

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН  
ім. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

**ГАЛУЗИНСЬКА Ольга Ігорівна**

УДК 616.45-006-076-08

**КЛІНІЧНА ТА ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНИХ НОВОУТВОРЕНЬ  
НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ І ЗАСТОСУВАННЯ  
ТОНКОГОЛКОВОЇ АСПРАЦІЙНОЇ ПУНКЦІЙНОЇ  
БІОПСІЇ ДЛЯ ЇХ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**

14.01.14 – ендокринологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Київ – 2016**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та в Національному інституті раку МОЗ України

### **Науковий керівник**

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Кваченюк Андрій Миколайович**, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», заступник директора з наукової роботи клініки

### **Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Боднар Петро Миколайович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри ендокринології

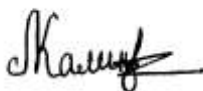
доктор медичних наук, професор **Нечитайло Михайло Юхимович**, ДУ «Національний Інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України, керівник відділу лапароскопічної хірургії та холелітіазу, заступник директора з наукової роботи

Захист відбудеться « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 з ендокринології в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69)

Автореферат розісланий « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 р.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради  
доктор біологічних наук



Калинська Л.М.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Пухлинні захворювання надниркових залоз (НЗ) відносяться до найбільш важких форм ендокринної патології. В останні роки суттєво підвищився інтерес до проблеми гормонально-неактивних пухлин НЗ, які, за даними літератури, становлять до 80 % усіх новоутворень цієї локалізації [J. Kievit, 2011; С.М. Черненко, 2009; І.В. Комісаренко та ін., 2005].

**Кількість хворих з «німими» пухлинами збільшується за широкого впровадження у клінічну практику комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії (КТ, МРТ) та ультразвукових досліджень (УЗД). Проте тактика обстеження та лікування хворих з інсиденталомами (ІН) до сих пір дискутується і у літературі можна зустріти зовсім протилежні думки** [Т. Kerkhofs et al., 2015]. Деякі автори проводять адреналектомію більшості пацієнтів з гормонально-неактивними ІН, аргументуючи свою позицію бажанням позбавити їх потенційно загрозливої проблеми. За іншими даними, більшість таких ІН не мають реального клінічного значення і не менш, ніж половина пацієнтів з гормонально-неактивними утвореннями НЗ можуть знаходитися під наглядом без будь-якого збитку для здоров'я та якості життя [Н.С. Кузнецов и др., 2011; D. Aron et al., 2012]. **До того ж, велика кількість діагностичних маніпуляцій пов'язана зі значними фінансовими затратами** [Н.С. Кузнецов, и др. 2011]. З іншого боку, недооцінка можливих порушень функціонування НЗ при відсутності явних клінічних симптомів може призвести до серйозних ускладнень [С.В. Сергийко и др., 2013; Y. Cho et al., 2013; L. Nieman, 2010]

**Серед пухлин НЗ найчастіше зустрічаються аденоми і феохромоцитомы, рідше адренкортикальний рак чи феохромобластома.** Щодо інших пухлин НЗ, які зустрічаються рідко, то до цього часу публікації, що стосуються обстеження та лікування хворих з такими новоутвореннями, поодинокі [K. Abdullah et al. 2012; T. Sasaki et al., 2013; Y. Saito et al., 2013; M. Adas et al., 2014; C. Kacagan et al., 2014] чи висвітлюють результати аналізу невеликої вибірки [D. Linos et al., 2011; J. Marti et al., 2012; H. Shawa et al., 2014; J. Wang et al., 2014].

Встановлення точного діагнозу часто є важким, бо, не дивлячись на відомі вже деякі УЗД-, КТ- чи МРТ-критерії, характерні для певної патології [M. Adas et al., 2014; C. Kacagan et al., 2014], на сьогодні жоден з топічних методів діагностики не може диференціювати пухлину [J. Ma et al., 2012; R. Lero et al., 2013; H. Ozturka, 2014].

