інструментами.

Пацієнти з феохромоцитомою та їх близькі родичі потребують диспансерного спостереження та свідомого активного скринінгу можливих

генетичних синдромів, які уражають як надниркові, так і інші ендокринні залози.

Наявність феохромоцитом у вагітної жінки ставить багато питань та завдань перед акушерами, ендокринологами, хірургами, неонатологами, анестезіологами, кардіологами. АГ є одним з частих ускладнень вагітності, що потребує уважної диференціації її причин. Не розпізнана феохромоцитома становить велику небезпеку не тільки матері, а й плоду, призводячи часто до летальних наслідків та перинатальної смертності. В 50–70-ті роки минулого століття вважалось слушним навіть рішення щодо переривання вагітності в першому триместрі, враховуючи негативний вплив гіперкатехолемії на організм матері і плода [351]. Більшість симптомів виникають протягом другого або на початку третього триместру вагітності і, як правило, представлені поєднанням АГ, тахікардії, пітливості, дискомфорту в черевній або грудній порожнині. Тому клінічна діагностика не є надійним методом ранньої діагностики хвороби. Для попередження ускладнень необхідно виявляти феохромоцитому, яка загалом є великою (понад 3–4 см) пухлиною НЗ якомога раніше (першому чи другому триместрі) [352].

На ранніх стадіях вагітності обов'язковим є проведення диференційної діагностики надниркової АГ з прееклампсією [353]. Більш детальне обстеження, диференціація причин гіпертензії вагітних, поява ефективних блокаторів альфа-адренорецепторів, вдосконалення хірургічної техніки дозволили зменшити смертність як для матері, так і плоду від 12–18 % і 40–50 % в 1970-х роках до 0–2 % і 11 % відповідно в теперешній час [354]. Водночас, у разі пологів з невстановленим діагнозом феохромоцитоми попри всю медичну підтримку, смертність може сягати 25 % для матері і 54 % для плода [355]. Єдиними методами візуалізації феохромоцитом під час вагітності є УЗД та МРТ, які не несуть ризику для плода, на відміну від ізотопних та рентгенологічних методів.

Слід відзначити, що майже 30% феохромоцитом під час вагітності можуть бути компонентами спадкових синдромів (MEN2A, VHL, NF1,

синдром SDH), які демонструють більш високий рівень екстраадреналової локалізації хвороби [356]. Нещодавно було повідомлено про новий синдром, пов'язаний з парагангліомою та соматостатиномою в результаті мутації гена HIF2 α (Pacak-Jochmanova синдром) [357]. Взагалі лікування феохромоцитоми під час вагітності починається з контролю АТ і серцевого ритму за допомогою α -адреноблокаторів. Селективні β -блокатори використовуються тільки епізодично, щоб уникнути ризиків, пов'язаних із затримкою внутрішньоутробного розвитку [358].

Хірургічне лікування повинно виконуватися в спеціалізованих центрах, де можливий міждисциплінарний підхід за участю акушерів-гінекологів, ендокринологів, кардіологів, анестезіологів, неонатологів і хірургів. Доцільним методом хірургічного лікування є однобічна лапароскопічна адреналектомія у пацієнток, термін вагітності у яких не перевищив 24 тижні [359].

Нами проведено аналіз клінічних варіантів перебігу феохромоцитом у вагітних жінок, з'ясування особливостей симптоматики, діагностики та хірургічного лікування на досвіді клініки та за літературними даними, обґрунтування пропозицій щодо певного діагностично-лікувального алгоритму.

Артеріальну гіпертензію у вагітних, вже на ранніх термінах необхідно розглядати як потенційно можливу приховану феохромоцитому з подальшим обстеженням і складання плану ведення. При двобічних феохромоцитомах в поєднанні з вагітністю, операцією вибору є однобічна лапароскопічна адреналектомія з боку більшої пухлини після проведення передопераційної підготовки альфа-адреноблокаторами; пухлину з іншого боку можна видалити після пологів, уникнувши надниркової недостатності.

Рекомендовано генетичне обстеження пацієнток та їх дітей на предмет виявлення спадкового характеру захворювання, враховуючи високу імовірність синдромних варіантів феохромоцитом у вагітних.

НЗ внаслідок особливостей структури (ніжна залозиста паренхіма, рихла строма, ясне кровопостачання з єдиною центральною веною та декількома живлячими артеріями), розташування (впритул до м'язів задньої черевної стінки), функції (циркадний ритм секреції, здатність до періодичного різкого збільшення секреторної активності) демонструють вразливість до спонтанного або травматичного розриву з утворенням інтраорганних або перифокальних гематом. Інтерес до питання гематом НЗ постає у зв'язку з випадковим рентгенологічним виявленням пухлинного утворення в зоні НЗ та необхідністю його диференціації зі справжніми пухлинами, з важливістю уникнення непотрібних хірургічних втручань, з попередженням загрозливих ускладнень у вигляді продовження кровотечі або надниркової недостатності (за двобічного крововиливу у НЗ). Проблема є доволі специфічною та розглядається в літературі нечасто – так, за 25 років в клініці Мейо було зафіксовано 140 випадків діагностованої або прооперованої гематоми НЗ [360].

Крововиливи в НЗ з формуванням гематоми відносяться до рідкісних пухлиноподібних уражень і трапляються до 4% серед ІН [361]. Причинами нетравматичних крововиливів в НЗ є вживання антикоагулянтів, особливо у випадку тромбоцитопенії, інфекційні процеси, ускладнені сепсисом, синдром антифосфоліпідних антитіл, критичні захворювання, вторинні зміни в пухлинній тканині НЗ, а також наслідки хірургічних втручань та ангіографії НЗ [362]. Гематоми НЗ деякими авторами розглядаються як псевдокісти (геморагічні кісти). Вони можуть бути виявлені в нормальній і пухлинній тканині НЗ [363].

Нижче наводяться власні спостереження за оперованими та не оперованими пацієнтами із гематомами НЗ з метою уточнення діагностично-лікувальної тактики.

В хірургічній клініці Центру виконано 967 оперативних втручань на НЗ. Операції з приводу гематом, що утворилися в НЗ, склали 13 (1,34 %) випадків, які склали першу групу. Вік пацієнтів становив у середньому

(53,85±4,02) років. Чоловіків було 7 (53,85 %), жінок – 6 (46,15 %). Правобічні враження склали 8 випадків, лівобічні – 5 випадків.

У більшості (9) випадків новоутворення були діагностовані випадково, при обстеженні СКТ, що проводилися з метою діагностики чи контролю супутніх патологій. У двох пацієнтів зі скаргами на біль у попереку обстеження було призначено за клінічними симптомами. Розмір новоутворень в більшості випадків перевищував 30 мм та складав від 8 мм до 91 мм (середній розмір новоутворень НЗ 51,27±8,576 мм). Нативна щільність пухлини перевищувала +20 HU (24,12±8,16 HU; від 15 до 48 HU), лише в одному випадку становила +12 HU. У всіх випадках при внутрішньовенному введенні контрастної речовини накопичення останньої в ділянці зміненої НЗ та патологічних утворень в інших органах не спостерігалось. У шести випадках помірне (до 10–15 HU) накопичення спостерігалось по периферії утворення або в капсулі останнього.

При ретельному зборі анамнезу, більшість пацієнтів першої групи – 9 (69,23 %) згадували, що у них були травматичні пошкодження поперекової ділянки (падіння з висоти, падіння на воду, удар, гідромасаж, автокатастрофа) 3–64 місяці тому. В одному (7,69 %) випадку пацієнт 5 місяців тому переніс правобічну лапароскопічну адреналектомію (без дренування черевної порожнини) з приводу феохромоцитомі. Троє (23,08 %) хворих не змогли пригадати можливість травматичного генезу гематоми НЗ, але всі вони приймали антикоагулянти з приводу патології серця чи тромбофлебиту.

Всім пацієнтам обов'язково проводились лабораторні обстеження, з метою виключення гормональної активності. Стандартно виконувався нічний дексаметазоновий тест на кортизол крові. Враховуючи високу щільність новоутворення, інколи нерівномірну, та не завжди рівний край пухлини пацієнтам призначалися аналіз добової сечі на загальні або фракційовані метанефрини або катехоламіни, а також визначався рівень дегідроепіандростерону-сульфату (ДГЕА-сульфат) у крові. У всіх пацієнтів з

гематомами НЗ результати лабораторних досліджень були в межах референтних значень. Скарг та клінічних змін у таких пацієнтів не спостерігалось за винятком двох пацієнтів із локальним болем у поперековій ділянці та трьох хворих, у яких в перші кілька діб відзначалась незначна гіпотонія (АТ нижче 110/70 мм.рт.ст.).

Більшість авторів схиляється до думки, що диференційні ознаки гематом та пухлин НЗ можуть бути вкрай непевними та суперечливими, що може призвести до непотрібних та небезпечних операцій. Сама по собі гематома НЗ рідко може призвести до геморагічного шоку через локалізацію в межах футляра фасції Жирота, водночас супутні травми інших органів можуть бути знайдені та становити загрозу в умовах політравми.

Для злоякісних (первинних та метастатичних) пухлин НЗ характерним є інтенсивне накопичення (більше 30–40 HU) з повільним вимиванням (менше 40 % за 15 хвилин). В жодному з випадків гематоми НЗ ми не спостерігали подібних контрастних характеристик на комп'ютерних томограмах. Для первинних злоякісних пухлин притаманним є швидке зростання утворень, а для метастатичних пухлин характерним є онкологічний анамнез, відсутність гормональної активності, ідентичність ПЕТ картини первинній пухлині. В жодному випадку тривалого спостереження гематоми НЗ без операції ми не зіткнулися з необхідністю хірургічного втручання через збільшення розмірів утворення та появу ознак пухлинного росту.

Гематоми НЗ є нечастим варіантом пухлиноподібних утворень цього органа, але їх диференціація з пухлинами, насамперед злоякісними, може становити серйозну діагностичну проблему.

Найважливішими критеріями, що відрізняють гематому від злоякісної пухлини НЗ є анамнез тупої травми, надто за умов вживання антикоагулянтів, відсутність накопичення контрастної речовини при КТ, помірна гіперденсна щільність утворення, динаміка зменшення розмірів протягом 3-6 місяців спостереження.

Відсутність даних за пошкодження інших внутрішніх органів, продовження кровотечі за результатами УЗД та СКТ, показників червоної крові та гемодинаміки надає можливість проводити динамічне спостереження без хірургічного втручання для підтвердження наявної гематоми НЗ за умов зменшення розмірів та ущільнення капсули утворення.

Показаннями до операційного втручання мають бути великі розміри (>4 см) помірно гіперденсного утворення НЗ (>20 HU) з нерівними краями та здатністю до контрастного посилення щільності, що може бути притаманним злоякісній пухлині.

На момент виявлення пухлини НЗ невідомо: доброякісна вона чи злоякісна; первинна або метастатична; неактивна або продукує певну кількість активних гормонів; походить з коркової або мозкової речовини наднирників [364]. Таким чином, особливості походження ІН ставлять перед клініцистами питання, з яких основними є наступні: чи є виявлена пухлина гіперфункціонуючою, що змінює гормональний фон організму; чи походить пухлина з кіркової або мозкової речовини НЗ; чи є пухлина доброякісною або злоякісною, первинною або вторинною (метастатичною); чи зміниться «поведінка» пухлини з часом (її розміри, гормональна активність тощо) [365].

НЗ – четвертий орган за частотою ураження метастазами. Метастатична карцинома виявляється у половини пацієнтів з ІН, в анамнезі у яких є рак іншої локалізації [366]. При для встановлення клінічного діагнозу пацієнтам з інциденталомою необхідне проведення детального комплексного обстеження, що включає топічну діагностику з визначенням розмірів, контурів, меж, внутрішньої структури і характеру пухлини, аналіз гормонального профілю, а також дослідження, спрямовані на виключення метастатичної природи утворення (дослідження легень, шлунка, товстої кишки, молочних залоз тощо) [367]. В наш час різні алгоритми обстеження добре відпрацьовані та з успіхом застосовуються в провідних клініках світу,

проте як і раніше відсутні загальноприйнятий протокол та єдина думка щодо показань до хірургічного лікування пухлин НЗ [368].

Причинами метастазування вважають специфіку кровопостачання органу, оскільки приплив крові в НЗ відбувається безпосередньо з аорти, ниркових і нижніх діафрагмальних артерій. Нерідко двобічні (41 % випадків) метастази виявляються у хворих на рак легень, молочної залози, нирок, шлунка, товстої кишки, підшлункової залози, у хворих семіномою і меланомою. Метастази можуть бути солітарними і множинними. При руйнуванні метастазами більше 90% адреналової тканини у хворих розвивається надниркова недостатність. На відміну від первинних пухлин НЗ метастази відносяться до неінкапсульованих утворень. Великі метастази можуть супроводжуватися некротичними змінами [369].

КТ-семіотика ІН оцінюється з точки зору виявлення щільності жирових і нежирових у неконтрастну фазу (жирові структури мають знижену щільність). Багаті на ліпіди тканини характерні для доброякісних аденом наднирників. Проте, біля третини доброякісних аденом можуть не мати низької «неконтрастної» щільності. При дослідженні КТ-щільності у різні фази виведення контрасту отримані дані, що аденоми кори наднирників швидко знижують показники щільності, в той час як інші утворення надниркових залоз демонструють тенденцію до затримки контрастної речовини. Зниження КТ-щільності через 10 хвилин після введення контрасту більш, ніж на 50% від різниці значень щільності в доконтрастну і контрастну фазу, свідчить про доброякісну аденому кори наднирників. Вимірювання цього показника має близьку до абсолютних значень чутливість при диференційному діагнозі аденом від феохромоцитом, АКТ і метастатичної карциноми [370, 371].

Метастази до НЗ карцином іншої локалізації є нерідким варіантом пухлинного ураження НЗ, що слід мати на увазі в діагностиці інциденталом.

Відбір пацієнтів для оперативного лікування повинен бути дуже ретельними та спиратися на результати найсучасніших методів обстеження (ультразвукове дослідження, спіральна комп'ютерна томографія, позитронно-емісійна томографія) та з обов'язковою консультацією лікаря-онколога, хіміотерапевта, радіолога.

Локальні метастази в НЗ без ознак локальної інвазії та інших осередків розповсюдження процесу доцільно піддавати хірургічному лікуванню (з очікуванням кращого прогнозу за первинного раку нирки). Пацієнти мають оперуватися в спеціалізованій клініці, в ідеальному варіанті – шляхом лапароскопічних методів, що несуть мінімальну травму пацієнтам.

Сучасна технологія ендоскопічної адреналектомії є добре опрацьованою, демонструє відмінні результати в стандартному виконанні як при лапароскопічних, так ретроперитонеальних варіантах. Водночас, варіабельність патологічних змін у НЗ разом із клініко-анатомічними особливостями окремих пацієнтів вимагають пристосування методики до конкретної ситуації, що переважно робиться хірургом довільно на операційному столі відповідно до його досвіду та уподобань. Чітких рекомендацій, що допомагали б хірургу орієнтуватися у виборі операційного доступу в лапароскопічній адреналектомії наразі не існує. Тому розробити концепцію адаптації стандартної методики лапароскопічної адреналектомії для індивідуалізації ендоскопічного доступу, враховуючи розміри, характер новоутворення, його анатомо-топографічні взаємовідносини з оточуючими органами і тканинами, конституціональні особливості пацієнта та його вік є вкрай актуальним завданням.

Нами накопичено найбільшій в країні та один з найбільших у світі досвід лапароскопічних алреналектомій, який дозволяє робити висновки щодо оптимізації методики.

Завданням нашого дослідження було розробити універсальний спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при правобічній та лівобічній лапароскопічній адреналектомії, в якому б шляхом вибору умов

розташування портів, досягалася можливість оптимальної візуалізації, просторової орієнтації та мобілізації надниркової залози і пухлини залежно від віку, ІМТ та розмірів пухлини, забезпечувалось зменшення травматизації оточуючих тканин і судин, скорочення часу оперативного втручання і перебування в стаціонарі.

