

M. Teichert, L.E. Visser, R.H. van Schaik [et al] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — № 28 (4). — P. 771–776.

10. Vitamin K epoxide reductase genetic polymorphism is associated with venous thromboembolism: results from the EDITH Study / K. Lacut, C. Larramendy-Gozalo, G. Le Gal [et al] // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — № 5 (10). — P. 2020–2024.

11. VKORC1 pharmacogenomics summary / R. Owen, L. Gong, H. Sagreiya [et al] // *Pharmacogenet. Genomics.* — 2010. — № 20 (10). — P. 642–644.

12. Warfarin anticoagulant therapy: a Southern Italy pharmacogenetics-based dosing model / C. Mazzaccara, V. Conti, R. Liguori [et al] // *PLoS One.* — 2013. — № 8 (8). — P. e71505.

РЕЗЮМЕ

П. А. Лавринов, Н. И. Белова, Н. А. Воробьева

Полиморфизмы гена *VKORC1* -1639 G/A и 1173 C/T в популяции коренных жителей Ненецкого автономного округа

По данным исследования, распространенность полиморфизмов гена *VKORC1* в популяции коренных жителей Ненецкого автономного округа значительно отличается от

таковой у жителей г. Архангельска. У ненцев преобладал аллель 1173T в гомозиготной форме, что может оказывать протективный эффект по отношению к тромбозам, но повышает риск кальцификации стенок артерий и передозировки непрямыми антикоагулянтами.

Ключевые слова: ненцы, *VKORC1*, витамин К, гемостаз, варфаринотерапия.

SUMMARY

P. A. Laurinov, N. I. Belova, N. A. Vorobyeva

***VKORC1* gene -1639 G/A and 1173 C/T polymorphisms in Nenets autonomous district indigenous population**

According to the data obtained the *VKORC1* gene polymorphism prevalence in the native population of the Nenets autonomous region differed significantly from that in the Arkhangelsk population. The homozygous form of 1173T allele prevailed in the nenets. This may be protective against thrombosis but it increases the risk of artery calcification and of indirect overdosing of anticoagulants.

Key words: nenets, *VKORC1*, vitamin K, hemostasis, warfarinotherapy.

© В. Г. Чаусова, П. А. Панкова, Э. А. Рамазанова, 2014 г.
УДК 616.45-006-089

**В. Г. Чаусова, П. А. Панкова,
Э. А. Рамазанова**

ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИКАЛЬНЫХ И ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ОПУХОЛЯХ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кафедра общей хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Сектор эндокринной хирургии Института эндокринологии Федерального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы значительно увеличилось количество проводимых хирургических вмешательств на надпочечниках. Одной из причин стала более частая выявляемость новообразований этих органов. Только при выполнении компьютерной томографии (КТ) бессимптомные образования надпочечников выявляются в 0,6–4,4 % всех исследований [2, 5]. Распространенность же этой патологии по данным аутопсии достигает 9 % [2, 5].

Нередко выявляются двусторонние поражения надпочечников. Так, среди альдостеронпродуцирующих образований двухсторонняя локализация достигает 4,3 % [8]. При спорадических формах

феохромоцитом частота поражения обоих надпочечников составляет 10 %, а при некоторых наследственных формах достигает 80 % [15].

Кроме того, причиной высокой оперативной активности в отношении образований надпочечников является несовершенство дооперационной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований [10, 13]. Связано это с тем, что основным различием между аденомами и высокодифференцированными карциномами коры надпочечников ранних стадий является инвазия капсулы опухоли и сосудов, оценить которую возможно только при гистологическом исследовании операционного материала. На дооперационном этапе оценить эти критерии невозможно. Не решает этот вопрос и дооперационная биопсия [1]. В связи с этим ведется активный поиск дооперационных критериев злокачественности, которые могли бы коррелировать с морфологическими характеристиками опухоли.

Многими авторами доказана прямая зависимость между размером образования и его злокачественностью, однако мнения о том, при каких размерах опухоли необходимо ее удалять, разнятся. Большинство авторов ставят показания к адреналэктомии при размере образования более 3–4 см [2], но некоторые считают возможным наблюдать опухоли до 6 см в диаметре, в связи с тем что большинство образований при последующем гистологическом исследовании (до 96 %) оказываются доброкачественными [2, 4].