Важливу інформацію щодо характеру гормонально-неактивного новоутворення НЗ можна отримати при проведенні цитологічного дослідження матеріалу, отриманого під час тонкоіголкової пункційної біопсії (ТАПБ). Однак, відношення до діагностичної цінності ТАПБ у разі гормонально-неактивних ІН НЗ спірне: дехто вважає такі дослідження чи не «золотим стандартом» діагностики [F. Ridho et al., 2009; K. Sharma et al.,

2010; C. Rana et al., 2012; S. Varadarajulu et al., 2012; S. Favelier et al., 2013;], проте інші відмічають, що ТАПБ є малоефективною щодо визначення природи пухлинного процесу [М.Е. Белошицкий, 2007; В.А. Зарицкая и др., 2008; Т.В. Солдатова и др., 2010; Н.А. Майстренко и др., 2011; J. Azhar et al., 2011; T. Gardner, 2012]. Зазначають, що для проведення ТАПБ важливим є кваліфіковане виконання процедури отримання адекватного матеріалу, але способи останньої різняться, залежно від цього різняться і інформативність діагностики (від **37-40 % до 100 %**). [Д.Г. Бельцевич и др., 2011; А.П. Кошель и др., 2011; K. Sharma et al., 2010; Azhar et al., 2011; A. Ahuja et al., 2012]. Таким чином, місце ТАПБ у діагностиці гормонально-неактивних ІН НЗ залишається до кінця не визначеним.

На теперішній час єдиним методом лікування кістозних новоутворень НЗ є хірургічне втручання, яке може здійснюватись з використанням різних хірургічних технік [Н. Amarillo, 2004; A. Hefnawy et al., 2009; I. Androulakis, 2011]. В зв'язку з тим, що оперативне втручання саме по собі є травматичною маніпуляцією, альтернативою може стати виконання ТАПБ кіст з евакуацією кістозної рідини, яке може запобігти в подальшому хірургічному втручанню. Враховуючи те, що у клінічній практиці виконання ТАПБ з лікувальною метою при наявності кіст НЗ не використовують, актуальним є питання про її впровадження в клінічну практику.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідницьких робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі «ІЕОР») за темами: «Оцінка ризику хірургічного лікування злоякісних пухлин залоз внутрішньої секреції» (2011-2013 рр., № держреєстрації 0111U002346) і «Розробка методів хірургічного лікування пухлин залоз внутрішньої секреції» (2014-2016 рр., № держреєстрації 0114U002149).

**Мета дослідження:** провести ретроспективний аналіз спектра гормонально-неактивних новоутворень надниркових залоз (НЗ), частоти їх зустрічальності та деяких клінічних характеристик (на основі сформованої когорти хворих), а також визначити можливість застосування ТАПБ для діагностики доброякісних і злоякісних гормонально-неактивних ІН НЗ, а також для лікування кістозних утворень останніх.

#### **Завдання дослідження:**

1. Вивчити динаміку виявлення хворих з діагнозом «гормонально-неактивне утворення НЗ» впродовж 1996-2013 рр.
2. Визначити спектр та частоту зустрічальності гормонально-неактивних новоутворень НЗ.
3. Провести аналіз щодо особливостей пухлинного процесу у НЗ, зважаючи на стать і вік пацієнтів, локалізацію, розмір і природу гормонально-неактивних утворень.
4. Встановити особливості екскреції з сечею гормонів НЗ у хворих з гормонально-неактивними ІН.

5. Дослідити діагностичну цінність проведення ТАПБ для визначення природи гормонально-неактивного утворення

6. Визначити можливість використання ТАПБ для лікування простих солітарних кіст НЗ.

*Об'єкт дослідження* – гормонально-неактивні новоутворення надниркових залоз, їх діагностика та лікування.

*Предмет дослідження* – спектр, частота зустрічаємості, локалізація, розмір і гендерні особливості ІН НЗ, динаміка виявлення хворих з гормонально-неактивними ІН НЗ, екскреція з сечею гормонів НЗ, ТАПБ як діагностична та лікувальна процедура.

