

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬШИХ И ГИГАНТСКИХ ФЕОХРОМОЦИТОМ**О. Н. Садриев^{1,2}, А. Д. Гаиров^{1,2}, Е. Л. Калмыков², М. М. Маризоева³, А. Р. Кодиров⁴,
О. Б. Бобджонова²**¹Республиканский научный центр сердечно–сосудистой хирургии, г. Душанбе, Республика Таджикистан,²Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино,³Городской родильный дом № 2 Управления здравоохранения Хукумата, г. Душанбе,⁴Городской медицинский центр Управления здравоохранения Хукумата, г. Душанбе**PECULIARITIES OF DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF LARGE AND GIANT PHEOCHROMOCYTOMAS****O. N. Sadriyev^{1,2}, A. D. Gaibov^{1,2}, E. L. Kalmykov², M. M. Marizoyeva³, A. R. Kodirov⁴,
O. B. Bobjonova²**¹Republican Scientific Centre of Cardio–Vascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan,²Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino,³Municipal Maternity Hospital № 2 of Health Department Khukumata, Dushanbe,⁴Municipal Medical Centre of Health Department Khukumata, Dushanbe**Реферат**

Проанализированы результаты комплексной диагностики, предоперационной подготовки и хирургического лечения 13 пациентов по поводу больших и гигантских феохромоцитом (ФХЦ). Всем больным проведен комплекс лабораторно–инструментальных методов исследования, включавший определение экскреции метанефринов (МН), ультразвуковое исследование (УЗИ), трехфазную компьютерную томографию (КТ), селективную рентгеноконтрастную ангиографию, что позволило правильно установить диагноз и определить тактику лечения. Несмотря на длительное существование артериальной гипертензии (АГ) и наличие типичных клинических проявлений ФХЦ, только у 2 пациентов диагноз установлен своевременно. Основным компонентом предоперационной подготовки явилось применение селективного α –адреноблокатора доксазозина в начальной дозе 4 мг с постепенным увеличением до 12 мг в сутки. Оперативное вмешательство выполнено у всех пациентов – расширенная адреналэктомия с удалением прилегающих участков жировой ткани и лимфатических узлов. Размеры удаленной ФХЦ составляли в среднем $(103,2 \pm 10,1) \times (93,1 \pm 8,2)$ мм, масса опухоли $(570,2 \pm 25,1)$ г. В ближайшем послеоперационном периоде у одного больного возникла серома операционной раны, у 2 – острая надпочечниковая недостаточность, которые успешно устранены консервативным путем. У всех больных ФХЦ соответствовала 4 – 7 баллам (по шкале PASS). В отдаленном периоде рецидивов заболевания не было. В ближайшем и отдаленном периоде две пациентки забеременели и родили живых доношенных детей.

Ключевые слова: феохромоцитома; α –адреноблокаторы; адреналэктомия.**Abstract**

Results of complex diagnosis, preoperative preparation and surgical treatment of 13 patients for large and giant pheochromocytomas are analyzed. To all the patients complex of laboratory–instrumental methods of investigation, including determination of the metanephrens excretion, ultrasonographic investigation, three–phase CT, selective roentgenocontrasting angiography was applied, what permitted to establish the diagnosis correctly and to determine the treatment tactics. In spite of a long–term existence of arterial hypertension and presence of typical clinical signs of pheochromocytomas, in 2 patients only the diagnosis was established timely. Application of selective α –adrenoblocking agent doxazosine in initial dose of 4 mg with staged enhancement up to 12 mg in a day was the main component of preoperative preparation. Operative intervention was performed in all patients – extended adrenalectomy with excision of adjacent parts of the fat tissue and lymphatic nodes. Dimensions of the excised pheochromocytomas have constituted $(103.2 \pm 10.1) \times (93.1 \pm 8.2)$ mm at average, and tumoral mass – (570.2 ± 25.1) g. In immediate postoperative period in one patient postoperative wound seroma have occurred, in 2 – an acute suprarenal insufficiency, which were eliminated by applying of conservative method. In all the patients pheochromocytomas were characterized and have constituted 4 – 7 points (in accordance to the PASS scale). In remote period the disease recurrence was absent. In immediate and remote period two womn–patients have got pregnant and gave a birth to living full–term new–born children.

Keywords: pheochromocytoma; α –adrenoblocking agents; adrenalectomy.