У хірургічному відділенні УНПЦЕХТЕОіТ з 1995 по 2016 роки прооперовано 21 519 пацієнтів з приводу патології ендокринних залоз. З них 992 (4,6 %) операцій виконано на НЗ. 813 (82,0 %) операцій виконані ендоскопічно (розпочинаючи з 2003 року): 804 (98,9 %) – трансперитонеальним доступом та 9 (1,1 %) випадків – ретроперитонеально. Слід відзначити, що у восьми оперативних втручаннях, що склало майже 1 %, було виконано одномоментне лапароскопічне двобічне втручання на НЗ. Даний тип операцій не враховувався в обчисленнях. Відкритим способом (в основному – ретроперитонеальним люмботомним доступом) виконано 179 адреналектомій, що склало 18,0 % від операцій на НЗ. Більшість – 796 (97,9 %) – мініінвазивних однобічних адреналектомій в нашій клініці було виконано трансперитонеальним лапароскопічним доступом.

Технологія та методика даної операції була досить повно розроблена до моменту освоєння нами ендоскопічних доступів до НЗ, але координати точок для встановлення портів не були сталими за кількістю та місцем розташування.

Модифікація розташування точок портів залежно від розміру пухлини, товщини черевної стінки, вікових змін. Запропонована методика адаптації точок введення ендоскопічних портів, для виконання лапароскопічної адреналектомії, з урахуванням анатомо-конституційних і топографічних особливостей, дозволяє забезпечити оптимальну візуалізацію, спрощує мобілізацію надниркової залози та її новоутворення.

Дана методика розташуванням ендоскопічних портів покращує ергономічність рухів хірурга, що знижує час виконання хірургічного втручання і перебування в стаціонарі, зменшує витрати на лікування.

Загальновідомою та найбільш вживаною є методика операційного втручання при лівобічній адреналектомії з передньо-бокового трансперитонеального доступу, яка супроводжується перетином ободово-діафрагмальної зв'язки, мобілізацією селезінкового кута товстої кишки з його низведенням, після чого розсікається парієнтальна очеревина вздовж латерального краю селезінки, а остання поступово мобілізується шляхом поглиблення борозни між нею та ниркою. Селезінка, що зміщується в процесі мобілізації та під дією сили тяжіння досередини (хворий лежить на правому боці під кутом 90°), тягне за собою й хвіст підшлункової залози, поступово відкриваючи простір хірургу для маніпуляцій на наднирковій залозі, яка залишається фіксованою до діафрагми та нирки.

Такий прийом створює гарні умови для візуалізації лівої НЗ та надниркової центральної вени, не користуючись додатковими інструментами – ретракторами, що дає можливість обходитися лише трьома ендо-портами для камери-ендоскопа та двох лапароскопічних інструментів. За стандартним загальноприйнятим варіантом операції подальша методика видалення надниркової пухлини не передбачає виконання спленопексії. Водночас, як показали клінічні спостереження, навіть незначні переміщення такого досить важкого і об'ємного органа черевної порожнини, як селезінка, без природної фіксації її до задньо-бокової черевної стінки викликає в післяопераційному періоді відчуття дискомфорту та вільного стороннього тіла у животі, що спричиняє больовий синдром, психічну лабільність, страх пацієнта перед звичайними рухами, що в цілому уповільнює період одужання та повернення до праці.

Ми дослідили подібні прояви різного ступеня тяжкості у пацієнтів після лівобічної лапароскопічної адреналектомії та поставили за мету попередити їх шляхом спленопексії.

В хірургічній клініці УНПЦЕХТЕОіТ виконана 391 лівобічна трансперитонеальна відео-ендоскопічна адреналектомія. Близько половини пацієнтів в післяопераційному періоді скаржилися на відчуття дискомфорту під час зміни положення тіла, пов'язаних з відчуттям переміщення внутрішніх органів. Більш притаманними подібні скарги були худорлявим пацієнтам та хворим з відносно великою селезінкою. Усвідомлюючи суб'єктивність оцінки подібних скарг, ми запропонували бальну шкалу оцінки їх виразності: періодичний незначний дискомфорт в середині живота при поворотах у ліжку – 1 бал, відчуття «стороннього тіла в животі» при ходьбі протягом першого тижня – 2 бали, «стороннє тіло», біль, дискомфорт та депресія, що заважають повернутись до звичайної роботи більше 10–14 діб – 3 бали. Проспективно було анкетовано 38 пацієнтів після неускладненої лівобічної лапароскопічної адреналектомії віком від 17 до 76 років з ІМТ від 18 до 35 кг/м², через 1–3 – 7–10 діб після операції. Таке ж саме анкетування проведене серед 52 пацієнтів, яким виконано хірургічну фіксацію селезінки за запропонованим методом. Ми виключили із груп порівняння огрядних пацієнтів із ІМТ понад 35 кг/м².

Як відомо, широке впровадження в клінічну практику в останні десятиліття високотехнологічних методів діагностики – ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії та їх вдосконалення значно підвищили ефективність виявлення захворювань, які раніше діагностували на пізніх стадіях або випадково виявляли на аутопсії. Діагностична стратегія при ІН визначається двома основними завданнями: довести або виключити можливу гормональну активність пухлини та визначити її злоякісний потенціал та прийняттям рішення про необхідність проведення оперативного втручання.

Незважаючи на постійне збільшення виявлення новоутворень НЗ лікувальна тактика у таких пацієнтів остаточно не визначена. Однією із складових успіху будь-якого оперативного втручання є вибір оптимального хірургічного доступу. З метою забезпечення найбільшої безпеки і

ефективності хірургічного лікування в різні роки було запропоновано значна кількість операційних доступів до НЗ. Основною проблемою при захворюваннях наднирників, особливо при невеликих і гормонально-неактивних пухлинах, є невідповідність травматичності доступу і власно хірургічній маніпуляції на наднирниках, що обумовлює пошук нових оперативних підходів [372].

Як відомо, хірургічний доступ повинен мати мінімальну травматичність, створювати максимальний оперативний простір, а кут операційного впливу має наближуватися до прямого, що визначає найкращі умови для проведення операції, а також для профілактики післяопераційних ускладнень.

Сучасна класифікація хірургічних доступів до наднирників враховує їх відношення до черевної і грудної порожнини. Згідно цієї класифікації, доступи підрозділяються на трансабдомінальні (трансперитонеальні, черезочеревинні, лапаротомні), трансторакальні (торакофренотомія), ретроперитонеальні (заочеревинні, поперекові, люмбальні) і комбіновані. З розвитком ендоскопічної хірургії з'явилося ділення доступів на традиційний (відкритий) і ендоскопічний [374, 375].

В наш час увагу хірургів всього світу привертають щадні, мінімально інвазивні оперативні підходи, що забезпечують достатню радикальність і малу травматичність втручання.

Вперше ендоскопічну адреналектомію виконали і описали у 1992 р. М. Gagner та співавтори (боковий доступ) та Е. Higashihara та співавтори (передній доступ). В наш час більшість авторів вважає, що ендоскопічна методика виконання адреналектомії є «золотим стандартом» хірургічних втручань на НЗ, оскільки більшість пухлин цієї локалізації має невеликі розміри і досить добре диференціюється від навколишніх тканин.

Всі ендохірургічні доступи для виконання адреналектомії поділяють на два види: трансабдомінальні (інтраперитонеальні або лапароскопічні адреналектомії) та екстраабдомінальні (поперекові ендоскопічні

адреналектомії) [376–379]. Незалежно від виду доступу дотримуються принципів, властивих класичній хірургії надниркових залоз: позакапсульна дисекція залози зі збереженням її цілісності для запобігання імплантації клітин пухлини у заочеревинному просторі; прецизійна техніка виконання усіх маніпуляцій для запобігання ушкодженню життєво важливих органів.

В наш час запропоновано кілька модифікацій черезочеревинного доступу до наднирників. Дослідники виконали 23 таких втручань при новоутвореннях діаметром 0,5–4,0 см. Конверсія знадобилася у 3 випадках кровотечу. Середня тривалість операції склала 84 хв (від 45 до 125) [380]. Інші автори [381, 382] запропонували передній підбодовий доступ для лівобічної ендовідеохірургічної адреналектомії. Всього було зроблено 12 операцій даним способом. Середня тривалість втручання склала 160 хв (від 45 до 345). Жодного ускладнення, що вимагало переходу до лапаротомії, не було.

Таким чином, сучасні підходи в хірургічному лікуванні захворювань наднирників, ґрунтовані на широкому впровадженні вискоєфективних і малоінвазивних технологій, сприяє перегляду ряду традиційних рішень діагностичної та лікувальної тактики. Незважаючи на широке обговорення переваг того або іншого доступу до наднирників, єдиної думки відносно вибору доступу в наш час немає. Вибір операційного доступу має бути строго індивідуальним і враховувати розміри, характер новоутворення, його анатомо-топографічні взаємовідносини з оточуючими органами і тканинами, конституціональні особливості пацієнта.

В результаті проведених досліджень пропонується алгоритм пошуку та корекції гіперфункції НЗ (рис. 8.1).

НОВОУТВОРЕННЯ НАДНИРКОВОЇ ЗАЛОЗИ

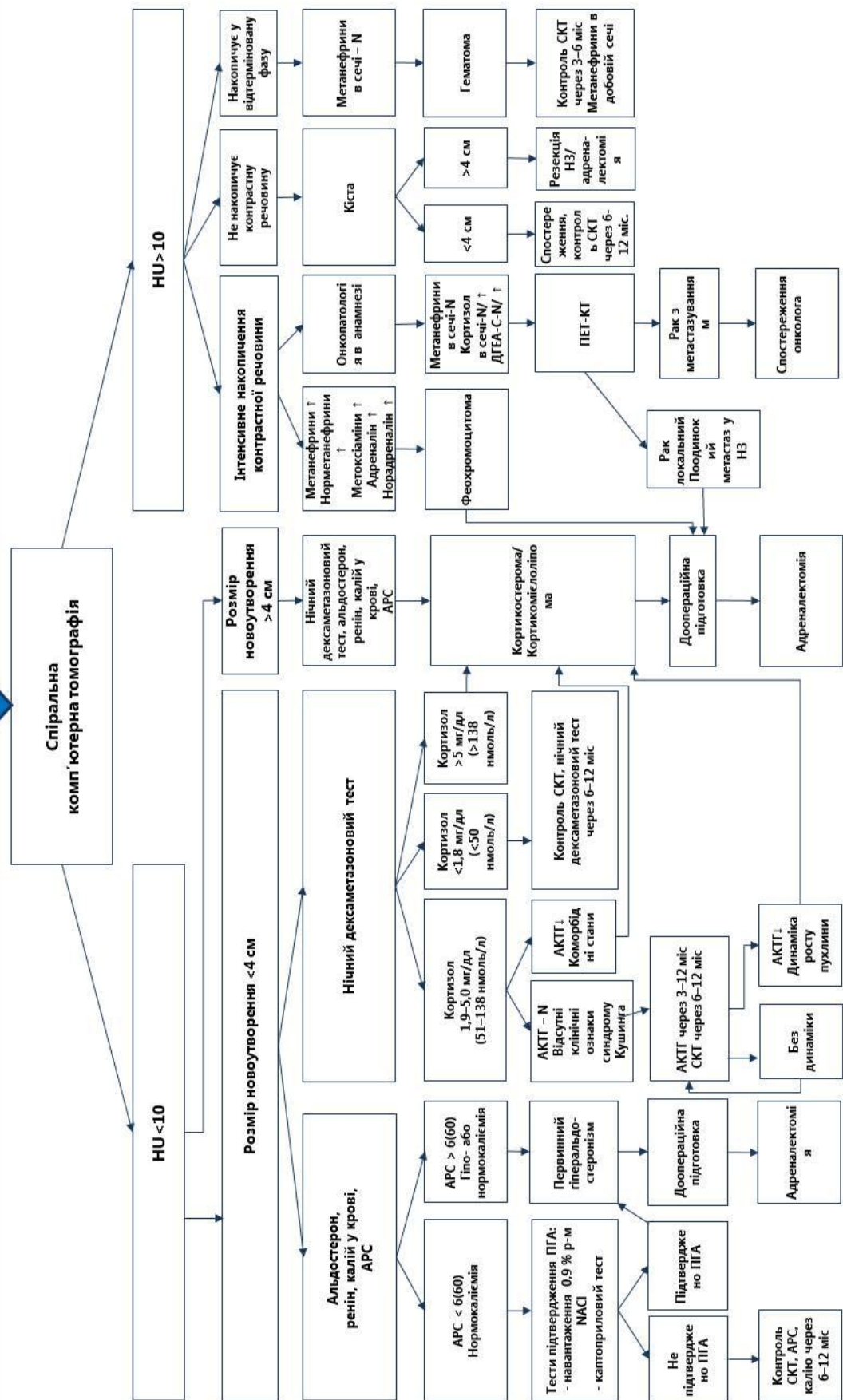


Рис. 8.1. Діагностично-лікувальний алгоритм корекції порушень функції надниркових залоз.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення, новий підхід і практичне вирішення актуальної проблеми поліпшення результатів хірургічного лікування пацієнтів із захворюваннями надниркових залоз шляхом розробки, вдосконалення і впровадження методик малоінвазивної відео-ендоскопічної адреналектомії та резекції надниркових залоз.

1. Визначені безперечні переваги ендоскопічного методу лікування пацієнтів із захворюваннями надниркових залоз за всіма критеріями, які вивчали: зменшення об'єму крововтрати більш ніж у 5 разів (у середньому – з 290 до 55 мл), частоти ранніх (з 12,0 до 1,3 %) і пізніх (з 23,0 до 0,5 %) післяопераційних ускладнень, періопераційної смертності (з 3,0 до 0,2 %). Протипоказаннями до лапароскопічної адреналектомії є злукові та рубцеві зміни у зоні втручання, ознаки інвазії в сусідні анатомічні структури, наявність метастазів та великі розміри пухлини (понад 12–14 см) зі значним зміщенням і деформацією суміжних органів, порушенням топографії та зменшенням оперативного простору для маніпуляцій інструментами.

2. З метою оптимальної візуалізації та просторової орієнтації у хворих з захворюваннями надниркових залоз доцільно застосовувати лапароскопічні доступи в залежності від віку, індексу маси тіла та розмірів пухлини, що зменшують травматизацію оточуючих тканин і судин, скорочує час оперативного втручання з $136,3 \pm 3,3$ до $63,83 \pm 3,4$ хвилин, перебування пацієнтів в стаціонарі з $16,64 \pm 0,94$ до $8,67 \pm 0,32$ ліжка/днів.

3. Застосування способу лієнопексії при виконанні лівобічної адреналектомії, який запобігає вільному переміщенню селезінки та розвитку надмірного злукового процесу. Етап лієнопексії при виконанні лівобічної лапароскопічної адреналектомії не потребує складних маніпуляцій, суттєво не продовжує тривалість операції та дає змогу знизити частоту післяопераційних ускладнень, відчуття дискомфорту та «блюкання» внутрішніх органів, що поліпшує психологічний стан пацієнтів та скорочує термін реабілітації в післяопераційний період.

4. Методом вибору хірургічного втручання для видалення феохромоцитом є лапароскопічна адреналектомія з етапним періопераційним гемодинамічним менеджментом, який передбачає індивідуальну пероральну підготовку α -адреноблокаторами з подальшим парентеральним їх введенням за 4–6 год до операції. При двобічних феохромоцитомах у поєднанні з вагітністю операцією вибору є однобічна лапароскопічна адреналектомія з боку більшої пухлини після проведення доопераційної підготовки α -адреноблокаторами. Для уникнення надниркової недостатності пухлину з іншого боку доцільно видаляти в післяпологовий період.

5. Розроблено діагностично-лікувальну тактику в хворих на первинний гіперальдостеронізм залежно від виду ураження надниркової залози (одно- і двобічне). При однобічному ураженні надниркових залоз стандартом лікування є лапароскопічна адреналектомія, при двобічному ураженні показанням до оперативного лікування є латералізація процесу з призначенням консервативної терапії (спіронолактон).