Такой современный метод визуализации, как, например, КТ, также не позволяет однозначно опре-

делить характер образования. По данным литературы, злокачественные опухоли чаще всего имеют нативную плотность от 25 — 49 HU, но некоторые авторы указывают, что они могут иметь и более низкую плотность [4, 11]. Такие же критерии, как неоднородность структуры и четкость контура, не имеют существенных различий между доброкачественными и злокачественными образованиями на ранних стадиях и становятся значимыми только при запущенном процессе, инвазии опухоли в соседние органы и ткани.

Таким образом, последним диагностическим этапом является операция с последующим гистологическим исследованием образования. Невозможность заранее, на дооперационном этапе, исключить злокачественность опухоли вынуждает расширять показания к оперативному лечению. Принятые на сегодняшний день стандарты диктуют при этом удалять орган целиком даже при небольших образованиях.

Адреналэктомия у пациентов с билатеральными и мультифокальными образованиями, а также у пациентов с единственным надпочечником чревата развитием послеоперационных осложнений, связанных с надпочечниковой недостаточностью. Риск развития Адиссонова криза у пациентов, перенесших двустороннюю адреналэктомию, достигает 35 %, а риск смерти — 3 % [6]. Кроме того, последующее назначение заместительной гормональной терапии у данной группы пациентов приводит к значительному ухудшению качества жизни, которое проявляется повышенной утомляемостью, снижением устойчивости к инфекциям и стрессу, повышением риска развития остеопороза, неконтролируемой прибавкой веса [2, 3, 5].

При выполнении адреналэктомии с одной стороны не следует забывать и о возможности в последствии появления опухоли в контрлатеральном надпочечнике, что особенно часто наблюдается в случаях наследственной патологии.

В связи с этим актуальным является вопрос о выполнении органосохраняющих операций. На сегодняшний день лишь небольшое количество опубликованных исследований посвящено изучению возможности выполнения резекций надпочечников. При этом работы показывают, что у пациентов с двусторонними образованиями органосохраняющая операция позволила избежать назначения пожизненной заместительной гормональной терапии [8, 9]. Следует отметить, что частота осложнений и длительность операции практически не отличается от таковых при адреналэктомии [9, 10, 13].

Некоторые исследования говорят о том, что, оставив всего около одной трети ткани надпочечника с одной стороны, можно ожидать полного восстановления функции органа, а при двусторонней резекции достаточно оставить по 15 % ткани железы

с каждой стороны, что делает возможным выполнять органосохраняющие операции и при образованиях больших размеров [7].

При определении показаний к резекции надпочечника становится чрезвычайно актуальным вопрос интраоперационной визуализации опухоли. Использование современной видеоаппаратуры позволяет оценить такие макроскопические характеристики опухоли, как неровность контуров, связь с прилежащими органами и тканями, инфильтрация окружающей клетчатки. Удаление образования в пределах здоровых тканей сводит к минимуму риск рецидива в данной зоне [10, 16]. Для максимально четкого определения границ опухоли возможно выполнение интраоперационного УЗИ. Кроме того, использование малоинвазивной техники позволяет при необходимости выполнять повторные оперативные вмешательства в зоне надпочечников, не прибегая к открытым оперативным вмешательствам.

По данным зарубежных авторов, после резекции надпочечников частота рецидивов составила от 3 % при спорадических опухолях до 21 % при наследственных или двусторонних мультифокальных поражениях надпочечников [9]. В современной отечественной литературе таких данных практически нет, что обусловлено незначительным количеством выполняемых резекций.

Таким образом, в настоящий момент нет четких стандартов в отношении показаний к резекции надпочечников. Большинство авторов показаниями к резекции считают только двусторонние образования надпочечников или если в связи с анатомическими особенностями выполнить адреналэктомию невозможно [3]. В случае же наличия образования только в одном надпочечнике вопрос в пользу резекции перед адреналэктомией остается открытым.

Целью работы была оценка отдаленных результатов лапароскопических адреналэктомий и резекций надпочечников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были обследованы 19 пациентов, оперированных в период с 2007 по 2012 г. в клинике общей хирургии ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова и в секторе эндокринной хирургии института эндокринологии Федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова.

Все пациенты, в зависимости от выполненных им операций, были разделены на 4 группы: в 13-ти случаях пациентам была выполнена односторонняя адреналэктомия; в 2-х — двусторонняя адреналэктомия; в 2-х — адреналэктомия с одной стороны и резекция надпочечника с другой стороны; в 2-х — резекция надпочечника.