Внедрение высокоинформативных методов исследования, в частности, КТ и магниторезонансной томографии (МРТ) позволило с высокой точностью диагностировать различные опухоли надпочечников, в том числе ФХЦ, на ранних стадиях,

до появления глубоких гормональных изменений и нарушения функций жизненно важных органов [1, 2]. Однако сегодня частота выявления больших ФХЦ составляет от 1,2 до 29,6% [2 – 5]. Причинами поздней диагностики ФХЦ в основном явля-

ются неспецифичность клинических проявлений, медленный рост опухоли, ее доброкачественный характер и небольшая частота, хотя одним из основных клинических признаков заболевания у большинства пациентов является тяжелый

гіпертензивний синдром [3, 6]. Ріст ФХЦ становить приблизительно 0,3 до 11 мм в рік, що відповідає збільшенню ризику малигнізації опухолі, розпаду і кровотечення в декілька раз [2, 5].

Найбільш важким ускладненням більших опухолей вважається проростання в сусідні анатомічні утворення і зрощення з крупними судинами, що супроводжується формуванням отечного і/або ішемічного синдромів і значно ускладнює технічне виконання оперативного втручання [3, 7].

По приводу малих і середніх ФХЦ адреналектомію виконують з застосуванням відеоендоскопічних технологій, маючи перевагу по порівнянню з відкритим доступом. Однак можливості здійснення ендоскопічної адреналектомії при лікуванні більших ФХЦ обмежені із-за складності візуалізації центральної вени опухолі, необхідності достаточної мобілізації опухолі, близького розположення судин, що збільшує ризик виникнення кровотечення і важких гемодинамічних порушень [3]. Виконання відкритої адреналектомії дозволяє більш радикально, за більш короткий час і з меншим ризиком важкого ятрогенного пошкодження виконати оперативне втручання [3, 5, 7].

Ціль дослідження: узагальнення власного досвіду хірургічного лікування пацієнтів по приводу більших і гігантських ФХЦ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ІСЛІДУВАННЯ

Проаналізовані результати комплексної діагностики і хірургічного лікування 13 пацієнтів по приводу ФХЦ діаметром більш 8 см в період з 2006 по 2016 г. Жінок було 9 (69,2%), чоловіків – 4 (30,8%). Вік більших від 17 до 58 років, в середньому (44,1 ± 5,6) років. У 12 (92,3%) пацієнтів відзначена одностороння локалізація (правостороння – у 7, лівостороння – у 5) опухолі, у 1 – двостороннє ураження надпочечників. Довготривалість захворювання від перших симптомів до госпіталізації становила в середньому (8,2 ± 1,8) років.

Крім ретельного аналізу анамнезу захворювання і результатів раніше проведених діагностичних досліджень, більшим виконані УЗІ, трьохфазна спіральна КТ (СКТ), аортографія і селективна артеріографія опухолі надпочечника.

У всіх пацієнтів визначали екскрецію МН в добовій сечі методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням лабораторних реагентів MetCombi ELISA EIA-4083 (Німеччина).

Застосовували стандартні методи статистичного аналізу, визначали медіану (Me), верхній (Q25) і нижній (Q75) квартилі. Достовірність різних визначали з використанням критерію Манна-Уїтні, Краскела-Уолліса. Різниця показувачів вважали статистично значимими при $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Всі пацієнти госпіталізовані для планового хірургічного лікування по приводу ФХЦ в строки в середньому через 5 років після появи перших симптомів захворювання. При цьому тільки 2 (15,4%) пацієнтів періодично спостерігали ендокринолог і кардіолог, проводили консервативне лікування, решту пацієнтів в строки довготривалого лікування лікували по приводу гіпертензивної хвороби.

Причинами пізнього звернення більших виявилися помилки в розпізнаванні ФХЦ лікарями первинного зв'язу (у 11), довготривале самостійне застосування різних гіпотензивних засобів (у 5), самостійне лікування (у 4).

Клінічні прояви більших і гігантських ФХЦ характеризувалися значною варіабельністю і непостійними симптомами. Основним симптомом було підвищення артеріального тиску (АД). Кризове перебіг АГ (катехоламіновий криз) на фоні нормального АД відзначено у 10 (76,9%) пацієнтів, на фоні вихідно підвищеного АД – у 3 (23,1%).

У 8 (61,5%) більших відзначені церебральні, кардіальні і офтальмологічні ускладнення довготривалої неконтрольованої АГ, в частині, постінфарктний кардіосклероз – у 1 (7,7%), залишкові явища

перенесеного геморагічного інсульту – у 1 (7,7%), постінфарктний кардіосклероз і залишкові явища перенесеного геморагічного інсульту – у 1 (7,7%), мерцательна аритмія – у 4 (30,7%), частичне відшарування сітчатки – у 1 (7,7%).