6. Пацієнти із синдромом Кушинга викликаним унілатеральним ураженням надниркової залози, потребують призначення замісної терапії в ранньому післяопераційному періоді для профілактики надниркової недостатності після підтвердження клініко-лабораторними даними.

7. Провідною клінічною ознакою у хворих із двобічним гіперпластичним ураженням надниркових залоз є стійка симптоматична артеріальна гіпертензія. До основних діагностичних методів належать спіральна комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія з контрастуванням і визначення рівня адренокортикотропного гормону та кортизолу. Як метод лікування першої черги рекомендовано лапароскопічну адреналектомію з боку більш виразних гіперпластичних змін за даними візуалізаційних обстежень.

8. При діагностиці інциденталом слід урахувати можливість метастазування до надниркових залоз карцином іншої локалізації. При

локальних метастазах в наднирковій залозі без ознак інвазії та поширення процесу слід віддавати перевагу лапароскопічній адреналектомії.

9. Застосування розробленої лапароскопічної резекції надниркової залози із використанням інструментальних методів гемостазу дає змогу уникнути зайвого видалення функціонуючої паренхіми надниркової залози, дозволяє зменшити ризик виникнення надниркової недостатності та інтраопераційної кровотечі.

10. Визначено основні діагностичні критерії, особливості лікувальної тактики та показання до оперативних втручань у пацієнтів з гематомами надниркових залоз. До найважливіших критеріїв, котрі дають змогу відрізнити гематому від злоякісної пухлини надниркової залози, належать анамнез тупої травми, вживання антикоагулянтів, відсутність накопичення контрастної речовини при комп'ютерній томографії, помірна гіперденсна щільність утворення, динаміка зменшення розмірів протягом 3–6 міс спостереження. Показаннями до операційного втручання є великі розміри (>4 см) помірно гіперденсного утворення надниркової залози (>20 HU) з нерівними краями та здатністю до контрастного посилення щільності, що притаманно злоякісній пухлині.

11. Запропонований діагностично-лікувальний алгоритм лікування пацієнтів із захворюваннями надниркових залоз. Диференційний підхід до вибору методів обстеження, лікувальної тактики, методу оперативного втручання, призводить до зниження частоти післяопераційних ускладнень до 0,5 %, післяопераційної летальності – до 0,2 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнти з феохромоцитомою та їх близькі родичі потребують диспансерного спостереження та свідомого активного скринінгу можливих генетичних синдромів, які уражають як надниркові, так і інші ендокринні залози.

2. Хворі з гормональнонеактивними аденомами надниркових залоз мають не рідше ніж 1 раз на рік проходити контрольне обстеження у зв'язку з високою ймовірністю вияву гіперсекреції кортизолу навіть за невеликого збільшення розмірів пухлини.

3. Найбільш надійним і простим скринінговим тестом на приховану гіперкортизолемію є нічна дексаметазонова проба.

4. Субклінічний синдром Кушинга є досить частим і недооціненим клініцистами ендокринним порушенням, що потребує цілеспрямованого пошуку насамперед у групах ризику. До груп підвищеної ймовірності виявлення гіперкортизолемії входять хворі з випадково виявленими утвореннями в надниркових залозах і гіпофізі, хворі з остеопорозом, цукровим діабетом, діти із затримкою росту та надмірною масою тіла. Рішення про скринінг на гіперкортицизм слід ухвалювати на підставі клінічної картини захворювання.

5. Артеріальну гіпертензію вже на ранніх термінах вагітності необхідно розглядати як потенційно можливу приховану феохромоцитому з подальшим обстеженням і складанням плану ведення.

6. Рекомендовано генетичне обстеження пацієнток та їх дітей на предмет виявлення спадкового характеру захворювання, враховуючи високу ймовірність синдромних варіантів феохромоцитом у вагітних.

7. Найважливішими критеріями, котрі відрізняють гематому від злоякісної пухлини надниркової залози, є анамнез тупої травми, особливо за умов вживання антикоагулянтів, відсутність накопичення контрастної

речовини при комп'ютерній томографії, помірна гіперденсна щільність утворення, динаміка зменшення розмірів протягом 3–6 міс спостереження.

8. Відсутність даних щодо пошкодження інших внутрішніх органів, продовження кровотечі за результатами ультразвукової діагностики та спіральної комп'ютерної томографії, показниками крові та гемодинаміки дає змогу проводити динамічне спостереження без хірургічного втручання для підтвердження наявності гематоми надниркової залози за умов зменшення розмірів та ущільнення капсули утворення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lee JM, Kim MK, Ko SH, Koh JM, Kim BY, Kim SW, et al. Korean Endocrine Society, Committee for Clinical Practice Guidelines. Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2017;32(2):200-218. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.200.
2. Jason DS, Oltmann SC. Evaluation of an Adrenal Incidentaloma. *Surg Clin North Am*. 2019;99(4):721-729. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.009.
3. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A. et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175:1–34.
4. Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):213-227. doi: 10.1007/s12022-017-9484-5.
5. Langer P, Waldmann J, Rothmund M. Adrenal incidentalomas. *Chirurg*. 2007;78(8):721–728.
6. Wagner J, Aron DC. Incidentalomas: a «disease» of modern imaging technology. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012;26(1):3–8.
7. Калинин АП, Куликов ЛК, Привалов ЮА. Современные аспекты проблемы инциденталом надпочечников. *Анналы хирургии*. 2006;(4):5–9.
8. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012;26(1):69–82.
9. Das JP, McDermott J, Torreggiani WC. Adrenal incidentalomas: a disease of modern technology. *Ir. Med. J*. 2011;104(8):229–230.
10. Cappabianca S, Iaselli F, Reginelli A, D’Andrea A, Urraro F, Grassi R, Rotondo A. Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of complex adnexal masses. *Tumori*. 2013;99(2):210-217.

11. Farrugia FA, Martikos G, Surgeon C, Tzanetis P, Misiakos E., Zavras N, Charalampopoulos A. Radiology of the adrenal incidentalomas. Review of the literature. *Endocr Regul.* 2017;51(1):35-51. doi: 10.1515/enr-2017-0005.
12. Kovalskaya I, Kui B, Gódi S, Bajor J, Torok I. Eearly achievable severity (EASY) index for simple and accurate expedite risk stratification in acute pancreatitis. *United European Gastroenterology Journal.* 2017;5(1):651-652.
13. Usenko AU, Nichitaylo ME, Skums AV, Shkarban VP, Skums AA. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas. A single institution's experience. *HPB.* 2016;18(1):374-375.
14. Androulakis II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *Eur. J. Clin. Invest.* 2011;41(5):552–560.
15. Садриев ОН, .Гаибов АД, .Гульмурадов ТГ, Анварова ШС. Возможности лучевых методов исследования в диагностике опухолей надпочечников. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2016;(2):107-116.
16. Musella M, Conzo G, Milone M, Corcione F, Belli G, De Palma M, et al. Preoperative work up in the assessment of adrenal incidentalomas: outcome from 282 consecutive laparoscopic adrenalectomies. *BMC Surg.* 2013;27:57. doi: 10.1186/1471-2482-13-57
17. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, Manolis J, Caratzas J, Phenekos C, Tzavara I. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):674-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03492.x.
18. Kannan S, Remer EM, Hamrahian AH. Evaluation of patients with adrenal incidentalomas. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20:161–9.

19. Kaltsas G, Chrisoulidou A, Piaditis G, Kassi E, Chrousos G. Current status and controversies in adrenal incidentalomas. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(12):602-9. doi: 10.1016/j.tem.2012.09.001.
20. Ипполитов ЛИ, Ветшев СП, Полунин ГВ. Инциденталомы и гормонально неактивные опухоли надпочечников. *Фарматека.* 2011;16:88–91.
21. Saeger W. Histopathological classification of adrenal tumours. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000;30(3):58–62.
22. Guerrero LA. Diagnostic and therapeutic approach to incidental adrenal mass. *Urology.* 1985;26(5):435–40.
23. Blanco R, Rodríguez Villar D, Fernández-Pello S, Baldissera JV, Diaz B, Venta V, Menendez CL. Massive bilateral adrenal metastatic melanoma of occult origin: a case report. *Anal Quant Cytopathol Histopathol.* 2014;36(1):51–4.
24. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A. et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:G1-G34.
25. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J. et al. Managing incidental findings on abdominal CT: White Paper for the Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol.* 2010;7(10):754–773. 10.1016/j.jacr.2010.06.013
26. Sahdev A, Reznick R. Adrenal imaging in Grainger and Allison's *Diagnostic Radiology*. 6th edition. 2015:1008–1033.
27. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of incidental adenomas. *J Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2004–215. 10.1210/jc.2011-0085

28. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:273–285.
29. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically unapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr. Rev.* 2004;25(2):309–340.
30. Young WF. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N. Engl. J. Med.* 2007;356(6):601–610.
31. Willenberg HS, Zschucke D, Bornstein SR. Adrenal gland tumors. *Internist.* 2007;48(9):971–986.
32. Nishikawa T. Diagnosis and treatment of adrenal gland tumors. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2005;94(9):1944–1948.
33. Комиссаренко ИВ, Рыбаков СИ, Кваченюк АН. Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей коркового вещества надпочечников. *Клінічна хірургія.* 2005;(7):42–45.
34. Low G, Dhaliwayo H, Lomas DJ. Adrenal neoplasms. *Clin. Radiol.* 2012;67(10):988–1000.
35. Павловський МП, Бойко НІ, Попик МП, Гавриш ЯІ. Хірургічне лікування захворювань надниркових залоз. *Клінічна хірургія.* 2004;4/5:56.
36. Ahn SH, Kim JH, Baek SH, Kim H, Cho YY, Suh S. et al. Characteristics of adrenal incidentalomas in a large, prospective computed tomography-based multicenter study: The COAR Study in Korea. *Yonsei Med J.* 2018;59(4):501-510. doi: <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.4.501>.
37. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, Pentheroudakis G. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(7):vii131-138. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds231>.

38. Liang YY, Dai YP, Cao MX, Zheng KL. Diagnosis and therapy of metastatic tumors in the adrenal gland – a report of 21 cases. *Ai Zheng*. 2006;25(10):1275–1278.
39. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol*. 2002;146(1):61–66.
40. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur. J. Endocrinol*. 2009;161(4):513–527.
41. Gopan T, Remer E, Hamrahian AH. Evaluating and managing adrenal incidentalomas. *Cleve Clin. J. Med*. 2006;73(6):561–568.
42. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapius Y. et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J. Surg*. 2001;25(7):891–897.
43. Roman S. Adrenocortical carcinoma. *Curr. Opin. Oncol*. 2006;18(1):36–42.
44. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, Sturgeon C. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer*. 2008;113(11):3130–3136.
45. Сергийко СВ. Оптимизация тактики и совершенствование способов малоинвазивной хирургии надпочечников. *Омск. науч. вестник*. 2004;1:107–113.
46. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer*. 2014;38(1):7–41. doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2014.01.001.

47. Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H, Tang L, Fong JCY, Brennan M, Ghossein RA. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. *Surgery*. 2008;143(6):759-768. doi: 10.1016/j.surg.2008.02.007.
48. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, Habra MA, Rich T. et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):717-725. doi: 10.1210/jc.2010-1946.
49. Leung K, Stamm M, Raja A, Low G. Pheochromocytoma: the range of appearances on ultrasound, CT, MRI, and functional imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):370-378. doi: 10.2214/AJR.12.9126.
50. Cascon A, Inglada-Perez L, Comino-Mendez I, de Cubas AA, Leton R, Mora J. et al. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish pediatric patients. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(3):L1-6. doi: 10.1530/ERC-12-0339.
51. Aufforth RD, Ramakant P, Sadowski SM, Mehta A, Trabska-McGowan K, Nilubol N. et al. Pheochromocytoma screening initiation and frequency in von Hippel-Lindau syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4498-4504. doi: 10.1210/jc.2015-3045.
52. Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, Ying AK, Perrier ND, Ayala-Ramirez M. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2023-2037. doi: 10.1210/jc.2009-2830.
53. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG. et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J. Clin. Oncol*. 2004;22(5):838–845.

54. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(6):2027–2037.
55. Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, Ribeiro RC. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. *Pediatr. Blood Cancer.* 2005;45(3):265–273.
56. Al S, Murphy I, Coit DG, Conion KC. Metastasis to the adrenal gland: the emerging role of laparoscopic surgery. *Ann Surg Oncology.* 2003;10(10):1191–1196.
57. Ахметзянова ТН, Гильмуллин ИФ, Фаттахова ДС. Андростерома. *Практическая медицина.* 2012;4:84–85.
58. Aubert S. Adrenal cortex tumors: a lesion continuum? *Ann. Pathol.* 2008;28(1):39–41.
59. Ghizzoni L., Mastorakos G, Vottero A. Adrenal hyperandrogenism in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(12):4431–4435.
60. Nishikawa T. Diagnosis and treatment of adrenal gland tumors. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2005;94(9):1944–1948.
61. Halefoglu AM, Bas N, Yasar A, Basak M. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT histogram analysis method: a prospective study. *Eur. J. Radiol.* 2010;73(3):643–651.
62. Nakayama Y, Matayoshi N, Akiyama M, Sawatsubashi Y, Nagata J, Hisaoka M, Hirata K. Giant Adrenal Myelolipoma in a Patient without Endocrine Disorder: A Case Report and a Review of the Literature. *Case Rep Surg.* 2018;2018:4854368. doi: 10.1155/2018/4854368. eCollection 2018.
63. Daneshmand S, Quek ML. Adrenal myelolipoma: diagnosis and management. *Urol. J.* 2006;3(2):71–74.
64. Hobart MG, Gill IS, Schweizer D, Sung GT, Bravo EL. Laparoscopic adrenalectomy for large volume (>5 cm) adrenal metastases. *J Endourol.* 2000;14(2):149–154.

65. Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K, Akinpelumi BF. Adrenal myelolipoma. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2005;18(103):107–110.
66. Limaïem F, Korbi S, Jedidi S, Aloui S, Hassan F, Arfa N. et al. Adrenal epithelial cyst: a case report. *Pathologica*. 2012;104(2):82–84.
67. Chien HP, Chang YS, Hsu PS, Lin JD, Wu YC, Chang HL. et al. Adrenal cystic lesions: a clinicopathological analysis of 25 cases with proposed histogenesis and review of the literature. *Endocr. Pathol*. 2008;19(4):274–281.
68. Erbil Y, Salmaslioğlu A, Barbaros U, Bozbora A, Mete O, Aral F, Ozarmagan S. Clinical and radiological features of adrenal cysts. *Urol. Int*. 2008;80(1):31–36.
69. Cavallaro A, De Toma G, Mingazzini PL, Cavallaro G, Mosiello G, Marchetti G. et al. Cysts of the adrenal gland: revision of a 15-year experience. *Anticancer Res*. 2001;21(2):1401–1406.
70. Erickson LA, Lloyd RV, Hartman R, Thompson G. Cystic adrenal neoplasms. *Cancer*. 2004;101(7):1537–1544.
71. Sebastiano C, Zhao X, Deng FM, Das K. Cystic lesions of the adrenal gland: our experience over the last 20 years. *Hum. Pathol*. 2013;44(9):1797–1803.
72. Gokalp A, Maralcan G, Baskonus I, Sanal I. Adrenal cyst. *Saudi Med. J*. 2002;23(10):1284–1286.
73. Mayayo ES, Pavón EM, García IG, Dehesa TM, Rodrigues-Patron R, Gonzales RG, Barrilero AE. Adrenal cysts: presentation of 6 cases. *Arch. Esp. Urol*. 2003;56(4):345–353.
74. Bedioui H, Jouini M, Nouira K, Bouzid T, Kacem M, Ben Safta Z. Primary hydatid cyst of adrenal gland. Report of two cases. *Ann. Chir*. 2005;130(2):104–107.
75. Ujam AB, Peters CJ, Tadrous PJ, Webster JJ, Steer K, Martinez-Isla A. Adrenal pseudocyst: Diagnosis and laparoscopic management – A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2011;2(8):306-8. doi: 10.1016/j.ijscr.2011.10.002.