*Методи дослідження.* Клінічні (анамнестичні, діагностичні, гормональні, хірургічні), ретроспективний, математичні та статистичні методи аналізу.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше систематизований широкий спектр гормонально-неактивних ІН НЗ в залежності від цитологічної картини, який включає як новоутворення власне кори і мозкового шару, так і пухлини нейрогенного генезу, мезенхімальні, стромальні і неспецифічні пухлини, пухлиноподібні ураження, а також метастази до НЗ пухлин іншої органної локалізації. Доведено, що збільшення в Україні наприкінці минулого і на початку теперішнього століття кількості пацієнтів з гормонально неактивними ІН НЗ зумовлено покращенням діагностики захворювання у зв'язку з широким впровадженням топічних методів обстеження. Показано, що у чоловіків частіше діагностують злоякісні гормонально-неактивні ІН, тоді як у жінок – доброякісні, при цьому частота зустрічаємості найпоширеніших пухлин – аденом кори надниркових залоз – однакова у осіб різної статі. Відмічені неоднакові вікові періоди діагностування різних за природою гормонально-неактивних ІН, наявність асиметрії в їх локалізації; доказано, що розмір гормонально-неактивних утворень не є об'єктивним критерієм їх злоякісності. Вперше виявлено, що у п'ятої частини пацієнтів з гормонально-неактивними ІН НЗ спостерігається зниження екскреції з сечею глюкокортикоїдів, при чому найчастіше це має місце у хворих з неспецифічними для НЗ пухлинами. Модуляції рівня екскреції катехоламінів і їх метаболіту ванілілмігдальної кислоти (ВМК) спостерігаються не лише у пацієнтів з пухлинами мозкового шару чи пухлинами нейрогенного генезу, але і у хворих з пухлиною іншої природи – мієлоліпомою, джерелом якої є клітини жирової тканини. Удосконалено метод забору матеріалу при проведенні діагностичної ТАПБ для визначення природи ІН та встановлено, що ТАПБ простих солітарних кіст надниркових залоз може використовуватися з лікувальною метою.

**Наукове значення роботи.** На основі проведеного ретроспективного дослідження групи хворих з гормонально-неактивними ІН НЗ встановлено, що їх розмір не може бути використаний як прогностичний чинник злоякісності. Визначено важливість факту зниження рівня екскреції з сечею гормонів кори НЗ, що свідчить про вплив пухлини

на функцію позапухлинної тканини чи тканини парної залози. Це необхідно враховувати для запобігання виникнення гострої надниркової недостатності. Показано, що ТАПБ є діагностично цінною процедурою визначення природи пухлинного процесу (доброякісний, злоякісний, метастатичне ураження, непухлинне утворення), а при встановленні наявності простої кісти – ефективною лікувальною процедурою, яка у значному відсотку випадків дозволяє уникнути хірургічного втручання.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дослідження вказують, що удосконалена методика забору матеріалу при ТАПБ пухлин НЗ дозволяє отримати достатню кількість біологічного матеріалу для визначення на етапі обстеження пацієнтів природи і характеру гормонально-неактивного новоутворення. Доведена доцільність використання ТАПБ для лікування простих солітарних кістозних новоутворень НЗ. Стійкий лікувальний ефект дозволяє рекомендувати ТАПБ і як самостійний метод лікування, і як процедуру при підготовці пацієнта до оперативного втручання.

**Особистий внесок здобувача.** Після обговорення з керівником ідеї роботи, здобувачем самостійно проаналізовано наукову літературу, сформульовано мету і конкретні завдання досліджень, проведено відбір історій хвороб пацієнтів для включення їх в когорту та проаналізовано дані, які наведені в них. Здобувач приймав участь в обстеженні групи хворих, яким проводили ТАПБ новоутворень надниркових залоз, самостійно виконував цю процедуру, проводив подальше спостереження за такими хворими. Автором здійснено обробку результатів дослідження, сформульовані та обґрунтовані (разом з керівником) висновки і практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Результати роботи оприлюднені та обговорені на II Українсько-російському симпозіумі «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Харьков, 2011 р.); II конгресі Асоціації ендокринологів України (Київ, 2012 р.); конференції «IEOP» (Київ, 2015 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, з яких 6 статей у спеціалізованих вітчизняних наукових виданнях, 4 тез доповідей на міжнародних і вітчизняних конференціях, а також 3 деклараційних патенти на корисну модель.