У 3 (23,1%) жінок в анамнезі були дані про неодноразову патологічне кровотечення з матки в строки менструального циклу, у 1 пацієнтки після видалення ФХЦ правої надпочечника виникла вагітність на фоні наявної протилежної сторони ФХЦ [8].

Вміст МН в добовій сечі становив 1760 [1370; 3505] мкг/сут, в нормі 6 – 115 мкг/сут ($p < 0,001$); норметанефрину – 1710 [1315; 3455] мкг/сут, в нормі 10 – 146 мкг/сут ($p < 0,001$).

Основною метою застосування променевої діагностики була необхідність встановлення/виключення новоутворення надпочечників як причини гіпертензивного синдрому.

Виконання СКТ дозволило вивчити топографічно-анатомічні взаємовідносини опухолі з сусідніми органами і анатомічними утвореннями: при правосторонній локалізації – з печінкою, нижньою порожнистою веною, ниркою; при лівосторонній – з селезінкою, хвостом піджелудочної залози, лівою ниркою.

По даним УЗІ, новоутворення розташовувалися в проекції надпочечників, були округлою або овальною формою, як правило, з рівними контурами, гомогенною або гетерогенною структурою, підвищеною ехогенністю, іноді відзначалися анехогенні ділянки, що відповідали зонам руйнування. Тканина надпочечника не визначалася. Розміри виявлених ФХЦ становили в середньому (108,5 ± 6,7) мм.

Основним методом візуалізації ФХЦ в нинішній час вважається СКТ. ФХЦ були овальною, округлою або неправильною веретенообразною формою, гомогенною або гетерогенною структурою, показувачі щільності від +28 до +42 ед. Н, середня щільність без контрастування +26,1 ± 4,2 ед. Н. Діаметр виявлених ФХЦ по даним СКТ становив в середньому (105,7 ± 6,2) мм.

При исследовании КТ–плотности в разных фазах выведения контрастного вещества ФХЦ отмечена тенденция к задержке контрастного вещества, плотность при контрастировании в среднем $+35,9 \pm 7,2$ ед. Н, при этом показатели плотности медленно снижались в течение от 11 до 14 мин, в среднем $(12,1 \pm 0,4)$ мин, что свидетельствовало о доброкачественном характере ФХЦ. Измерение этого показателя позволяло дифференцировать ФХЦ от других форм гормонально–активных опухолей надпочечников, в частности, адренокортикального рака, метастатической карциномы.

У больных в целях более тщательного изучения ангиоархитектоники опухоли, определения прорастания опухоли в крупные сосуды брюшинного пространства, а также признаков их злокачественного перерождения пациентам проведена ангиография с селективной артериографией сосудов надпочечника.

Необходимость ее проведения обоснована тем, что с помощью УЗИ и СКТ невозможно идентифицировать центральную надпочечниковую вену и артерии малого диаметра. Применение ангиографии позволило более четко изучить особенности ангиоархитектоники опухоли, ее отношение к магистральным венам и артериям соседних органов, аорте и нижней полой вене. На основании комплексного применения топических методов диагностики выбирали хирургический доступ для удаления новообразования.

Основным компонентом предоперационной подготовки было применение α –адреноблокатора пролонгированного действия доксазолина, который назначали в дозе 4 мг 2 раза в сутки внутрь, с постепенным повышением дозы до 12 мг/сут. В течение 5 – 7 сут пациентам для профилактики ортостатической гипотензии рекомендовали строгий постельный режим с одновременной коррекцией гиповолемии и гомеостаза. Длительность предоперационной подготовки в среднем $(14,3 \pm 1,1)$ сут.

При госпитализации у всех пациентов отмечено повышение АД, при применении доксазолина – его достоверное снижение до нормы ($p < 0,001$).

Для достижения β –блокирующего эффекта при наличии тахикардии применяли кардиоселективные средства (метопролол, атенолол) после достижения α –блокирующего эффекта доксазолина, через 5 – 7 сут.

В целях устранения мерцательной аритмии 4 пациентам дополнительно назначали дигоксин и калий–магниевого смесь (калия хлорид 4% 30 мл, магния сульфат 2,4% 10 мл, изотонический раствор натрия хлорида 500 мл).

Проведение комплексной патогенетически обоснованной предоперационной подготовки позволило у всех больных стабилизировать нарушения гемодинамики и относительно безопасно произвести адреналэктомию.