76. Kim BS, Joo SH, Choi SI. Laparoscopic resection of an adrenal pseudocyst mimicking a retroperitoneal mucinous cystic neoplasm. *World J Gastroenterol.* 2009;15(23):2923–2926.
77. Kar M, Pucci E, Brody F. Laparoscopic resection of an adrenal pseudocyst. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2006;16(5):478–481.
78. Papaziogas B, Katsikas B, Psaralexis K. Adrenal pseudocyst presenting as acute abdomen during pregnancy. *Acta Chir Belg.* 2006;106:722–725.
79. Demir A, Tanidir Y, Kaya H. A giant adrenal pseudocyst – case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol.* 2006;38(1):167–169.
80. Wedmid A, Palese M. Diagnosis and treatment of the adrenal cyst. *Curr Urol Rep.* 2010;11(1):44–50.
81. Sacerdote MG, Johnson PT, Fishman EK. CT of the adrenal gland: the many faces of adrenal hemorrhage. *Emerg. Radiol.* 2012;19(1):53–60.
82. Simon DR, Palese MA. Clinical update on the management of adrenal hemorrhage. *Curr. Urol. Rep.* 2009;10(1):78–83.
83. Canacci AM, MacLennan GT. Adrenal hemorrhage. *J. Urol.* 2007;178(1):284.
84. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roquelpo AP, Grebe SKG, Murad MH. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-1942.
85. Crona J, Taieb D, Pacak K. New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: toward a molecular classification. *Endocr Rev.* 2017;38(6):489-515.
86. Darr R, Kuhn M, Bode C, Bornstein SR, Pacak K, Lenders JWM, Eisenhofer G. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the

diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocrine*. 2017;56(3):495-503.

87. Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Chem*. 2014;60(12):1486-1499.

88. Northcutt BG, Raman SP, Long C, Oshmyansky AR, Siegelman SS, Fishman EK, Johnson PT. MDCT of adrenal masses: Can dual-phase enhancement patterns be used to differentiate adenoma and pheochromocytoma? *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(4):834-839.

89. Tao H, Lu ZL, Li HZ. A clinical analysis of 103 cases of adrenal incidentaloma. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2003;25(2):172–175.

90. Huang SP, Chou YH, Wu MT, Chai CY, Tsai HN, Li CC. et al. Adrenal tumors: 10-year experience at Kaohsiung Medical University Hospital and literature review. *Kaohsiung J. Med. Sci*. 2002;18(9):450–458.

91. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Endocrine incidentalomas – challenges imposed by incidentally discovered lesions. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2011;7(11):668–680.

92. Androulakis II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *Eur. J. Clin. Invest*. 2011;41(5):552–560.

93. Ghosh S, Jones M, Swaminathan K. Adrenal incidentalomas: a simple guide to a disease of modern technology. *J. R. Coll. Physicians Edinb*. 2010;40(4):314–316.

94. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:298–302.

95. Kim YA, Hwangbo Y, Kim MJ, Choi HJ, Seo JH, Lee Y. et al. Characterization of Incidentally Detected Adrenal Pheochromocytoma. *Endocrinol Metab*. 2012;27:132–137.

96. Conzo G, Pasquali D, Colantuoni V, Circelli L, Tartaglia E, Gambardella C, et al. Current concepts of pheochromocytoma. *Int J Surg.* 2014;12:107–111. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.05.036.
97. Williams DS. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J. Insur. Med.* 2007;39(3):214–216.
98. Бондаренко ВО, Ермолов АС, Коваленко ТИ, Кондратьев АВ. Хирургия опухолей надпочечников. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова.* 2004;5:61–64.
99. Barczyk J, Trochimowicz L, Siemiatkowski A, Puchalski Z. The diagnosis and surgical management of diseases of the adrenal glands. *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* 2001;46:47–53.
100. Halefoglu AM, Bas N, Yasar A, Basak M. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT histogram analysis method: a prospective study. *Eur J Radiol.* 2010;73(3):643-51. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.12.010.
101. Collin Y, Chagnon F, Mongeau CJ, Gonzales-Amaya GL, Sideris L. Adrenal metastasis of a phyllodes tumor of the breast: Case report and review of the literature. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2013;4(8):687–689.
102. Capaldi M, Ricci C, Bertolini R, Tersigni R. Colon cancer adrenal metastasis: case report and review of the literature. *G. Chir.* 2011;32(8/9):361–363.
103. Райхлин НТ, Баронин АА, Смирнова ЕА. Ультраструктурные критерии степени злокачественности опухолей мозгового вещества надпочечников. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002;(7):73-78.
104. Myśliwiec J, Siewko K, Zukowski L, Myśliwiec P, Kościuszk M, Popławska A. et al. Pheochromocytoma – analysis of 15 consecutive cases from one centre. *Endokrynol. Pol.* 2013;64(3):192–196.

105. Симоненко ВБ, Беляев ЛБ, Фисун АЯ. Трудности диагностики и успешное лечение феохромоцитомы. Клин. медицина. 2005;(2):59–62.
106. Lenders JW, Pacak N, Eisenhofer G. New advances in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma: moving beyond catecholamines. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002;970:29–40.
107. Бокерия ЛА, Абдулгасанов РА. Феохромоцитомы: современные методы диагностики и хирургического лечения. *Анналы хирургии.* 2011;(2):5–10.
108. Eisenhofer G. Editorial: biochemical diagnosis of pheochromocytoma – is it time to switch to plasma-free metanephrines? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(2):550–552.
109. Сайфутдинов РГ, Рубанова ЭФ, Гарин АА, Майорова ЕМ, Минуллина ГН, Гваришвили НА. Феохромоцитома (клинический случай). *Дневник Казан. мед. школы.* 2013;1:63–67.
110. Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Юкина МЮ. Лабораторная диагностика феохромоцитомы. *Пробл. эндокринологии.* 2010;4:39–43.
111. Привалов ЮА, Куликов ЛК, Мешков НС. Ангиография надпочечников при инциденталоммах. *Анналы хирургии.* 2006;1:59–63.
112. Singh RJ. Advances in metanephrine testing for the diagnosis of pheochromocytoma. *Clin. Lab. Med.* 2004;24(1):85–103.
113. Eisenhofer G, Walther M, Keiser HR. Plasma metanephrines: a novel and cost-effective test for pheochromocytoma. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000;33(10):1157–1169.
114. Perry CG, Sawka AM, Singh R. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin. Endocrinol.* 2007;66(5):703–708.
115. Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E, Plouin PF, Muller B, Grand D, Buclin T. Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in

plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma. *Eur. J Endocrinol.* 2010;162(5):951–960.

116. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JM. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic Acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(12):4602–4608.

117. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(2):553–558.

118. Christensen TT, Frystyk J, Poulsen PL. Comparison of plasma metanephrines measured by a commercial immunoassay and urinary catecholamines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2011;71(8):695–700.

119. Pillai D, Ross HA, Kratzsch J, Pedrosa W, Kema I, Hoad K. et al. Proficiency test of plasma free and total metanephrines: report from a study group. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009;47(6):786–790.

120. Brain KL, Kay J, Shine B. Measurement of urinary metanephrines to screen for pheochromocytoma in an unselected hospital referral population. *Clin. Chem.* 2006;52(11):2060–2064.

121. Lee GR, Johnston PC, Atkinson AB, McKillop DJ, Auld PA, Hunter SJ. A comparison of plasma-free metanephrines with plasma catecholamines in the investigation of suspected pheochromocytoma. *J. Hypertens.* 2011;29(12):2422–2428.

122. Кузнецов НС, Бельцевич ДГ, Гончаров НП, Кац ЛЕ, Кация ГВ, Колесникова ГС. и др. Повышение уровня метилированных производных катехоламинов – патогномоничный лабораторный признак феохромоцитомы. *Пробл. эндокринологии.* 2007;1:33–36.

123. Eisenhofer G, Goldstein DS, Kopin IJ, Crout JR. Pheochromocytoma: rediscovery as a catecholamine-metabolizing tumor. *Endocr. Pathol.* 2003;14(3):193–212.

124. Калинин АП, Полякова ГА, Безуглова ТВ, Молчанова ГС. Феохромоцитомы надпочечников с кистозными изменениями: сравнительное биохимическое и морфологическое исследование. *Хирург.* 2010;4:31–35.

125. Wu MH, Liu FH, Lin KJ, Sun JH, Chen ST. Diagnostic value of adrenal iodine-131 6-beta-iodomethyl-19-norcholesterol scintigraphy for primary aldosteronism: a retrospective study at a medical center in North Taiwan. *Nucl Med Commun.* 2019;40(6):568–575.

126. Chan HF, Cheng LF. Use of NP-59 (¹³¹I-iodocholesterol) scan as a potential alternative to adrenal venous sampling in the investigation of primary aldosteronism: a 5-year retrospective study. *Hong Kong J Radiol.* 2014;17:176–181.

127. Faulhaber GA, Borges FK, Ascoli AM, Seligman R, Furlanetto TW. Adrenal failure due to adrenal metastasis of lung cancer: a case report. *Case Rep. Oncol. Med.* 2011;2011:326815.

128. McDonald JG, Matthew S, Auchus RJ. Steroid profiling by gas chromatography-mass spectrometry and high performance liquid chromatography-mass spectrometry for adrenal diseases. *Horm. Cancer.* 2011;2(6):324–332.

129. Wu VC, Hu YH, Er LK, Yen RF, Chang CH, Chang YL, et al. Case detection and diagnosis of primary aldosteronism – The consensus of Taiwan Society of Aldosteronism. *J Formos Med Assoc.* 2017;116:993–1005.

130. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JWM, Naruse M, Plouin PF, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014;63:151–160.

131. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism – the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J*. 2011;58:711–721.

132. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:689–699.

133. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies – a review of the current literature. *Horm Metab Res*. 2012;44:157–62.

134. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N. et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008;371:1921–26.

135. Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Bakx CJ, van der Wel MC. et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2826–35.

136. Mulatero P, Monticone S, Bertello C, Viola A, Tizzani D, Iannaccone A. et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4826–33.

137. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertension*. 2013;62:331–36.

138. Catena C, Colussi G, Di Fabio A, Valeri M, Marzano L, Uzzau A, Sechi LA. Mineralocorticoid antagonists treatment versus surgery in primary aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2010;42:440–45.

139. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H. et al. The management of primary aldosteronism: case detection,

diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:1889–916.

140. Steichen O, Zinzindohoué F, Plouin PF, Amar L. Outcomes of adrenalectomy in patients with unilateral primary aldosteronism: a review. *Horm Metab Res.* 2012;44:221–27.

141. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2013;31:1281–357.

142. Muth A, Ragnarsson O, Johannsson G, Wängberg B. Systematic review of surgery and outcomes in patients with primary aldosteronism. *Br J Surg.* 2015;102:307–17.

143. Lim V, Guo Q, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Farley DR, Young WF. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in predicting surgical cure of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2712–19.

144. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Fabris B, Caridi G, Ferri C. et al. the Primary Aldosteronism Prevalence in Hypertension Study Investigators Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2566–71.

145. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:957–67.

146. Великанова ЛИ. Особенности диагностики гормональной недостаточности у больных с опухолями коры надпочечников. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова.* 2005;3:43–45.

147. Bansal V, El Asmar N, Selman WR, Arafah BM. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus*. 2015;38(2):E4. doi: 10.3171/2014.11.FOCUS14704.
148. Alwani RA, Schmit Jongbloed LW, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Feelders RA. Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):477-86. doi: 10.1530/EJE-13-0702.
149. Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(3):209-15. doi: 10.1007/s40292-016-0153-4.
150. Ceccato F, Marcelli G, Martino M, Concettoni C, Bruglia M, Trementino L, Michetti G, Arnaldi G. The diagnostic accuracy of increased late night salivary cortisol for Cushing's syndrome: a real-life prospective study. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(3):327-335. doi: 10.1007/s40618-018-0921-1.
151. Hsieh LB, Mackinney E, Wang TS. When to Intervene for Subclinical Cushing's Syndrome. *Surg Clin North Am*. 2019;99(4):747-758. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.011.
152. Wang D, Ji ZG, Li HZ, Zhang YS. Adrenalectomy was recommended for patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal incidentaloma. *Cancer Biomark*. 2018;21(2):367-372. doi: 10.3233/CBM-170531.
153. Iacobone M, Citton M, Scarpa M, Viel G, Boscaro M, Nitti D. Systematic review of surgical treatment of subclinical Cushing's syndrome. *Br J Surg*. 2015;102(4):318-30. doi: 10.1002/bjs.9742.
154. Kim HK, Yoon JH, Jeong YA, Kang HC. The Recovery of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Is Rapid in Subclinical Cushing Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(4):592-597. doi: 10.3803/EnM.2016.31.4.592.

155. Rosales C, Fierrard H, Bertagna X, Raffin-Sanson ML. Management of hypercortisolism. *Rev. Med. Interne*. 2008;29(4):337–346.
156. Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Pathol*. 2015;68(3):175-86. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202612.
157. Kazaryan AM, Marangos IP, Rosseland AR. Laparoscopic adrenalectomy: Norwegian single-center experience of 242 procedures. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009;19(2):181–189.
158. Куликов ЛК, Быкова НМ, Привалов ЮА, Навтанович НА, Шабанова ОГ. и др. Диагностика гиперальдостеронизма у больных с инциденталомиями надпочечников при помощи нейронных сетей. *Фундаментальные исследования*. 2010;(3):88–94.
159. Мельниченко ГА, Устюгова АВ, Калашникова МФ, Авксентьева МВ. Алгоритм скринингового обследования пациентов с инциденталомиями надпочечников. *Пробл. эндокринологии*. 2009;(1):23–27.
160. Гончаров НП, Колесникова ГС, Марова ЕИ, Рожинская ЛЯ. Стероидогенез в коре надпочечников и секция надпочечниковых андрогенов при болезни и синдроме Иценко-Кушинга. *Пробл. эндокринологии*. 2007;(1):26–29.
161. Terzolo M, Alì A, Osella G, Reimondo G, Pia A, Peretti P. et al. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurement in the differentiation between benign and malignant adrenal masses. *Eur. J. Endocrinol*. 2000;142(6):611–617.
162. Agadi S. Iatrogenic Cushing's syndrome: a different story. *Lancet*. 2003;361(9362):1059.
163. Zoltowska DM, Agrawal Y, Kalavakunta JK. Can aldosterone break your heart? Takotsubo cardiomyopathy in a patient with newly diagnosed

primary aldosteronism. *BMJ Case Rep.* 2018;2018. pii: bcr-2017-223472. doi: 10.1136/bcr-2017-223472.

164. Powlson AS, Gurnell M, Brown MJ. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes and Obesity.* 2015;22(3):150-156.

165. Rossi GP. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:485–495.

166. Bernini G, Bacca A, Carli V, Carrara D, Materazzi G, Berti P. et al. Cardiovascular changes in patients with primary aldosteronism after surgical or medical treatment. *J Endocrinol Invest.* 2012;35:274–280.

167. Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K. et al. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension.* 2011;57:990–995.

168. Mulatero P, Bertello C, Sukor N, Gordon R, Rossato D, Daunt N. et al. Impact of different diagnostic criteria during adrenal vein sampling on reproducibility of subtype diagnosis in patients with primary aldosteronism. *Hypertension.* 2010; 55:667–673.

169. Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D. et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1606–1614.

170. Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF. et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension.* 2014;63:151–160.

171. Küpers EM, Amar L, Raynaud A, Plouin PF, Steichen O. A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3530–3537.

172. Sze WC, Soh LM, Lau JH, Reznick R, Sahdev A, Matson M, Riddoch F. et al. Diagnosing unilateral primary aldosteronism – comparison of

a clinical prediction score, computed tomography and adrenal venous sampling. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:25–30.