**Структура дисертації.** Дисертацію викладено на 147 сторінках друкованого тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису характеристик пацієнтів та методів досліджень, трьох розділів результатів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 276 посилань. Текст дисертації включає 9 рисунків, 1 схему та 34 таблиці.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Загальна характеристика обстежених хворих та методи дослідження.** Роботу виконано на базі хірургічного відділення ДУ «ІЕОР» (керівник – д.м.н., проф. А.Є. Коваленко) (директор «ІЕОР» – академік НАМН, член-кор. НАН України, доктор мед. наук, проф. М.Д. Тронько) та на базі сектора рентгенохірургії та ангіографії науково-дослідного відділення ядерної медицини (Національний інститут раку МОЗ України) (керівник – д.м.н., проф. О.І. Солодяникова) та при консультації старшого наукового співробітника, к.м.н. Родзаєвського С.О. Відповідно до обраної мети роботи проаналізовані дані історій хвороби пацієнтів з гормонально неактивними новоутвореннями НЗ за період з 1996 р. по 2013 р. (включно), що знаходились на лікуванні в клініці ІЕОР та в клініці Національного інституту раку. Загальна кількість хворих – 497, серед них 325 жінок та 172 чоловіки.

Первинний діагноз «гормонально неактивні новоутворення» встановлювали згідно даних анамнезу, клінічної картини, результатів топічних і гормональних методів дослідження. В когорту, що була сформована для аналізу, були включені лише хворі, у яких за даними топічної діагностики були виявлені новоутворення у проєкції НЗ при відсутності клінічної картини гіперпродукції їх гормонів, про що свідчили також результати лабораторних досліджень, а природа ІН була визначена при патоморфологічних дослідженнях.

Усі хворі були обстежені за загальноприйнятим клінічним протоколом. Для топічної діагностики патології використовували УЗД, КТ чи МРТ НЗ та заочеревинного простору. Функціональний стан кори НЗ встановлювали за результатами визначення величини екскреції з сечею сумарних 17- і 11-оксикортикостероїдів (17-ОКС і 11-ОКС), 17-кетостероїдів (17-КС), а також рівня в крові альдостерону, кортизолу. Функціональний стан мозкової речовини НЗ аналізували, враховуючі результати визначення вмісту в добовій сечі адреналіну (АД), норадреналіну (НА), дофаміну (ДА) і ВМК. Результати гормональних досліджень враховані для 189 хворих, вік яких коливався від 22 до 76 років.

Для отримання інформації про характер пухлинного процесу в сформованих групах пацієнтів з різними новоутвореннями НЗ реєстрували та аналізували вік пацієнтів, кількість пухлин, їх розмір і локалізацію, а також їх морфологічну характеристику. Для встановлення частоти можливих порушень у функції НЗ (за відсутності їх гіперактивності) розраховували відсоток випадків зменшення рівня екскреції гормонів нижче нижньої межі референтних значень, а для ВМК нижче чи більше референтних меж.

Для удосконалення проведення ТАПБ новоутворень НЗ ця процедура була проведена 123 хворим на базі Національного інституту раку. За результатами обстеження (загальноклінічні, лабораторні та гормональні дослідження, а також УЗД, КТ і/чи МРТ) визначали можливі

протипокази до проведення ТАПБ. Абсолютними протипоказами вважали наявність в анамнезі меланому, підозру на феохромоцитому чи будь-яку гормонально активну пухлину кори НЗ, навіть якщо ця надактивність була мінімальною.

Забір діагностичного матеріалу проводили з використанням пункційних УЗ-датчиків та насадок для проведення голки. Отриманий матеріал підлягав цитологічному дослідженню, за результатами якого та із врахуванням висновків гістологічних досліджень розраховували чутливість, специфічність та точність результатів ТАПБ, використовуючи загальноновизнані методи математичних розрахунків [О.П. Минцер и др., 1991].

З метою визначення можливості застосування ТАПБ для лікування хворих солітарними однокамерними кістозними новоутвореннями НЗ у 19 пацієнтів (15 жінок та 4 чоловіків, вік пацієнтів від 20 до 72 років) була проведена ТАПБ з аспірацією рідинного компонента кістозного утворення. Спосіб не потребував госпіталізації, анестезіологічного забезпечення, його виконували в амбулаторних умовах під місцевим знеболенням.