Все пациенты оперированы в плановом порядке с применением торакофренолюмботомного доступа, оптимального для выполнения адреналэктомии по поводу больших ФХЦ, обеспечивающего оптимальный угол операционного действия, что позволяет выполнить операцию радикально и безопасно [7].

Удаление больших опухолей правой надпочечника имеет некоторые особенности, в частности, зону впадения центральной вены опухоли и зону сосудистой ножки правой почки. Выполнение операции сопряжено с риском их ятрогенной травмы, в связи с чем опухоль следует мобилизовать из нижнего ее полюса и снизу от сосудистой ножки правой почки [2].

Из–за больших размеров новообразования лигирующие центральной вены надпочечника на ранних этапах адреналэктомии неосуществимо, поскольку она отходит от оставшейся небольшой части ткани самой железы, расположенной высоко и в глубине, из–за смещения ее опухолью.

Определенные трудности при левосторонней адреналэктомии возникают при визуализации хвоста поджелудочной железы и мобилизации центральной вены опухоли, которая впадает в почечную вену. Во избежание травмы сосудистой ножки левой почки необходима ее деликатная мобилизация и взятие на сосудистые турникеты для адекватного контроля при необходимости. В наших наблюдениях у всех больных

выполнена расширенная адреналэктомию. Размеры удаленных ФХЦ составили в среднем $(103,2 \pm 10,1) \times (93,1 \pm 8,2)$ мм, масса – $(570,2 \pm 25,1)$ г.

После операции специфических осложнений не было. Все пациенты живы, в одном наблюдении возникла серома операционной раны. Дренажные трубки удаляли на 3 – 7–е сутки после операции. В интра– и послеоперационном периоде заместительная гормональная терапия применена у 2 пациентов. В раннем послеоперационном периоде нормализация АД отмечена у всех больных.

Гистологическая оценка удаленных ФХЦ произведена согласно шкале отсчета гистологических признаков, предполагающих малигнизацию опухоли (PASS) [9]. У всех больных ФХЦ соответствовали 4 – 7 баллам.

В 3 наблюдениях ФХЦ имели альвеолярный вариант строения, в 2 – трабекулярный, в 8 – дисконкомплексированный.

По данным клинических, лабораторных и инструментальных методов топической диагностики рецидив заболевания не выявлен.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема ранней диагностики ФХЦ является одной из актуальных в хирургии, что обусловлено относительно небольшой частотой, неспецифичностью клинических проявлений, сложностями диагностики в ранних стадиях заболевания [3, 6].

По данным литературы, частота выявления больших ФХЦ составляет 1,2 – 29,6%, при этом риск возникновения сердечно–сосудистых осложнений увеличивается в несколько раз [2 – 5].

Гигантскими считают ФХЦ, диаметр которых превышает 10 см, масса – 500 г [3].

Жизнеугрожающими осложнениями ФХЦ считают острое нарушение мозгового и коронарного кровообращения, острую левожелудочковую недостаточность, расслоение стенки аорты, отек легких, разрыв опухоли с массивным кровотечением [4, 8].

Частота поздней диагностики ФХЦ составила 83,8%, причинами этого является неспецифичность

клинических проявлений заболевания [4]. Сходные данные получены и нами, 84,6% пациентов обратились поздно вследствие неправильной диагностики и лечения.

По нашему мнению, показатели выживаемости этих пациентов обусловлены адаптацией сердечно-сосудистой системы к резким перепадам АД.

Вместе с тем, поздняя диагностика ФХЦ является основным фактором увеличения размеров опухоли, повышения риска малигнизации и таких деструктивных изменений в ней, как некроз, кальцификация, кровоизлияние.

Для получения максимальной информации об анатомо-топографических характеристиках больших новообразований, кроме применения УЗИ и СКТ, авторы рекомендуют проведение аортографии с селективной артериографией опухоли. По нашему мнению, такая тактика оправдана, селективная ангиография позволяет более четко изучить особенности ангиоархитектоники опухоли и ее взаимоотношения с магистральными сосудами брюшинного пространства.

В последние годы при адrenaлэктомии все чаще используют эндоскопическую и миниинвазивные доступы. При применении миниинвазивных доступов отмечают небольшую частоту интра- и послеоперационных осложнений, незначительно выраженный болевой синдром, уменьшение продолжительности лечения пациентов в стационаре, быстрое восстановление

трудоспособности, хороший косметический эффект [3].