173. Riester A, Fischer E, Degenhart C, Reiser MF, Bidlingmaier M, Beuschlein F. et al. Age below 40 or a recently proposed clinical prediction score cannot bypass adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E1035–E1039.

174. Lu CC, Wu VC, Wu KD, Liu KL, Lin WC, Cheng MF. et al. Prognostic value of semiquantification NP-59 SPECT/CT in primary aldosteronism patients after adrenalectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1375–1384.

175. Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:137–143.

176. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, Koo B, Bird N, Soloviev DV. et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of ^{11}C -metomidate positron emission tomography PET-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:100–109.

177. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Reimondo G, Angeli A. Management of adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):233-43.

178. Yener S, Ertilav S, Secil M. Prospective evaluation of tumor size and hormonal status in adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(1):32-6.

179. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. *Endocr Connect*. 2018;7(1):186-92.

180. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):851-70.

181. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink?. *ur J Endocrinol*. 2009;161(4):513-27.

182. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4106-13.

183. Белобородов ВА, Высоцкий ВФ. Эффективность дифференциальной диагностики новообразования надпочечников. *Сиб. мед. журнал*. 2011;(1):59–61.

184. Patrova J, Jarocka I, Wahrenberg H, Falhammar H. Clinical outcomes in adrenal incidentaloma: experience from one center. *Endocr Pract*. 2015;21(8):870-7.

185. Котельникова ЛП, Каменева ОС, Дмитриева АМ. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2008;6:129–133.

186. Кваченюк АН, Луценко ЛА, Галузинская ОИ, Лазарь СИ. Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике инсиденталомы надпочечников. *Лікарська справа*. 2011;5/6:86–90.

187. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur. J. Endocrinol*. 2009;161(4):513–527.

188. Ветшев ПС, Ипполитов ЛИ, Королева ИМ, Коваленко ЕИ. Возможности компьютерной томографии в диагностике новообразований надпочечников. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2002;(6):9–13.

189. Lee SM, Lee MN, Oh HJ, Cho YY, Kim JH, Woo HI, et al. Development and Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for Quantification of Plasma Metanephrines for

Differential Diagnosis of Adrenal Incidentaloma. *Ann Lab Med.* 2015;35(5):519-22.

190. Schmitz KJ, Helwig J, Bertram S, Sheul SY, Suttorpl AC, Seggewiss J. et al. Differential expression of microRNA-675, microRNA-139-3p and microRNA-335 in benign and malignant adrenocortical tumours. *J Clin Pathol.* 2011;64(6):529-35.

191. Бельцевич ДГ, Кузнецов НС, Солдатова ТВ, Ванушко ВЭ. Инциденталомы надпочечников. *Эндокрин. хирургия.* 2009;1:19–23.

192. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3207-14.

193. Привалов ВА, Перевезенцев ЮЮ, Сергейко СВ. Эволюция хирургических доступов к надпочечникам. *Пробл. эндокринологии.* 2004;4:48–52.

194. Sereg M, Szappanos A, Toke J, Karlinger K, Feldman K, Kaszper E. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(4):647-55.

195. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, Coletti F, Iorio L, Muscogiuri G. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1816-21.

196. Ромащенко ПН, Майстренко НА, Прядко АС, Лысанюк МВ, Блюмина СГ. Двусторонняя ретроперитонеоскопическая адреналэктомия при хромаффиоме надпочечников. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2016;175(5):88-91.

197. Craig WD, Fanburg-Smith JC, Henry LR, Guerrero R, Barton JH. Fat-containing lesions of the retroperitoneum: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2009;29(1):261-90.
198. Kuzu I, Zuhur SS, Ozel A, Ozturk FY, Altuntas Y. Is biochemical assessment of pheochromocytoma necessary in adrenal incidentalomas with magnetic resonance imaging features not suggestive of pheochromocytoma? *Endocr Pract*. 2016;22(5):533-9.
199. Groussin L, Bonardel G, Silvera S, Tissier F, Coste J, Abiven G. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1713-22.
200. Al-Thani H, El-Menyar A, Al-Sulaiti M, ElGohary H, Al-Malki A, Asim M, et al. Adrenal Mass in Patients who Underwent Abdominal Computed Tomography Examination. *N Am J Med Sci*. 2015;7(5):212-9.
201. Bin X, Qing Y, Linhui W, Li G, Yinghao S. Adrenal incidentalomas: experience from a retrospective study in a Chinese population. *Urol Oncol*. 2011;29(3):270-4.
202. Halefoglu AM, Bas N, Yasar A, Basak M. Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT histogram analysis method: a prospective study. *Eur J Radiol*. 2010;73(3):643-51.
203. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*. 2008;249(3):756-75.
204. Muth A, Hammarstedt L, Hellstrom M, Sigurjonsdottir HA, Almqvist E, Wangberg B. Cohort study of patients with adrenal lesions discovered incidentally. *Br J Surg*. 2011;98(10):1383-91.
205. Mazzaglia PJ, Monchik JM. Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: a decade of experience. *Arch Surg*. 2009;144(5):465-70.

206. Hsiao HP, Kirschner LS, Bourdeau I, Keil MF, Boikos SA, Verma S. Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2930-7.
207. Mazzaglia PJ, Monchik JM. Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: a decade of experience. *Arch Surg.* 2009;144(5):465-70.
208. Menegaux F, Chéreau N, Peix JL, Christou N, Lifante JC, Paladino NC, et al. Management of adrenal incidentaloma. *J Visc Surg.* 2014;151(5):355-64.
209. Kastelan D, Kraljevic I, Dusek T, Knezevic N, Solak M, Gardijan B, et al. The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):275-82.
210. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2004-15.
211. Leboulleux S, Deandreis D, Escourrou C, Al Ghuzlan A, Bidault F, Aupérin A. et al. Fluorodesoxyglucose uptake in the remaining adrenal glands during the follow-up of patients with adrenocortical carcinoma: do not consider it as malignancy. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(1):89-94.
212. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Pentheroudakis G. et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(7):vii131-8.
213. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucszy P, Willenberg HS, Beuschlein F. et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009;115(2):243-50.

214. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine Tumors, Version 2.2016. NCCN. May 25, 2016.

215. Степанова ЮА, Тимина ИЕ, Ашивкина ОИ, Ветшева НН, Косова ИА, Берелавичус СВ. Опухоли надпочечников: клиничко-лучевая диагностика (обзор литературы). Медицинская визуализация. 2014;2:48-60.

216. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006;91:2027–2037.

217. Молашенко НВ, Юкина МЮ, Солдатова ТВ, Рогаль ЕА. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика). Пробл. эндокринологии. 2010;1:48–56.

218. Митина ЛА. Возможности ультразвукового исследования в выявлении метастатического поражения надпочечников. Ультразвук. и функцион. диагн. 2003;(3):22–27.

219. Low G, Dhaliwayo H, Lomas DJ. Adrenal neoplasms. Clin. Radiol. 2012;67(10):988–1000.

220. Шевченко ЮЛ, Ветшев ПС, Коваленко ЕИ, Ветшев СП. Отдаленные результаты динамического наблюдения пациентов с аденомами надпочечников. Клин. медицина. 2006;(8):57–62.

221. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L. et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000;85(4):1440–1448.

222. Nabi J, Rafiq D, Authoy FN, Sofi GN. Incidental detection of adrenal myelolipoma: a case report and review of literature. Case Reports in Urology. 2013;2013, Article ID 789481.

223. Bandurski R, Zaręba K, Kędra B. Rare case of multifocal (adrenal and extra – adrenal) myelolipoma. Pol Przegl Chir. 2013;85(6):348-350.

224. Бондаренко ВО, Дэпюи ТИ, Бондаренко ЕВ, Полякова ГА, Шапиро НА, Никифорок НД, Баев АА. Миелолипома надпочечников. Эндокринная хирургия. 2013;4:25-28.
225. Feng C, Jiang H, Ding Q, Wen H. Adrenal myelolipoma: a mingle of progenitor cells? Med Hypotheses. 2013;80(6):819-822.
226. Low G, Dhliwayo H, Lomas DJ. Adrenal neoplasms. Clinical Radiology. 2012;67:988-1000.
227. Чернышев ВН, Хамидуллин АА, Аюпов АМ. «Малые» опухоли надпочечников. Спорные вопросы техники операций. Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2002;11:42–48.
228. Valli N, Catargi B, Ronci N, Vergnot V, Leccia F, Ferriere JM. et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. Eur. J. Endocrinol. 2001;144(4):401–408.
229. Odagiri E, Naruse M, Terasaki K, Yamaguchi N, Jibiki K, Takagi S. et al. The diagnostic standard of preclinical Cushing's syndrome: evaluation of the dexamethasone suppression test using various cortisol kits. Endocr. J. 2004;51(3):295–302.
230. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S. et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002;87(3):998–1003.
231. Morioka M, Fujii T, Matsuki T, Jo Y, Kobayashi T, Tanaka H. et al. Preclinical Cushing's syndrome: report of seven cases and a review of the literature. Int. J. Urol. 2000;7(4):126–132.
232. Nomura K, Hirohara D, Omori Y, Omori N, Takano K Cushing's syndrome and preclinical Cushing's syndrome. Nihon Rinsho. 2001;59(8):44–50.
233. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: Diagnosis, genetics, management and treatment. Curr. Probl. Cancer. 2014;38:7–41.

234. Därr R, Lenders JW, Stange K, Kindel B, Hofbauer LC, Bornstein SR, Eisenhofer G. Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: the clonidine suppression test in patients with borderline elevations of plasma free normetanephrine. *Deutsch Med. Wochenschr.* 2013;138:76–81.

235. van Berkel A, Pacak K, Lenders JW. Should every patient diagnosed with a phaeochromocytoma have a ^{123}I -MIBG scintigraphy? *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2014;81:329–333.

236. Dickson PV, Alex GC, Grubbs EG, Ayala-Ramirez M, Jimenez C, Evans DB. et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy is a safe and effective alternative to transabdominal laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgery.* 2011;150:452–458.

237. Basiri A, Salim NS, Shadpour P. Hypertension secondary to an adrenal pseudocyst cured by laparoscopic partial adrenalectomy. *J. Endocrinol.* 2002;16(9):689–691.

238. Mokhtari M, Zeraatian Nejad Davani S. Primary adrenal hydatid cyst presenting with arterial hypertension. *Arch. Iran Med.* 2012;15(5):328–330.

239. Пинский СБ, Колмаков СА, Высоцкий ВФ, Свистунов ВВ. Редкие доброкачественные гормонально-неактивные образования надпочечников. *Сиб. мед. журнал.* 2007;(4):93–97.

240. Атаманов ВМ. Длительное бессимптомное течение гормональноактивных опухолей надпочечников. *Таврический медико-биологический вестник.* 2017;20(3):18-22.

241. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y. et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J. Surg.* 2001;25(7):891–897.

242. Brown TC, Murtha TD, Rubinstein JC, Korah R, Carling T. SLC12A7 alters adrenocortical carcinoma cell adhesion properties to promote

an aggressive invasive behavior. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):27. doi: 10.1186/s12964-018-0243-0.

243. Brown TC, Nicolson NG, Stenman A, Juhlin CC, Gibson CE, Callender GG. et al. Insulin-Like Growth Factor and SLC12A7 Dysregulation: A Novel Signaling Hallmark of Non-Functional Adrenocortical Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2019. pii: S1072-7515(19)30293-5. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.04.018.

244. Бельцевич ДГ, Мельниченко ГА, Кузнецов НС, Трошина ЕА, Платонова НМ, Ванушко ВЭ, и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. *Эндокринная хирургия*. 2016;10(4):31-42.

245. Мельниченко ГА, Стилиди ИС, Алексеев БЯ, Горбунова ВА, Бельцевич ДГ, Ройхман АО, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению адренокортикального рака. *Проблемы эндокринологии*. 2014;(2):51-62.

246. Lehmann T, Wrzesinski T. The molecular basis of adrenocortical cancer. *Cancer Genet*. 2012;205(4):131–137.

247. Balasubramaniam S, Fojo T. Practical considerations in the evaluation and management of adrenocortical cancer. *Semin. Oncol*. 2010;37(6):619–626.

248. Szabó D, Zsippai A, Bendes M, Tombol Z, Szabo PM, Racz K, Igaz P. Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Orv. Hetil*. 2010;151(29):1163–1170.

249. Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *J.Endocr Relat Cancer*. 2007;14(1):13-28.

250. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, Farley DR, Grant CS, Thompson GB. et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? Arch. Surg. 2001;136(5):543–549.

251. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. Cancer. 2001;92(5):1113–1121.

252. Kumar S, Choudhary GR, Pushkarna A. Functioning adrenocortical carcinoma with extension upto the right atrium producing Cushing's syndrome. J. Clin. Imaging Sci. 2013;3:32.

253. Gladding P, King T, Grey A. Cushing's syndrome due to adrenal carcinoma. NZ Med. J. 2005;118(1216):1497.

254. Mwandila M, Waller H, Stott V, Mercer P. A case of a testosterone-secreting oncocytic adrenocortical carcinoma. NZ Med. J. 2010;123(1325):80–82.

255. Fukai N, Hirono Y, Yoshimoto T, Doi M, Ohtsuka Y, Homma K. et al. A case of estrogen-secreting adrenocortical carcinoma with subclinical Cushing's syndrome. Endocr. J. 2006;53(2):237–245.

256. Messer CK, Kirschenbaum A, New MI, Unger P, Gabrilove JL, Levine AC. Concomitant secretion of glucocorticoid, androgens, and mineralocorticoid by an adrenocortical carcinoma: case report and review of literature. Endocr. Pract. 2007;13(4):408–412.

257. Бондарев АА, Мясников АД, Работский ИА. Критерии оценки оперативных доступов в эндохирургии. Эндоскопическая хирургия. 2003;(4):47-53.

258. Тарасов АН. Стереометрия эндоскопического доступа. Эндоскопическая хирургия. 2005;(6):30-36.

259. Устинов ОГ, Захматов ЮМ, Владимиров ВГ. Критерии оценки эндоскопических доступов. Эндоскопическая хирургия. 2003;(1):39-42

260. De Crea C, Raffaelli M, D'Amato G. Retroperitoneoscopic adrenalectomy: tips and tricks. Updat. Surg. 2017;69(2):267-270.

261. Guliev BG, Komyakov BK, Semenov DV. Laparoscopic transperitoneal adrenalectomy. *Urologia*. 2017;(5):32–35.
262. Coste T, Caiazzo R, Torres F. Laparoscopic adrenalectomy by transabdominal lateral approach: 20 years of experience. *Surg Endosc*. 2017;31(7):2743-51.
263. Vrieling OM, Engelsman AF, Hemmer PH. Multicentre study evaluating the surgical learning curve for posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Br. J. Surg*. 2018;105(5):544-551.
264. Дяченко ВВ, Ничитайло МЕ, Кваченюк АН, Гулько ОН. Лапароскопические вмешательства по поводу опухоли надпочечников. *Клін. хірургія*. 2006;(1):49–52.
265. Strebel RT, Müntener M, Sulser T. Intraoperative complications of laparoscopic adrenalectomy. *World J. Urol*. 2008;26(6):555–560.
266. Vereczkei A, Molnár A, Horváth OP. Minimally invasive technique as the gold standard of adrenal surgery. *Magy. Seb*. 2012;65(5):365–369.
267. Lachenmayer A, Cupisti K, Wolf A, Raffel A, Schott M, Willenberg HS. et al. Trends in adrenal surgery: institutional review of 528 consecutive adrenalectomies. *Langenbecks Arch. Surg*. 2012;397(7):1099–1107.
268. Barresi RV, Prinz RA. Laparoscopic adrenalectomy. *Arch. Surg*. 1999;134(2):212–217.
269. Dralle H. Adrenal gland surgery: tailored approach. *Chirurg*. 2012;83(6):509–510.
270. Wu CT, Chiang YJ, Chou CC, Liu KL, Lee SH, Chang YH, Chuang CK. Comparative study of laparoscopic and open adrenalectomy. *Chang Gung Med. J*. 2006;29(5):468–473.
271. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br. J. Surg*. 2004;91(10):1259–1274.