Статистичну обробку даних проводили за використання критерію  $t$  Стьюдента ( $P_t$ ) і критерію узгодженості розподілів  $\chi^2$  Пірсона ( $P_\chi$ ). Статистичні розрахунки виконані при використанні пакету комп'ютерних програм «Statistica 7 by StatSoft, Inc.». Результати представлені у вигляді середньої арифметичної  $M$  та похибки середньої арифметичної  $m$ . Вірогідними вважали відмінності при  $p \leq 0,05$ .

### **Результати досліджень та їх обговорення.**

**Клінічна характеристика гормонально-неактивних утворень надниркових залоз пацієнтів когорти.** Спектр гормонально-неактивних утворень НЗ, які були діагностовані у хворих, включає в себе пухлини кори і мозкового шару НЗ, пухлини нейрогенного генезу, неспецифічні, мезенхімальні і стромальні пухлини, пухлиноподібні ураження, а також метастази до НЗ пухлин іншої органної локалізації (табл. 1).

Половина від усіх новоутворень належать пухлинам і пухлиноподібним утворенням, джерелом яких є епітеліальні клітини різних шарів кори НЗ (аденоми, карциноми і вузлова гіперплазія). При цьому кількість доброякісних пухлин майже утричі перевищує таку злроякісних, а частота зустрічаємості гормонально-неактивних пухлин мозкового шару (феохромоцитому і феохромобластоми) у 9 разів менша, ніж таких кори.



Таблиця 1

**Спектр і частота зустрічальності гормонально-неактивних новоутворень  
надниркових залоз пацієнтів, що знаходились на лікуванні в клініці  
«ІСОР» та Національному інституті раку**

Новоутворення	n	%
<b>Пухлини кори</b>	259	52,1
Аденома	180	36,3
Карцинома	68	13,7 **
Вузлова гіперплазія	11	2,2**
<b>Пухлини мозкового шару</b>	28	5,6 *
Феохромоцитома	17	3,4
Феохромобластома	11	2,2
<b>Пухлини нейрогенного та змішаного генезу</b>	39	7,8 *
Нейробластома	12	2,4
Гангліоневрома	9	1,8
Нехромафінна парагангліома доброякісна	6	1,2
Нехромафінна парагангліома злоякісна	6	1,2
Нейрофіброма	4	0,8
Неврілемома доброякісна	1	0,2
Неврілемома злоякісна	1	0,2
<b>Мезенхімальні пухлини</b>	21	4,2 *
Ліпома	9	1,8
Мієлоліпома	7	1,4
Мезінхіома злоякісна	1	0,2
Мезенхімальні доброякісні	4	0,8
<b>Неспецифічні пухлини</b>	29	5,8 *
Саркома	12	2,4
Фіброма	11	2,2
Лімфобластна лімфома	3	0,6
Лейоміома	1	0,2
Фіброксантома	1	0,2
Тератома	1	0,2
<b>Пухлиноподібні</b>	74	14,9 *
Кіста	66	13,3
Гематома	7	1,4
Неспецифічний інфекційний процес	1	0,2
<b>Метастази</b>	47	9,5 *
<b>Разом</b>	497	100

Примітки:

1. \* – різниця між кількістю утворень цієї групи і групи пухлин кори НЗ вірогідна ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ).

2. \*\* – різниця з кількістю аденом вірогідна ( $P_{\chi^2} < 0,001$ ).

Пацієнти з ІН НЗ, які відносять до рідких пухлин, склали у когорті третину. Це ряд пухлин нейрогенного чи змішаного генезу: доброякісні та