Однако, учитывая особенности кровоснабжения надпочечников при наличии больших новообразований, предпочтение отдают выполнению адrenaлэктомии с использованием открытых хирургических доступов, из которых оптимальным является торакофренолюмботомный [3, 7]. Доступ травматичный, однако только широкое поле операционного действия позволяет хирургу радикально удалить большие опухоли надпочечников, при необходимости – осуществить диссекцию регионарных лимфатических узлов, избежать ятрогенной травмы сосудов и органов брюшинного пространства, а также массивной кровопотери.

После операции, выполненной с применением больших доступов, возможно возникновение кровотечения, эмпиемы плевры, гемо- и пневмоторакса, послеоперационного панкреатита, различных гнойных осложнений заживления раны.

В ранние сроки после своевременно выполненного хирургического вмешательства по поводу ФХЦ нормализацию АД отмечают практически у всех пациентов, однако в средне-отдаленном периоде вследствие появления истинных или ложных рецидивов у 11,2% пациентов возобновляются клинические проявления заболевания, повышается АД [10].

Частота истинного рецидива ФХЦ составляет 6,15%, его причинами являются мультицентрический

характер опухоли, распространение опухоли на окружающие органы и ткани, наличие сосудистых опухолевых эмболов [2, 10]. Высокая частота возникновения рецидива отмечена при удалении опухоли с оставлением интактной части органа. Вместе с тем, в наших наблюдениях в сроки от 7 мес до 8 лет рецидива опухоли не было. Возможно, это обусловлено выполнением расширенной адrenaлэктомии с удалением интактных участков прилегающей жировой клетчатки.

Выводы

1. Комплексная диагностика, адекватная предоперационная подготовка и выполнение расширенной адrenaлэктомии по поводу больших и гигантских ФХЦ с применением торакофренолюмботомного доступа позволяют у большинства пациентов достичь хороших результатов.

2. Наличие цереброкardiaльных и офтальмологических осложнений ФХЦ не является абсолютным противопоказанием к проведению оперативного лечения.

3. Во избежание ятрогенной травмы крупных сосудов брюшинного пространства и радикального удаления опухоли адrenaлэктомию по поводу больших ФХЦ следует выполнять в специализированных клиниках, располагающих достаточным опытом оперативных вмешательств при опухолевом поражении надпочечников.

REFERENCES

1. Sadriev ON, Gaibov AD, Gulmuradov TG, Anvarova ShS. *Vozможности luchevykh metodov issledovaniya v diagnostike opukholey nadpochechnikov*. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I. P. Pavlova. 2016;(2):107–16. [In Russian].
2. Gaibov AD, Anvarova ShS, Kamolov AN, i dr. *Nekotorye osobennosti diagnostiki i lecheniya bolnykh s opukholyami nadpochechnikov*. Vestnik Avitsenny. 2011;(4):19 – 24. [In Russian].
3. Bondarenko VO, Lutsevich OE. *Topograficheskaya diagnostika i khirurgicheskie vmeshatelstva pri gigantikh feokhromotsitomakh nadpochechnika*. Khirurgiya. Zhurn. im. N. I. Pirogova. 2011;(3):13–8. [In Russian].
4. Romashchenko PN, Maystrenko NA, Pashchenko OB, i dr. «Nemye» feokhromotsitomy. Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova. 2004;163(3):22–7. [In Russian].
5. Privalov YuV, Kulikov LK, Bykova NM, Sobotovich VF. *Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie feokhromotsitom u patsientov s intsidentalomami nadpochechnikov*. Novosti khirurgii. 2013;21(5):24–30. [In Russian].
6. Sadriev ON, Gaibov AD, Kalmykov EL, Anvarova ShS. *Kompleksnaya diagnostika i khirurgicheskaya taktika pri dvukhstoronnikh feokhromotsitomakh*. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I. P. Pavlova. 2016;24(3):118–25. [In Russian].
7. Sadriev ON, Gaibov AD. *Obosnovanie vybora khirurgicheskogo dostupa dlya adrenalectomii*. Novosti khirurgii. 2015;23(2):145–54. [In Russian].
8. Sadriev ON, Gaibov AD, Kalmykov EL. *Feokhromotsitoma pri beremennosti*. Annaly khirurgii. 2016;21(6):407–10. [In Russian].
9. Thompson LDR. *Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: A clinicopathologic and Immunophenotypic study of 100 cases*. Am J Surg Pathol. 2002;26(5):551–66. PMID: 11979086.
10. Beltsevich DG, Kuznetsov NS. *Prichiny retsidivov u bolnykh s opukholyami khromaffinnoy tkani*. Khirurgiya. Zhurn. im. N. I. Pirogova. 2002;(8):19–23. [In Russian].