272. Brunt LM. The positive impact of laparoscopic adrenalectomy on complications of adrenal surgery. *Surg. Endosc.* 2002;16(2):252–257.

273. Гавриш ЯІ, Бойко НІ, Михайлишин ТЄ, Хом'як ВВ, Кравчук ІВ, Павловський МП. Порівняння доступів і методів для виконання адреналектомії у хворих на пухлини надниркових залоз. Власний досвід. *Укр. журн. хірургії.* 2009;(4):109–112.

274. Procházka V, Kala Z, Jíra M, Starý K, Bohatá S, Penka I. Laparoscopic adrenalectomy – indications and selection criteria. *Rozhl. Chir.* 2012;91(4):230–234..

275. Fahey TJ, Reeve TS, Delbridge L. Adrenalectomy: expanded indications for the extraperitoneal approach. *Aust. NZ J. Surg.* 1994;64(7):494–497.

276. Ничитайло МЕ, Литвиненко АН, Гулько ОН, Кваченюк АН, Лукеча ИИ. Лапароскопическая адреналэктомия в хирургии заболеваний надпочечных желез. *Клініч. хірургія.* 2013;2:20–24.

277. Maestre-Maderuelo M, Candel-Arenas M, Terol-Garaulet E, González-Valverde FM, Marín-Blazquez AA. Laparoscopic adrenalectomy: the best surgical option. *Cir. Cir.* 2013;81(3):196–201.

278. Toniato A, Piotto A, Pagetta C, Bernante P, Pelizzo MR. Technique and results of laparoscopic adrenalectomy. *Langenbecks. Arch. Surg.* 2001;386(3):200–203

279. Хатьков ИЕ, Богданов СЮ. Эндовидеохирургическая адреналэктомия. *Эндоскоп. хирургия.* 1998;(4):38–41.

280. Perretta S, Campagnacci R, Guerrieri M, Paganini AM, De Sanctis A, Sarnari J. et al. Sub-mesocolic access in laparoscopic left adrenalectomy. *Surg. Endosc.* 2005;19(7):977–980.

281. Lezoche E, Guerrieri M, Crosta F, [Paganini A](#), [D'Ambrosio G](#), [Lezoche G](#). et al. Perioperative results of 214 laparoscopic adrenalectomies by anterior transperitoneal approach. *Surg. Endosc.* 2008;22(2):522–526.

282. Bardaro SJ, Gagner M. Laparoscopic left adrenalectomy during Roux-en-Y gastric bypass using a supragastric approach. *Obes. Surg.* 2006;16(7):919–923.

283. Henry JF, Sebag F, Iacobone M, Mirallie E. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J. Surg.* 2002;26(8):1043–1047.

284. Ugur K, Girgin M, Bahcecioglu İH, Artas H, Selcuk Simsek F, Aydin S. An unusual case of hematemesis and epistaxis caused by a pheochromocytoma. *J Int Med Res.* 2018;46(6):2470-2473. doi: 10.1177/0300060518765015.

285. Gockel I, Kneist W, Heintz A. et al. Endoscopic adrenalectomy: an analysis of the transperitoneal and retroperitoneal approaches and results of a prospective follow-up study. *Surg. Endosc.* 2005;19(4):569–573.

286. Walz MK, Peitgen K, Walz MV, Hoermann R, Saller B, Giebler RM. et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: lessons learned within five years. *World J. Surg.* 2001;25(6):728–734.

287. Lezoche E, Guerrieri M, Feliciotti F, Paganini AM, Perretta S, Baldarelli M. et al. Anterior, lateral, and posterior retroperitoneal approaches in endoscopic adrenalectomy. *Surg. Endosc.* 2002;16(1):96–99.

288. Chen W, Li F, Chen D, Zhu Y, He C, Du Y, Tan W. et al. Retroperitoneal versus transperitoneal laparoscopic adrenalectomy in adrenal tumor: a meta-analysis. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2013;23(2):121–127.

289. Berber E, Duh QY, Clark OH, Siperstein AE. A critical analysis of intraoperative time utilization in laparoscopic adrenalectomy. *Surg. Endosc.* 2002;16(2):258–262.

290. Mohammadi-Fallah MR, Mehdizadeh A, Badalzadeh A, Izadseresht B, Dadkhah N, Barbod A. et al. Comparison of transperitoneal

versus retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy in a prospective randomized study. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2013;23(4):362–366.

291. Jany T, Chevallier C, Pattou F. Transthoracic transdiaphragmatic approach for resection of large right sided adrenal tumors. *J. Chir.* 2007;144(6):527–531.

292. Hunt I, Rankin SC, Lang-Lazdunski L. Combined lung resection and transdiaphragmatic adrenalectomy in patients with non-small cell lung cancer and homolateral solitary adrenal metastasis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006;30(1):194–195.

293. Matsumoto K, Egawa S, Satoh T, Okuno N, Kaseda S, Baba S. Thoracoscopic transdiaphragmatic adrenalectomy for isolated locally recurrent adrenal carcinoma. *Int. J. Urol.* 2005;12(12):1055–1057.

294. Lee J, Gonzalez E. How extensive does the primary surgery need to be? 2nd Annual International Adrenal Cancer Symposium: Clinical and Basic Science, March 13-15, 2008. Michigan, 2008:23.

295. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, Vassilopoulou-Sellin R, Perrier ND, Evans DB, Lee JE. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery.* 2005;138(6):1078–1085.

296. Kirshtein B, Yelle JD, Moloo H, Poulin E. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal malignancy: a preliminary report comparing the short-term outcomes with open adrenalectomy. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* 2008;18(1):42–46.

297. Майстренко НА. Проблемные аспекты диагностики и хирургического лечения синдрома Иценко-Кушинга. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова.* 2010;(3):49–56.

298. O'Boyle CJ, Kapadia CR, Sedman PC, Brough WA, Royston CM. Laparoscopic transperitoneal adrenalectomy. *Surg. Endosc.* 2003;17(12):1905–1909.

299. Kitaoka F, Yanaga K, Okudaira S, Tajima Y, Furui J, Kanematsu T. Successful left adrenalectomy for metastatic hepatocellular carcinoma using hand-assisted laparoscopic surgery: report of a case. *Surg. Today.* 2005;35(2):172–174.
300. Palazzo FF, Sebag F, Sierra M, Ippolito G, Souteyrand P, Henry JF. Long-term outcome following laparoscopic adrenalectomy for large solid adrenal cortex tumors. *World J. Surg.* 2006;30(5):893–898.
301. Imperiale A, Olianti C, Mannelli M, La Gava G, Pupi A. Tomographic evaluation of [¹³¹I] 6beta-iodomethyl-norcholesterol standardised uptake trend in clinically silent monolateral and bilateral adrenocortical incidentalomas. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005;49(3):287–296..
302. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, Bellantone R. Role of laparoscopy in the management of adrenal malignancies. *J. Surg. Oncol.* 2006;94(2):128–131.
303. Эндокринная хирургия: руководство для врачей / под ред. С.С. Харнаса. М.: Гэотар-медиа, 2010:490 с.
304. Liao CH, Chueh SC, Lai MK, Hsiao PJ, Chen J. Laparoscopic adrenalectomy for potentially malignant adrenal tumors greater than 5 centimeters. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(8):3080–3083.
305. Corcione F, Miranda L, Marzano E, Capasso P, Cuccurullo D, Settembre A, Pirozzi F. Laparoscopic adrenalectomy for malignant neoplasm: our experience in 15 cases. *Surg. Endosc.* 2005;19(6):841–844.
306. Kercher KW, Park A, Matthews BD, Rolband G, Sing RF, Heniford BT. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surg. Endosc.* 2002;16(1):100–102.
307. Sood J, Jayaraman L, Kumra VP, Chowbey PK. Laparoscopic approach to pheochromocytoma: is a lower intraabdominal pressure helpful? *Anesth. Analg.* 2006;102(2):637–641.

308. Ito T, Kurita Y, Shinbo H, Nagata M, Takayama T, Furuse H. et al. A clinical study of laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma – analysis of clinical parameters influencing operative time and intraoperative systolic blood pressure. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2012;103(5):655–659.
309. Furuta N, Sasaki H, Miki J, Kimura T, Egawa S. Clinical study of laparoscopic adrenalectomy for adrenal pheochromocytoma. *Hinyokika Kiyo*. 2009;55(5):245–248.
310. Li QY, Li F. Laparoscopic adrenalectomy in pheochromocytoma: retroperitoneal approach versus transperitoneal approach. *J. Endourol*. 2010;24(9):1441–1445.
311. Conzo G, Musella M, Corcione F, De Palma M, Ferraro F, Palazzo A. et al. Laparoscopic adrenalectomy, a safe procedure for pheochromocytoma. A retrospective review of clinical series. *Int. J. Surg*. 2013;11(2):152–15.
312. Irvin GL, Fishman LM, Sher JA, Yeung LK, Irani H. Pheochromocytoma. Lateral versus anterior operative approach. *Ann. Surg*. 1989;209(6):774–778.
313. Liatsikos EN, Papathanassiou Z, Voudoukis T, Repanti M, Sklavou C, Filos KS. et al. Case report: laparoscopic adrenalectomy in a patient with primary adrenal malignant melanoma. *J. Endourol*. 2006;20(2):123–126.
314. Hallfeldt KK, Mussack T, Trupka A, Hohenbleicher F, Schmidbauer S. Laparoscopic lateral adrenalectomy versus open posterior adrenalectomy for the treatment of benign adrenal tumors. *Surg. Endosc*. 2003;17(2):264–267..
315. Poulouse BK, Holzman MD, Lao OB, Grogan EL, Goldstein RE. Laparoscopic adrenalectomy: 100 resections with clinical long-term follow-up. *Surg. Endosc*. 2005;19(3):379–385.
316. Грубнік ВВ, Ільяшенко ВВ, Полтавець СВ. Досвід виконання 32 ендоскопічних адреналектомій. *Хірургія України*. 2004;(3):32–33.

317. Кочоян ТМ, Комаров ИГ, Керимов РА, Подрегульский КЭ, Логачев АВ. Лапароскопическая адреналэктомия у больных с новообразованиями надпочечников. Сиб. онкол. журнал. 2008;(2):66–68.

318. Никоненко АС, Завгородний СН, Подлужный АА, Клименко АВ, Матерухин АН. Эволюция взглядов на диагностику и лечение больных с опухолями надпочечников. Сучас. мед. технології. 2013;(3):140–143.

319. Павлов АЭ, Воронов АВ, Потапов АО. Хирургическое и эндоскопическое лечение новообразований надпочечников. Эндоскоп. хирургия. 2009;(1):134–135.

320. Guazzoni G, Cestari A, Montorsi F, Bellinzoni P, Centemero A, Naspro R. et al. Laparoscopic treatment of adrenal diseases: 10 years on. BJU Int. 2004;93(2):221–227.

321. Зимагулов РТ, Славин ЛЕ, Батаев ТА. Лапароскопическая адреналэктомия. Практ. медицина. 2010;(8):38–44.

322. De Cannière L, Michel L, Hamoir E, Hubens G, Meurisse M, Squifflet JP. et al. Multicentric experience of the Belgian Group for Endoscopic Surgery (BGES) with endoscopic adrenalectomy. Surg. Endosc. 1997;11(11):1065–1067.

323. Кутовой АБ, Дейнеко ИВ, Меренкова СП, Шкура МН. Обоснование и результаты мануально-ассистированной видеолапароскопической адреналэктомии. www.endosurg.dp.ua

324. Bennett I, Ray M. Hand-assisted laparoscopic adrenalectomy: an alternative minimal invasive technique for the adrenal gland. ANZ J. Surg. 2003;73(11):965.

325. Sidhu S, Campbell P, Carmalt H, Magarey C. Hand-assisted laparoscopic adrenalectomy: an alternative minimal invasive surgical technique for the adrenal gland. ANZ J. Surg. 2003;73(11):964–965.

326. Baba S. Laparoscopic adrenalectomy: posterior approach. *Biomed. Pharmacother.* 2000;54(1):161–163.
327. Inabnet WB, Pitre J, Bernard D, Chapuis Y. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J. Surg.* 2000;24(5):574–578.
328. Mitchell J, Barbosa G, Tsinberg M. et al. Unrecognized adrenal insufficiency in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy. *Surg. Endosc.* 2009;23(2):248–254.
329. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2000;29(1):43–56.
330. Herd A, Harman R, Taylor E. Surgical outcomes following laparoscopic adrenalectomy for treatment of Conn's syndrome (primary hyperaldosteronism) between 1999 and 2006. *N. Z. Med. J.* 2010;123(1324):50–56.
331. Mishra AK, Agarwal A, George RK. Laparoscopic adrenalectomy for Conn's syndrome: report of the initial six cases. *Int. Surg.* 2009;94(1):31–34.
332. Nehs MA, Ruan MA. Minimally invasive adrenal surgery: an update. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2011;18(3):193–197.
333. Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, Hope WW, Richardson W, Fanelli RD. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. *Surg. Endosc.* 2013;27(11):3960–3980.
334. Цуканов ЮТ, Цуканов АЮ. Технические аспекты адреналэктомии из бокового внебрюшинного минидоступа. *Эндоскоп. хирургия.* 2002;(6):55–58.
335. Lubikowski J, Umiński M, Andrysiak-Mamos E, Pynka S, Fuchs H, Wójcicki M. et al. From open to laparoscopic adrenalectomy: thirty years' experience of one medical centre. *Endokrynol. Pol.* 2010;61(1):94–101.

336. Хамитов АА, Федоров СВ, Кашаев МШ. Хирургическое лечение гормонально-активных опухолей надпочечников из минидоступа. Клин. и эксперим. хирургия. 2012;(2):117–121.

337. Bergamini C, Martellucci J, Tozzi F, Valeri A. Complications in laparoscopic adrenalectomy: the value of experience. Surg. Endosc. 2011;25(12):3845–3851.

338. Lansdown A, Rees DA. Endocrine oncology in pregnancy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(6):911-26. Review.

339. Hudsmith JG, Thomas CE, Browne DA. Undiagnosed pheochromocytoma mimicking severe preeclampsia in a pregnant woman at term. Int J Obstet Anesth. 2006;15(3):240-5.

340. Kondziella D, Lycke J, Szentgyörgyi E. A diagnosis not to miss: pheochromocytoma during pregnancy. J Neurol. 2007;254(11):1612-3.

341. Щекатурова ЛВ. Диференційна діагностика гіперальдостеранізму. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2011;(2):80–81.

342. Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Молашенко НВ. Первичный гиперальдостеронизм (обзор). Пробл. эндокринологии. 2008;(6):43–52.

343. Chiong JR, Aronow WS, Khan IA, Nair CK, Vijayaraghavan K, Dart RA. et al. Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. Int. J. Cardiol. 2008;124(1):6–21.

344. Тишенина РС, Смолянец К. Разработка модификации РИА-метода определения содержания альдостерона в моче и анализ ее информативности у больных с опухолями надпочечников и в сравнении с исследованием альдостерона в крови. Клин. лабор. диагностика. 2011;(10):28–29.

345. Willenberg HS, Vonend O, Schott M, Gao X, Blondin D, Saleh A. et al. Comparison of the saline infusion test and the fludrocortisone suppression

test for the diagnosis of primary aldosteronism. *Horm. Metab. Res.* 2012;44(7):527–532.

346. Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C. et al. Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosterone-producing adenoma. *J. Hypertens.* 2007;25(7):1433–1442.

347. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J. et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann. Intern. Med.* 2009;151(5):329–337.

348. Wong KK, Komissarova M, Avram AM, Fig LM, Gross MD. Adrenal cortical imaging with I-131 NP-59 SPECT-CT. *Clin. Nucl. Med.* 2010;35(11):865–869.