злюкисні парагангліоми (з нехромафінних парагангліїв симпатoadреналової системи), гангліоневроми (з клітинних елементів мозкового шару НЗ і клітин стволів симпатичної нервової системи), нейробластоми (з незрілих нервових клітин симпатичної нервової системи в мозковому шарі НЗ), нейрофіброми (з клітин оболонки зародків периферичних нервових волокон), доброякісна і злюкисна нейролемома (з клітин швановської оболонки нервів). У групу мезенхімальних пухлин увійшли пухлини з клітин жирової тканини (ліпоми); з клітин жирової тканини з екстрамедулярними мієлоїдними компонентами (мієлоліпоми); з різних мезенхімальних елементів (злюкисна мезінхіома). Крім того зареєстровані неспецифічні пухлини: з клітин сполучної тканини (фіброми і фібросаркоми), клітин кровоносної і лімфатичної систем (ангіосаркома, лімфоми і лімфосаркоми), з клітин м'язової тканини (лейоміома і лейоміосаркома), з клітин між'язевих фасціальних утворень (фіброксантома), з залишків ембріональних клітин (тератома). 15 % гормонально-неактивних ІН НЗ були діагностовані як кісти чи гематоми; вони склали групу пухлиноподібних. Майже 10 % новоутворень НЗ виявилися метастазами злюкисних пухлин іншої органної локалізації.

При розподілі гормонально-неактивних ІН за такою ознакою як злюкисність з'ясовано, що кількість злюкисних пухлин (115) в 2,9 рази менша, ніж доброякісних новоутворень (334), що цілком відповідає свідченням літератури [П.М. Котлярів та др., 2011]. Співвідношення між кількістю жінок і чоловіків в когорті (2,8:1) свідчить про переважання перших. Частка доброякісних новоутворень у жінок більша порівняно з часткою доброякісних пухлин у пацієнтів чоловічої статі (80,4 % і 61,5 %;  $P_{\chi} < 0,01$ ), тоді як у чоловіків удвічі частіше спостерігають злюкисні пухлини (38,5 % і 19,6 %;  $P_{\chi} < 0,01$ ). Дані літератури свідчать, що у жінок частіше має місце гормонально активний адренкортикальний рак, тоді як гормонально неактивну карциному частіше спостерігають у чоловіків [М.Н. Шепетько, В.В. Барьяш, 2008].

Моніторинг кількості хворих впродовж 1996-2013 рр. свідчить про зростання кількості пацієнтів з гормонально-неактивними ІН. Подібна картина спостерігається відносно кількості доброякісних пухлин і пухлиноподібних новоутворень НЗ. В той же час кількість злюкисних інсиденталом НЗ, які діагностували кожного року впродовж терміну спостереження, відносно стабільна. Для з'ясування причин різного характеру динаміки при діагностуванні доброякісних і злюкисних ІН НЗ та зважаючи на неоднакову кількість обстежених пацієнтів у конкретних роках, кількість випадків була згрупована за 3-річними періодами. Як видно з результатів такого аналізу, кількість хворих з доброякісними новоутвореннями НЗ зростає наприкінці минулого та початку теперішнього століття, а в останні 8 років не збільшується (рис. 1), що свідчить про покращення діагностики та розповсюдження методів точної діагностики.

Для гормонально-неактивних пухлин НЗ, що мають зовсім різний генез, різні джерела пухлинних клітин і різну локалізацію, притаманні і

різні клінічні характеристики перебігу захворювання. Аналіз деяких з них по групам і по окремим типам пухлин показав, що хворі, у яких присутні різні гормонально-неактивні ІН, різняться, насамперед, за віком і статтю. Кількість пацієнтів когорти з гормонально неактивними ІН НЗ у віці до 60 років прогресивно збільшується, а у похилому віці – зменшується (рис. 2), що узгоджується як з тими даними, що свідчать про зростання кількості хворих з віком [Y. Cho et al., 2013], так і з тими, які наголошують на меншій частці хворих похилого віку [R. Kloos et al., 1995]. При цьому, у випадку злоякісних пухлин максимальна кількість хворих спостерігається у віці 51-70 років, тоді як у разі доброякісних – 41-60 років.

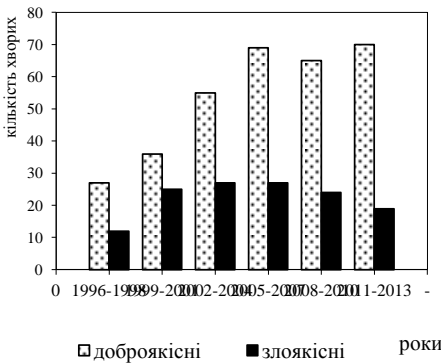


Рис. 1. Динаміка кількості хворих з гормонально-неактивними ІН НЗ за 3-річними періодами.