Показаниями к односторонней адреналэктомии стали у 7 пациентов гормональная активность образования, у 6 — размер опухоли больше 3 см

и высокая нативная плотность образований при КТ. Двусторонняя адреналэктомия выполнялась у 2-х пациентов с болезнью Кушинга. Показания к резекции мы поставили следующие: 2-м пациентам с двусторонними кортизолпродуцирующими опухолями (выполнена адреналэктомия с одной стороны и резекция второго надпочечника с образованием меньшего размера), 1-й пациентке с кистой надпочечника, не поддающейся пункционному лечению. В одном случае показанием к выполнению органосохраняющей операции стали выявленные двусторонние образования: в одном надпочечнике образование 4 см в диаметре, а в контрлатеральном надпочечнике — гормонально неактивное образование небольших размеров, не требующее на тот момент оперативного лечения (была выполнена резекция надпочечника с опухолью с одной стороны, небольшое образование в противоположном надпочечнике оставлено под наблюдение).

Во всех случаях резекции как до, так и во время операции не было высоковероятных данных за злокачественность опухоли. У 17-ти пациентов при последующем гистологическом исследовании диагностирована аденома надпочечника, у 1-го — феохромоцитомы, и в 1-м случае после выполненной адреналэктомии диагностирован высокодифференцированный аденокортикальный рак.

План обследования пациентов включал в себя оценку общесоматического статуса, УЗИ и КТ забрюшинного пространства, исследование гормонального статуса. Период наблюдения за пациентами составил от 2 до 6 лет после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных пациентов, как после адреналэктомии, так и после резекции надпочечника, данных о рецидиве опухоли получено не было.

Однако у 3-х пациентов из 13-ти, перенесших одностороннюю адреналэктомию, выявлено образование в оставшемся надпочечнике, появившееся в разные сроки после операции. Показаниями к уже выполненному оперативному лечению была гормональная активность образований: в 1-м случае — синдром Кушинга, в 1-м — альдостеромы и в 1-м — наследственная феохромоцитомы. На момент проводимого нами исследования все выявленные образования в оставшемся единственном надпочечнике были небольших размеров (от 1,3 до 2,2 см), не имели убедительных данных о гормональной активности и в настоящий момент не имеют показаний к операции. Однако у пациентки с феохромоцитомой нельзя исключить, что появившееся образование является скрытой феохромоцитомой и, возможно, потребует оперативного лечения. Кроме того, по данным литературы, при наблюдении в динамике за образованиями небольшого размера в течение

двух лет в 20 % случаев наблюдается появление гормональной активности [12], что может также потребовать оперативного лечения. Таким образом, четверть обследованных нами пациентов с единственным надпочечником имеют существенные основания опасаться в будущем появления показаний к операции на втором надпочечнике.

Мы оценили необходимость заместительной терапии у прооперированных пациентов. У больных после односторонней адреналэктомии и односторонней резекции надпочечника надпочечниковой недостаточности не было.

Все пациенты после двусторонней адреналэктомии вынуждены получать заместительную терапию, а у 1-го развился синдром Нельсона.

Из 2-х пациентов, которым была выполнена адреналэктомия с одной стороны и резекция надпочечника с другой с оставлением около $1/3$ ткани железы, одной пациентке была полностью отменена вся заместительная терапия через 6 месяцев после операции. Второй пациент нуждается в заместительной терапии, но дозировки препаратов были существенно снижены.

ВЫВОДЫ

Риск прогрессирования опухолевого заболевания надпочечников, проявляющегося появлением опухолей в контрлатеральном органе, достаточно высок. При необходимости оперативного вмешательства на контрлатеральном надпочечнике выполненная ранее органосохраняющая операция позволила бы с большей вероятностью избежать надпочечниковой недостаточности и необходимости проведения заместительной терапии. Выполнение резекции надпочечников у пациентов с двусторонними образованиями позволяет снизить дозировку или даже полностью избежать назначения заместительной терапии.