349. Karmisholt J. Adrenal gland tumor biopsy. *Ugeskr Laeger.* 2009;171(12):1015.

350. Sundin A. Imaging of adrenal masses with emphasis on adrenocortical tumors. *Theranostics.* 2012;2(5):516–522.

351. Солдатова ТВ, Лысенко МА, Кузнецов НС, Бельцевич ДГ. Современные подходы к дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. *Доктор. Ру.* 2010;(7):5–12.

352. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H. et al. Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2005;234(2):479–485.

353. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(6):2027–2037.

354. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2005;185(3):684–688.

355. Anagnostis P, Karagiannis A, Tziomalos K, Kakafika AI, Athyros VG, Mikhailidis DP. Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge. *Hormones*. 2009;(83):163–184.

356. Ctvrtlík F, Herman M, Student V, Ticha V, Minarik J. Differential diagnosis of incidentally detected adrenal masses revealed on routine abdominal CT. *Eur. J. Radiol*. 2009;69(2):243–252.

357. Malayeri AA, Zaheer A, Fishman EK, Macura KJ. Adrenal masses: contemporary imaging characterization. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 2013;37(4):528–542.

358. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*. 2008;249(3):756–775.

359. Stehr C, Velasco S, Velasco A, López JM. Is adrenal tumor size related to evolution time or does it represent a biological difference? *Rev. Med. Chil*. 2007;135(12):1526–1529.

360. Carter YM, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Safety and feasibility of laparoscopic resection for large (≥ 6 CM) pheochromocytomas without suspected malignancy. *Endocr. Pract*. 2012;18(5):720–726.

361. Botsa EI, Thanou IL, Papatheodoropoulou AT, Thanos LI. Thermal Ablation in the Management of Adrenal Metastasis Originating from Non-small Cell Lung Cancer: A 5-year Single-center Experience. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(17):2027–2032.

362. Webb SM, Santos A, Valassi E. The value of a European registry for pituitary adenomas: the example of Cushing's syndrome registry. *Ann. Endocrinol*. 2012;73(2):83–89.

363. Rosales C, Fierrard H, Bertagna X, Raffin-Sanson ML. Management of hypercortisolism. *Rev. Med. Interne*. 2008;29(4):337–346.

364. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1223–1236.

365. Ramos-De la Medina A, Que FQ. Adrenocortical carcinoma presenting as a retroperitoneal abscess: an unusual presentation of a rare tumor. *Endocr. Pract.* 2007;13(5):567–570.

366. Imai T. Surgery of the adrenal gland. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 2012;113(6):496–501.

367. Dalvi AN, Thapar PM, Thapar VB, Sameer A Rege, Aparna A Deshpande. Laparoscopic adrenalectomy for large tumours: Single team experience. *J. Minim. Access Surg.* 2012;8(4):125–128

368. Кваченюк АН. Хирургическое лечение аденокортикального рака: значение систематической лимфодиссекции. *Клін. хірургія.* 2008;(3):34–37.

369. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, Zaggia B, Bollito E, Volante M. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur. Urol.* 2010;57(5):873–878.

370. Harrison BJ. Surgery of adrenocortical cancer. *Ann. Endocrinol.* 2009;70(3):195–196.

371. Nozaki T, Iida H, Morii A, Fujiuchi Y, Okumura A, Fuse H. Laparoscopic resection of adrenal and extra-adrenal pheochromocytoma. *J. Endourol.* 2013;27(7):862–868.

372. Eisenhofer G, Bornstein SR. Surgery: Risks of hemodynamic instability in pheochromocytoma. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010;6(6):301–302.

373. Strebel RT, Müntener M, Sulser T. Intraoperative complications of laparoscopic adrenalectomy. *World J. Urol.* 2008;26(6):555–560.

374. Волкова НИ, Ганенко ЛА, Мажухин ВЮ, Шевченко АН. Дифференциальная диагностика образования надпочечника: описание редкого клинического случая. *Эндокринная хирургия.* 2018;12(3):150-156.

375. Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT, Gosnell J, Clark OH, Duh QY. Clinical spectrum of

pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* 2009;209(6):727-32. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.09.022.

376. Petrie J, Lockie C, Paolineli A, Stevens M, Smith M, Mitchell C, Dubrey SW. Undiagnosed phaeochromocytoma masquerading as eclampsia. *BMJ Case Rep.* 2012;2012. pii: bcr1020114922. doi: 10.1136/bcr.10.2011.4922.

377. Cecchi R, Frati P, Capri O, Cipolloni L. A rare case of sudden death due to hypotension during cesarean section in a woman suffering from pheochromocytoma and neurofibromatosis. *J Forensic Sci.* 2013;58(6):1636-1639.

378. Salazar-Vega JL, Levin G, Sansó G, Vieites A, Gómez R, Barontini M. Pheochromocytoma associated with pregnancy: unexpected favourable outcome in patients diagnosed after delivery. *J Hypertens.* 2014;32(7):1458-63; discussion 1463. doi: 10.1097/HJH.0000000000000215.

379. Madani R, Al-Hashmi M, Bliss R, Lennard TW. Ectopic pheochromocytoma: does the rule of tens apply? *World J Surg.* 2007;31(4):849-54.

380. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans, SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. New syndrome of paraganglioma and somatostatinoma associated with polycythemia. *J Clin Oncol.* 2013;31(13):1690-8. doi: 10.1200/JCO.2012.47.1912.

381. Moreno-Fernández J, García-Manzanares A, Sánchez-Covisa MA, García EI. Clinical management of adrenal incidentalomas: results of a survey. *Endocrinol. Nutr.* 2009;56(10):447–451.

382. Petrie J, Lockie C, Paolineli A, Stevens M, Smith M, Mitchell C, Dubrey SW. Undiagnosed phaeochromocytoma masquerading as eclampsia. *BMJ Case Rep.* 2012;2012. pii: bcr1020114922. doi: 10.1136/bcr.10.2011.4922

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Ларін О.С., Черенько С.М., Товкай О.А., Савран О.В. Лапароскопічна адреналектомія: досвід клініки у визначенні показань та протипоказань до операції, особливостей методу виконання. Львівський медичний часопис. 2005. № 11(2). С. 68–72. *(Здобувач визначав показання і протипоказання до операції, проводив лапароскопічну адреналектомію, виконав аналіз отриманих результатів)*
2. Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. Хірургічне лікування пухлин надниркових залоз у дітей та підлітків. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2008. № 3(24). С. 38–40. *(Здобувачем визначено завдання дослідження, виконано лапароскопічну адреналектомію, узагальнення результатів та підготовку статті до друку).*
3. Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. Досвід лікування спадкових форм феохромоцитом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2009. № 4(29). С. 27–30. *(Здобувачем проведені лапароскопічні адреналектомії у зазначеної групи пацієнтів, їхнє узагальнення та написання статті).*
4. Товкай О.А. Феохромоцитома: сучасні підходи до діагностики та лікування. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2012. № 2(39). С. 19–22.
5. Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. Двобічні об'ємні утворення надниркових залоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013. №1(42). С. 62–70. *(Здобувачем визначено завдання дослідження, виконані лапароскопічні адреналектомії з приводу зазначеної патології, узагальнено результати і підготовлено статтю до друку).*
6. Товкай О.А., Черенько С.М. Дифузна неходжкінська лімфома надниркових залоз в клінічній практиці. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014. № 1(46). С. 24–27. *(Здобувачеві належить ідея*

роботи, виконано лапароскопічні адреналектомії з приводу зазначеної патології, узагальнення результатів та написання статті).

7. Черенько С.М., **Товкай О.А.**, Щекатурова Л.В., Третяк О.Е. Субклінічний синдром Кушинга та його значення в ендокринології та хірургії надниркових залоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014. № 2(47). С. 25–31. *(Дисертанту належить основна ідея, набір клінічного матеріалу, виконання дослідження, статистична обробка, підготовка до друку).*

8. Черенько М.С., Юзвенко Т.Ю., **Товкай О.А.** Рідкісна форма гіперплазії кори надниркових залоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2014. № 3-4(48). С. 53–57. *(Здобувач приймав участь в периопераційному веденні, вивчив безпосередні та віддалені результати лікування, підготував статтю до друку).*

9. Ларін О.С., Черенько С.М., **Товкай О.А.** Феохромоцитома у вагітних: досвід діагностики, лікування, спостереження. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015. № 1(49). С. 62–68. *(Здобувачем визначено завдання дослідження, виконано лапароскопічну адреналектомію, узагальнення результатів та підготовку статті до друку).*

10. Черенько С.М., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Хірургічні ризики виконання лапароскопічної адреналектомії та шляхи їх мінімалізації: досвід семиста операцій. Одеський медичний журнал. 2015. №2(148). С. 86–89. *(Здобувачем оптимізовано методику лапароскопічної адреналектомії у пацієнтів з пухлинами надниркових залоз, виконано узагальнення результатів і написання статті)*

11. Щекатурова Л.В., **Товкай О.А.**, Третяк О.Е. Субклінічний синдром Кушинга надниркового генезу в поєднанні з рецидивом інциденталомі гіпофізу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015. № 3(51). С. 65–69. *(Дисертанту належить основна ідея, виконання дослідження, статистична обробка, підготовка до друку).*

12. Черенько С.М., Щекатурова Л.В., **Товкай О.А.** Патогенетичні варіанти первинного гіперальдостеронізму: аналіз клінічної серії спостережень. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015. №4(52). С. 73–79. *(Здобувачу належить ідея, набір клінічного матеріалу, виконання дослідження, статистична обробка, підготовка до друку).*

13. Черенько С.М., Третяк О.Е., **Товкай О.А.** Адренокортикотропін-незалежна макронодулярна гіперплазія надниркових залоз: перший клінічний досвід в Україні. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016. №2(54). С. 85–93. *(Здобувачем визначено завдання дослідження, виконані лапароскопічні адреналектомії з приводу зазначеної патології, узагальнено результати і підготовлено статтю до друку).*

14. **Товкай О.А.**, Черенько С.М. Метастатичні новоутворення надниркових залоз: питання хірургічної тактики. Львівський медичний часопис. Acta Medica Leopoliensia. 2016. № 22(2). С. 17–22. *(Здобувачем проаналізовано клінічний досвід лікування метастатичних новоутворень надниркових залоз, підготовлено матеріал до друку).*

15. Черенько С.М., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Феохромоцитоми малого розміру: клініко-діагностичні та периопераційні аспекти захворювання. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2016. № 4(56). С. 34-42. *(Здобувачеві належить ідея роботи, виконані лапароскопічні адреналектомії з приводу зазначеної патології, проаналізовано результати лікування, написано статтю).*

16. Кунатовський М.В., Черенько С.М., **Товкай О.А.** Анестезіологічний менеджмент феохромоцитом при лапароскопічних адреналектоміях: аналіз п'ятирічного досвіду застосування. Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. 2016. № 2(8). С. 62–73. *(Здобувач виконував лапароскопічні адреналектомії, провів аналіз результатів лікування, підготував статтю до друку)*

17. **Товкай О.А.**, Уріна М.О, Черенько С.М. Гематоми надниркових залоз: диференційний діагноз та хірургічна тактика. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017. № 4(60). С. 37–42. *(Здобувачем запропоновано алгоритм діагностики та хірургічної тактики при зазначеній патології, вивчено безпосередні та віддалені результати втручань, написано статтю).*

18. Черенько С.М., Зелінська Н.Б., **Товкай О.А.**, Шевченко І.Ю. Первинний альдостеронізм внаслідок адренокортикальної пухлини у дитини: клінічний випадок. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018. №2(62). С. 61–65. *(Здобувачу належить ідея, набір клінічного матеріалу, виконання дослідження, підготовка до друку).*

19. Кунатовський М.В., **Товкай О.А.**, Тарасенко С.О., Єфімова О.О. Аналіз 22-річного досвіду хірургічного лікування пухлин надниркових залоз в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018. №42(64). С. 94–95. *(Дисертант запропонував ідею, здійснив набір клінічного матеріалу, виконав статистичну обробку і підготував статтю до друку).*

Статті у наукових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

20. Черенько С.М., **Товкай О.А.** Симультанне видалення альдостероми надниркової залози та інсуліноми підшлункової залози під час лапароскопічної операції. Клінічна хірургія. 2013. №3(841). С. 70–72. *(Здобувач запропонував алгоритм діагностики та хірургічної тактики при зазначеній патології, вивчив безпосередні та віддалені результати втручань, написав статтю).*

21. Черенько С.М., Дубров С.О., Кунатовський М.В., **Товкай О.А.**, Тарасенко С.О. Анестезіологічний менеджмент феохромоцитом в умовах спеціалізованого ендокринологічного центру. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016. №2(74). С. 71–79. *(Здобувач виконував*

лапароскопічні адреналектомії при зазначеній патології, проаналізував результати лікування, підготував статтю до друку).

Статті у наукових виданнях інших держав, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

22. Черенько С.М., Ларин А.С., **Товкай А.А.** Возможности лапароскопической адреналэктомии в лечении больных с опухолями надпочечников. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2006. №2. С. 41–44. *(Здобувач приймав участь в периопераційному веденні пацієнтів (перед- і післяопераційне ведення, участь в лапароскопічних адреналектоміях), проаналізував результати лікування, підготував статтю до друку).*

23. Donatini G., Kraimps J.L., Caillard C., Mirallie E., Pierre F., De Calan L., Hamy A., Larin O., **Tovkay O.**, Cherenko S. Pheochromocytoma diagnosed during pregnancy: lessons learned from a series of ten patients. Surgical Endoscopy. 2018. Vol. 32(9). P. 3890–3900. *(Здобувач виконував лапароскопічні адреналектомії при зазначеній патології, проаналізував результати лікування, підготував статтю до друку).*

24. Cherenko S.M., Larin O.S., **Tovkai O.A.** Small Pheochromocytomas: Clinical, Diagnostic and Perioperative Issues of Disease. Journal of Endocrinology and Thyroid Research. 2018. Vol. 3(4). doi: 0.19080/JETR.2018.03.555619. *(Дисертант запропонував ідею, здійснив набір клінічного матеріалу, виконав лапароскопічні адреналектомії і підготував статтю до друку).*

Стаття в іншому науковому виданні:

25. Черенько С. М., Ларін О. С., **Товкай О. А.** Адаптація розташування ендоскопічних портів при лапароскопічних адреналектоміях залежно від вікових та клініко-анатомічних особливостей пацієнтів. Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2016. № 20(3). С. 26–30. *(Здобувачем оптимізовано методику лапароскопічної адреналектомії у пацієнтів з*

пухлинами надниркових залоз, здійснено узагальнення результатів і написання статті).

Статті в інших наукових виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз даних:

26. **Товкай О.А.** Кістозні новоутворення надниркових залоз та особливості їх хірургічного лікування. Клінічна хірургія. 2015. № 4(872). С.55–58.

27. Черенько С.М., **Товкай О.А.**, Нечай О.П. Фіксація селезінки як важливий елемент виконання лапароскопічної лівобічної адреналектомії. Клінічна хірургія. 2016. № 2(883). С. 68–70. *(Здобувачем запропоновано методику фіксації селезінки при виконанні лапароскопічної адреналектомії, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, підготовлено статтю до друку).*

Патенти на корисну модель:

28. Черенько С.М., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Патент на корисну модель №81542. Спосіб хірургічного лікування кісти надниркової залози шляхом її лапароскопічної резекції із застосуванням ультразвукових ножиць; власник Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин. № u 2012 11817; заявлено 12.10.2012; опубліковано 10.07.2013; Бюл. № 13. *(Здобувачем запропоновано методику застосування лапароскопічних ножниць, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено патент).*

29. Черенько С.М., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Патент на корисну модель №102425. Спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при правобічній лапароскопічній адреналектомії; власники: Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. № u 2015 04855; заявлено 19.05.2015; опубліковано 26.10.2015; Бюл. №20. *(Здобувач приймав участь в розробці та впровадженні*

вибору точок розташування ендоскопічних портів, оформив опис, формулу та реферат патенту).