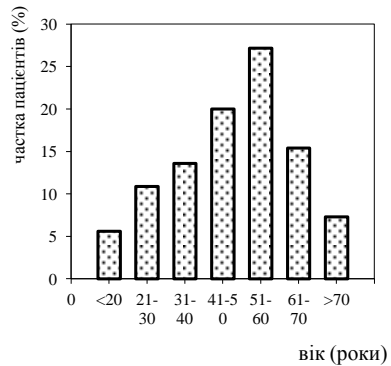


Рис. 2. Розподіл пацієнтів з гормонально-неактивними ІН НЗ за віком.

Пухлини кори НЗ, мезенхімальні і неспецифічні пухлини діагностують у хворих приблизно однакового віку (51-54 роки). В той же час, пухлини кори виявляють у хворих, які в середньому на 6 років старші, ніж пацієнти з пухлинами мозкового шару, на 12 років старші, ніж пацієнти з кістами чи гематомами і на 14 років старші, ніж хворі з пухлинами нейрогенного генезу ( $P_1 < 0,05$ ). Така ж тенденція зберігається, якщо аналіз проведено окремо для груп жінок і чоловіків, однак відмічено, що вік жінок з нейрофібромами був найменший серед інших досліджуваних груп (20,7 роки), а вік жінок з гематомами майже на 20 років менший, ніж пацієнтів чоловічої статі з такою ж патологією ( $37,8 \pm 4,2$  і  $56 \pm 1,0$  роки відповідно;  $P_1 < 0,05$ ). Серед хворих зі злоякісними ІН найбільший вік мали особи з саркомами ( $59,0 \pm 4,0$  роки) і лімфобластною лімфомаю ( $65,7 \pm 8,3$  роки). Отже, час виникнення різних за природою гормонально-неактивних ІН НЗ залежить від віку людини та її статі.

Відомо, що біоенантіоморфи парних ендокринних органів, зокрема і НЗ, різняться за особливостями інервації, будови, функціонування та

регуляції, тобто існує морфологічна, біохімічна та фізіологічна асиметрія, що зумовлена неоднаковою продукцією біологічно активних речовин клітинами, які виникають з одного ембріонального зародка [Z. Benderlioglu, 2010] і це може зумовлювати асиметрію локалізації патологічних процесів. Для НЗ, до того ж, виявлений зв'язок домінування активності правої залози при зміні адаптивних механізмів організму [В.М. Перельмутер, Ю.М. Падеров, 2004]. Праву локалізацію доброякісних ІН (за винятком нехромафінної парагангліоми) спостерігали у 63,2 % випадків; чіткіше вона зареєстрована для феохромоцитом і мезенхімальних пухлин (70,6 % і 85,7 %;  $P_{\chi} < 0,01$ ). В той же час, пухлини нейрогенного генезу, неспецифічні пухлини і пухлиноподібні утворення розподілені між правою і лівою локалізацією майже порівну. Щодо злякисних пухлин, то переважна локалізація у правій залозі спостерігається лише для феохромобластом (72,7 %). Локалізація доброякісних пухлин переважно у правій НЗ може бути пов'язана з виразнішими порушеннями метаболічних процесів у цій залозі, яка разом з своїм парним органом приймає найактивнішу участь у механізмах адаптації організму до змін зовнішнього чи внутрішнього середовища. Відсутність асиметрії у локалізації злякисних пухлин НЗ свідчить, що механізми злякисної трансформації клітин не пов'язані з цими процесами.