В нашем исследовании местных рецидивов после резекции надпочечников выявлено не было. Таким образом, мы считаем, что при отсутствии высокого риска злокачественности новообразования, который определяется как данными дооперационных исследований, так и интраоперационной картиной, а также при четкой визуализации границы опухоли возможна операция в объеме резекции надпочечника с опухолью. Современная эндовидеохирургическая техника позволяет при возникновении рецидива или в случае подтверждения при гистологическом исследовании злокачественности опухоли выполнять повторные оперативные вмешательства в этой зоне с достаточной комфортностью, не прибегая к открытым оперативным вмешательствам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П. С., Ипполитов А. И., Ветшев С. П., Коваленко Е. И. Спорные вопросы и негативные тенденции

в диагностике и хирургическом лечении случайно выявленных опухолей надпочечников // Хирургия. — 2005. — № 6. — С. 11–15.

2. Ветшев П. С., Коваленко Е. И., Полушин Г. В. Рациональная хирургическая тактика при случайно выявленных опухолях надпочечников // Вестник Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. — 2007. — Т. 2. — № 1. — С. 81–85.

3. Емельянов С. И., Курганов И. А., Богданов Д. Б., Матвеев Н. А. Лапароскопическая резекция надпочечников // Эндоскоп. хирургия. — 2010. — № 3. — С. 11–17.

4. Котельникова Л. П., Каменева О. С., Дмитриева А. М. Компьютерная томография в дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников // Современные проблемы науки и образования. — 2008. — № 6.

5. Молдаченко Н. В., Юкина М. Ю., Солдатова Т. В., Рогова Е. А. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) // Проблемы эндокринологии. — 2010. — № 1. — С. 48–56.

6. Asari R., Scheuba C., Kaczirek K. et al. Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A // Arch. Surg. — 2006. № 85. — P. 637.

7. Brauckhoff M., Gimm O., Thanh P. N. et al. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy // Surgery. — 2003.

8. Castillo O. A., Diaz M., Arellano L. Partial laparoscopic adrenalectomy in primary hyperaldosteronism // Actas Urológicas Españolas. — 2011. — № 35 (2). — P. 119–122.

9. Deborah R. Kaye, Benjamin B. Storey, Karel Pacak et al. Marston Linehan, and Gennady Bratslavsky Partial Adrenalectomy: An Underutilized First Line Therapy for Small Adrenal Tumors // J. Urol. — 2010. — № 184 (1). — P. 18–25.

10. George N., Zografos M. D. Athanasios Farfaras et al. Laparoscopic Resection of Large Adrenal Tumors // JSLS. — 2010. — № 14. — P. 364–368.

11. Ilias I., Sahdev A., Reznek R. H. et al. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods // Endocr. Relat. Cancer. — 2007. — № 14. — P. 587–599.

12. J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 2. — № 84: — P. 520–526.

13. Jeschke K., Janetschek G., Peschel R. et al. Laparoscopic

partial adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: indications, technique, and results // Urologi. — 2003. — № 61. — P. 69–72.

14. Kaye D. R., Storey B. B., Pacak K. et al. Partial adrenalectomy: underused first line therapy for small adrenal tumors // Journal of Urology. — 2010. — № 184 (1). — P. 18–25.

15. Roland Darr, Jacques W. M. Lenders, Lorenz C. Hofbauer et al. Bornstein and Graeme Eisenhofer. Pheochromocytoma — update on disease management // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. — 2012. — № 3 (1). — P. 11–26.

16. Yvette M., Carter M. D., HaggiMazeh M. D. et al. Laparoscopic resection is safe and feasible for large (≥ 6 cm) pheochromocytomas without suspicion of malignancy // Endocr. Pract. — 2012. — № 18 (5). — P. 720–726.

РЕЗЮМЕ

В. Г. Чаусова, П. А. Панкова, Э. А. Рамазанова

Оценка отдаленных результатов радикальных и органосохраняющих операций при опухолях надпочечников

Оценены отдаленные результаты лапароскопических адrenaлэктомий и резекций надпочечников. При отсутствии данных о злокачественности образования по результатам дооперационных исследований и интраоперационной оценке опухоли возможно выполнение операций в объеме резекции.

Ключевые слова: адrenaлэктомия, лапароскопия, резекция надпочечника.

SUMMARY

V. G. Chausova, P. A. Pankova, E. A. Ramazanov

Evaluation of long-term results of radical and organ-sparing operations on adrenal gland tumors

Long-term results have been estimated for laparoscopic adrenalectomy and laparoscopic partial adrenalectomy in the treatment of adrenal tumors. If preoperative data and intraoperative evaluation show no sign of malignancy, it is possible to perform organ-sparing surgery.

Key words: adrenalectomy, laparoscopy, partial adrenalectomy.