30. Ларін О.С., Черенько С.М., **Товкай О.А.** Патент на корисну модель №102426. Спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при лівобічній лапароскопічній адреналектомії; власники Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. № у 2015 04857; заявлено 19.05.2015; опубліковано 26.10.2015; Бюл. №20. *(Здобувач приймав участь в розробці та впровадженні вибору точок розташування ендоскопічних портів, проведенні клінічних досліджень, оформленні патенту).*

31. **Товкай О.А.**, Черенько С.М., Ларін О.С. Патент на корисну модель №102427. Спосіб лієнопексії в процесі виконання лапароскопічної лівобічної адреналектомії; власники: Товкай О.А., Черенько С.М., Ларін О.С. № у 2015 04858; заявлено 19.05.2015; опубліковано 26.10.2015; Бюл. №20. *(Здобувачем удосконалено методику фіксації селезінки, виконані клінічні дослідження, зібрано клінічний матеріал, оформлено патент).*

32. Кунатовський М.В., Ларін О.С., Черенько С.М., Дубров С.О., Тарасенко С.О., **Товкай О.А.** Патент на корисну модель №114471. Спосіб периопераційного попередження та стабілізація інтраопераційного розладу гемодинаміки при анестезіологічному забезпеченні адреналектомії у пацієнтів з феохромоцитомою; власники: Кунатовський М.В., Ларін О.С., Черенько С.М., Дубров С.О., Тарасенко С.О., Товкай О.А.; № у 2016 09338; заявлено 08.09.2016; опубліковано 10.03.2017; Бюл. №5. *(Здобувачем запропонована методика, зібрано клінічний матеріал, проведено його аналіз, оформлено формулу патенту).*

Тези наукових доповідей:

33. Черенько С.М., **Товкай О.А.**, Шептуха С.А. Хірургічне лікування спадкових форм феохромоцитом. IV Міжнародні Пироговські читання, присвячені 200-річчю з дня народження М. І. Пирогова: XXII з'їзд хірургів

України, м. Вінниця, 2–5 червня 2010 року: тези доповіді. Вінниця, 2010. Т.2. С. 222–223. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез).*

34. **Товкай А.А.**, Черенько С.М., Черенько М.С. АКТГ-независимая макронодулярная гиперплазия надпочечников – особенный вариант синдрома Кушинга: обзор и собственный клинический опыт. Современные аспекты хирургической эндокринологии (с участием терапевтов-эндокринологов): II Украинско-российский симпозиум, Харьков, 29 сентября – 1 октября 2011 года: тезисы докладов. Харьков, 2011. С. 421–426. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, проведено аналіз клінічного матеріалу, узагальнення та написання тез).*

35. Черенько С.М., Ларин А.С., **Товкай А.А.** Структура злокачественных новообразований надпочечников среди 500 последовательных адреналэктомий. Современные аспекты хирургической эндокринологии (с участием терапевтов-эндокринологов): II Украинско-российский симпозиум, Харьков, 29 сентября – 1 октября 2011 года: тезисы докладов. Харьков, 2011. С. 455–457. *(Здобувачем проведено клінічні дослідження, їхнє узагальнення та написання тез).*

36. Черенько С.М., Ларин А.С., **Товкай А.А.** Итоги десятилетнего опыта лапароскопических адреналэктомий. Сучасні медичні технології. Сучасні аспекти хірургічної ендокринології (за участю терапевтів-ендокринологів): III Українсько-російський симпозиум, Запоріжжя, 12-14 вересня 2013 року: тези доповіді. Запоріжжя, 2013. С. 217–219. *(Здобувачем проведено лапароскопічні адреналектомії, узагальнення результатів лікування, підготовка тез до друку).*

37. Щекатурова Л.В., Ларин А.С., Черенько С.М., **Товкай А.А.** Отдаленные результаты лечения первичного гиперальдостеронизма в свете совершенствования лечебно-диагностической тактики. Сучасні медичні технології. Сучасні аспекти хірургічної ендокринології (за участю терапевтів-ендокринологів): III Українсько-російський симпозиум, Запоріжжя, 12-14

вересня 2013 року: тези доповіді. Запоріжжя, 2013. С.238–241. *(Здобувачем сформульовано мету дослідження, вивчено віддалені результати лікування, підготовлено тези до друку).*

38. Черенько С.М., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Дискусійні питання у застосуванні лапароскопічної адреналектомії при захворюваннях надниркових залоз. XXIII з'їзд хірургів України, Київ, 21-23 жовтня 2015 р.: тези доповіді. Київ, 2015. С. 605–606. *(Здобувачем проведено лапароскопічні адреналектомії, аналіз результатів лікування, написання тез).*

39. Кунатовський М.В., Дубров С.О., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Феохромоцитома: алгоритм етапного периопераційного гемодинамічного менеджменту. VII Національний конгрес Асоціації анестезіологів України, Дніпро, 21-24 вересня 2016 року: тези доповіді. Медицина невідкладних станів. 2016. №4 (75). С. 189–190. *(Здобувачем проведено лапароскопічні адреналектомії, проаналізовано результати лікування).*

40. Кунатовський М.В., Дубров С.О., Ларін О.С., **Товкай О.А.** Периопераційний гемодинамічний менеджмент при хірургічному лікуванні феохромоцитом. III Міжнародний конгрес з інфузійної терапії, Київ, 6-7 жовтня 2016 року: тези доповіді. Київ, 2016. С. 113. *(Здобувачем сформульовано мету дослідження, вивчено віддалені результати лікування, підготовлено тези до друку).*

41. Кунатовський М.В., Дубров С.О., **Товкай О.А.** Гемодинамічний менеджмент при хірургічному лікуванні феохромоцитом. Сучасні аспекти клінічної ендокринології: в допомогу сімейному лікарю та ендокринологу: Науково-практична конференція, Київ, 22 листопада 2017 року: тези доповіді. Київ, 2017. С. 23–24. *(Здобувачем оптимізовано методику гемодинамічного менеджменту у пацієнтів із феохромоцитомою, здійснено узагальнення результатів і написання тез).*

Науково-методичні рекомендації:

42. Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М., Коваль С.М., Коваленко В.В., Мелліна І.М., Сіренко Ю.М., Колесник М.О., Дудар І.О., Ковальова О.М., Ларін О.С., Паньків В.І., Черенько С.М., Міщенко Л.А., Радченко А.Д., Артеменко В.О., Рековець О.Л., **Товкай О.А.** Рекомендації з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій: [методичні рекомендації]. МОЗ України, Київ, 2014. 64 с. *(Здобувачем запропоновано алгоритм діагностики та хірургічної тактики при зазначеній патології).*

43. Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М., Коваль С.М., Коваленко В.В., Мелліна І.М., Сіренко Ю.М., Колесник М.О., Дудар І.О., Ковальова О.М., Ларін О.С., Паньків В.І., Черенько С.М., Міщенко Л.А., Радченко А.Д., Артеменко В.О., Рековець О.Л., **Товкай О.А.** Рекомендації Української асоціації кардіологів, Української асоціації ендокринних хірургів, Асоціації нефрологів України з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій 2014 р. Артериальная гипертензия. 2014. №3(35). С. 64–93. *(Здобувачем запропоновано алгоритм діагностики та хірургічної тактики при зазначеній патології).*

44. Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М., Коваль С.М., Коваленко В.В., Мелліна І.М., Сіренко Ю.М., Колесник М.О., Дудар І.О., Ковальова О.М., Ларін О.С., Паньків В.І., Черенько С.М., Міщенко Л.А., Радченко А.Д., Артеменко В.О., Рековець О.Л., **Товкай О.А.** Рекомендації Української асоціації кардіологів, Української асоціації ендокринних хірургів, Асоціації нефрологів України з диференційної діагностики артеріальних гіпертензій. Международный эндокринологический журнал. 2014. №8(64). С. 125–154. *(Здобувачем запропоновано алгоритм діагностики та хірургічної тактики при зазначеній патології).*

ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар КУ «МКЛЕ та
ШМД м. Запоріжжя»
проф. Завгородній С.М.
«10» грудня 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів науково-дослідної роботи відділу ендокринної хірургії УНПЦХТЕО і Т
МОЗ України

1. Назва впровадження: *Спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при лівобічній лапароскопічній адреналектомії*
2. Установа розробник: *Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*
3. Джерело інформації: *Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А., Патент на корисну модель № 102426 «Спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при лівобічній лапароскопічній адреналектомії» // Бюл. № 20.*
4. Впроваджено: *КУ «МКЛЕ та ШМД м. Запоріжжя» 1 хірургічне відділення*
5. Строки впровадження: *вересень 2015 – листопад 2015 рр.*
6. Загальна кількість *4 хворих з пухлинами лівої надниркової залози, яким була виконана лапароскопічна адреналектомія.*
7. Ефективність впровадження: *даний спосіб, з урахуванням конституційних і топографічних особливостей, дозволяє забезпечити хорошу візуалізацію, мобілізацію надниркової залози та її новоутворення, запобігає ураженню тканин і судин, а ергономічність рухів хірурга – знижує час виконання хірургічного втручання і перебування в стаціонарі, зменшує затрати на лікування.*
8. Зауваження, пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження:
завідувач 1-м хірургічним відділенням к.мед.н доц.

Рилов А.І.

ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.С. Головного лікаря КУ „ЗОКЛ” ЗОР

Євченко Т.П.

2014р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів науково-дослідної роботи відділу ендокринної хірургії УНПЦХТЕОТ

1. Назва впровадження: *спосіб хірургічного лікування кісти надниркової залози шляхом її лапароскопічної резекції із застосуванням ультразвукових ножниць.*
2. Установа розробник: *Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*
3. Джерело інформації: *Спосіб хірургічного лікування кісти надниркової залози шляхом її лапароскопічної резекції із застосуванням ультразвукових ножниць. / Патент на корисну модель №81542 (опубл. 10.07.2013, бюлетень № 130) / Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А.*
4. Впроваджено: *КУ „Запорізька обласна клінічна лікарня” ЗОР*
5. Строки впровадження: *лютий 2014 – вересень 2014 рр.*
6. Загальна кількість: *4 хворих з кістою надниркової залози, яким була виконана лапароскопічна резекція надниркової залози із застосуванням ультразвукових ножниць.*
7. Ефективність впровадження: *скорочення часу на виконання хірургічних втручань, зниження післяопераційних ускладнень, попередження хронічної надниркової недостатності, збереження функції надниркових залоз, збереження працездатності та якості життя, зниження матеріальних витрат на реабілітацію, лікування ускладнень та компенсацію препаратами глюкокортикоїдних гормонів хронічної надниркової недостатності, зниження матеріальних витрат на лікування у зв'язку із скороченням часу перебування на ліжку.*
8. Зауваження, пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням трансплантації

та хронічного гемодіалізу

з ліжками ендокринної хірургії

Русанов І.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар,
Світловський О.В.

« » _____ 2015р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів науково-дослідної роботи відділу ендокринної хірургії УНПЦХТЕО і ТМОЗ України

1. Назва впровадження: *«Спосіб лієнопексії в процесі виконання лапароскопічної лівобічної адреналектомії»*
2. Установа розробник: *Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*
3. Джерело інформації: *Товкай О.А., Черенько С.М., Ларін О.С., Патент на корисну модель № 102427 «Спосіб лієнопексії в процесі виконання лапароскопічної лівобічної адреналектомії» // Бюл. № 20.*
4. Впроваджено: (назва установи) *КЗ «Міська клінічна лікарня №2 «ДОР» м. Кривий Ріг*
5. Строки впровадження: *вересень 2015 – листопад 2015 рр.*
6. Загальна кількість *3 хворих з пухлинами лівої надниркової залози, яким була виконана лапароскопічна адреналектомія з виконанням лієнопексії.*
7. Ефективність впровадження: *даний спосіб дозволяє знизити післяопераційні ускладнення при виконанні лівобічної адреналектомії та є простим у виконанні.*
8. Зауваження, пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження:

кмн. доцент кафедри хірургії,
травматології та ортопедії ФПО

Міхно С.П.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів науково-дослідної роботи відділу ендокринної хірургії УНПЦЕХТЕО і ТМОЗ України

1. Назва впровадження: *Спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при правобічній лапароскопічній адреналектомії*
2. Установа розробник: *Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*
3. Джерело інформації: *Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А., Патент на корисну модель № 102425 «Спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при правобічній лапароскопічній адреналектомії» // Бюл. № 20.*
4. Впроваджено: *Львівська обласна клінічна лікарня, хірургічне відділення №3*
5. Строки впровадження: *вересень 2015 – листопад 2015 рр.*
6. Загальна кількість *4 хворих з пухлинами правої надниркової залози, яким була виконана лапароскопічна адреналектомія.*
7. Ефективність впровадження: *даний спосіб, з урахуванням конституційних і топографічних особливостей, дозволяє забезпечити хорошу візуалізацію, мобілізацію надниркової залози та її новоутворення, запобігає ураженню тканин і судин, а ергономічність рухів хірурга – знижує час виконання хірургічного втручання і перебування в стаціонарі, зменшує затрати на лікування.*
8. Зауваження, пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження
завідувач хірургічним відділенням №3

Ю.І. Шаваров

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Головний лікар КУ «МКЛЄ
 та ПМД м. Запоріжжя»
 проф. Завгородній С.М.
 «24» вересня 2014р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів науково-дослідної роботи відділу ендокринної хірургії УНПЦХТЕОТ

1. Назва впровадження: *спосіб хірургічного лікування кісти надниркової залози шляхом її лапароскопічної резекції із застосуванням ультразвукових ножниць.*
2. Установа розробник: *Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*
3. Джерело інформації: *Спосіб хірургічного лікування кісти надниркової залози шляхом її лапароскопічної резекції із застосуванням ультразвукових ножниць. / Патент на корисну модель №81542 (опубл. 10.07.2013, бюлетень № 130) / Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А.*
4. Впроваджено: *КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої допомоги м. Запоріжжя»*
5. Строки впровадження: *лютий 2014 – вересень 2014 рр.*
6. Загальна кількість *5 хворих з кістою надниркової залози, яким була виконана лапароскопічна резекція резекція надниркової залози із астосуванням ультразвукових ножниць.*
7. Ефективність впровадження: *скорочення часу на виконання хірургічних втручань, зниження післяопераційних ускладнень, попередження хронічної надниркової недостатності, збереження функції надниркових залоз, збереження працездатності та якості життя, зниження матеріальних витрат на реабілітацію, лікування ускладнень та компенсацію препаратами глюкокортикоїдних гормонів хронічної надниркової недостатності, зниження матеріальних витрат на лікування у зв'язку із скороченням часу перебування на ліжку.*
8. Зауваження, пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження:

зав.від. тора кальної хірургії



к.мед.н. Телушко Я.В.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів науково-дослідної роботи відділу ендокринної хірургії УНПЦХТЕО і Т
МОЗ України

1. Назва впровадження: *Спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при лівобічній лапароскопічній адреналектомії*
2. Установа розробник: *Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*
3. Джерело інформації: *Черенько С.М., Ларін О.С., Товкай О.А., Патент на корисну модель № 102426 «Спосіб вибору точок розташування ендоскопічних портів при лівобічній лапароскопічній адреналектомії» // Бюл. № 20.*
4. Впроваджено: *Львівська обласна клінічна лікарня, хірургічне відділення №2*
5. Строки впровадження: *вересень 2015 – листопад 2015 рр.*
6. Загальна кількість *3 хворих з пухлинами лівої надниркової залози, яким була виконана лапароскопічна адреналектомія.*
7. Ефективність впровадження: *даний спосіб, з урахуванням конституційних і топографічних особливостей, дозволяє забезпечити хорошу візуалізацію, мобілізацію надниркової залози та її новоутворення, запобігає ураженню тканин і судин, а ергономічність рухів хірурга – знижує час виконання хірургічного втручання і перебування в стаціонарі, зменшує затрати на лікування.*
8. Зауваження, пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження
завідувач хірургічним відділенням №2


М.П. Попик