Природно, що першим питанням при виявленні гормонально-неактивного утворення НЗ є її природа – доброякісна чи злякисна. Це має особливе значення для визначення показань до операції. Багато авторів дотепер орієнтуються, насамперед, на розмір пухлини як на показник її доброякісного чи злякисного росту. Рекомендоване динамічне спостереження за пацієнтами при розмірах пухлини до 4 см у діаметрі («оперативний поріг») і відсутності ознак злякисного росту, а проведення оперативного втручання проводять лише коли пухлина досягає цих розмірів [Н.В. Молашенко и др., 2010; S. Siemer et al., 2004]. Деякі зміщують цю межу до 6 см [Л.А. Луценко, 2014]. За нашими даними, серед ІН розміром до 4 см, безумовно переважають доброякісні утворення, а розміром більше, ніж 11 см – злякисні. У діапазоні 5-11 см частка злякисних і доброякісних пухлин суттєво не різниться (рис. 3). Подібна закономірність спостерігається також при порівнянні розподілу аденом і карцином – пухлин, які найчастіше зустрічаються у хворих, тоді як для інших ІН вона відсутня. Отримані результати дещо відрізняються від тих, що наведені у літературі при дослідженні усіх пухлин НЗ як гормонально активних, так і гормонально-неактивних. Вважають, що серед пухлин розміром до 4-х см аденоми діагностують у 60 % випадків [G. Mansmann et al., 2004], а при розмірі пухлини більше, ніж 6 см злякисні пухлини складають 80 % від усіх випадків [В.П. Комісаренко та ін., 2005], чи зустрічаються в 6,6 раз частіше, ніж доброякісні [Л.А. Луценко, 2014]. В наших дослідженнях це співвідношення становить 2,2 рази, а суттєве переважання злякисних пухлин над доброякісними у пацієнтів когорти спостерігали лише при розмірі, який перевищує 11 см.

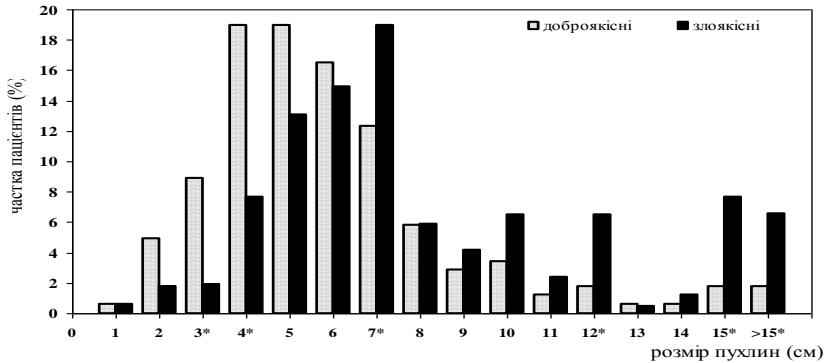


Рис. 3. Розподіл гормонально-неактивних новоутворень надниркових залоз за розміром (зірочкою відмічено, що різниця відсотків доброякісних і злюкісних новоутворень даного розміру вірогідна,  $P_1 < 0,01$ ).

При порівнянні величини середнього розміру гормонально-неактивних ІН НЗ з'ясовано, що як у жінок, так і у чоловіків розмір злюкісних пухлин більший, ніж доброякісних. Найменший розмір мають аденоми та феохромоцитомы ( $5,0 \pm 0,1$  см і  $5,4 \pm 0,4$  см), а також вузлоподібні утворення при гіперплазії кори НЗ ( $4,9 \pm 0,5$  см), а найбільший – фіброми та нейрофіброми ( $9,5 \pm 1,8$  см і  $10,8 \pm 2,4$  см). Вірогідно більшими, ніж аденоми, є також ліпоми, мієлоліпоми та кісти ( $7,3 \pm 1,0$  см і  $7,5 \pm 0,4$  см). Найбільший середній розмір серед злюкісних гормонально-неактивних ІН НЗ встановлений для сарком ( $10,2 \pm 1,7$  см) і лімфобластної лімфоми ( $16,7 \pm 1,6$  см), а найменший – для феохромобластом ( $7,1 \pm 1,0$  см).

Не дивлячись на відсутність у більшості пацієнтів з гормонально-неактивними ІН НЗ клінічних симптомів, пов'язаних з гіперсекрецією кортикостероїдів, більш ніж у 2/3 випадків, виявляють нерізко виражені відхилення у функціональній активності кори [M. Zeiger, G. Thompson et al., 2009]. В той же час, зміни рівня катехоламінів та їх метаболітів у сечі за гормонально-неактивних ІН мозкового шару НЗ у більшості випадків відсутні [F. Ridho et al., 2009; M. Zeiger et al., 2009]. За нашими даними, у певної частки пацієнтів має місце знижений (нижче нижньої межі референтних значень) рівень екскреції гормонів кори НЗ.

Частота випадків низького рівня екскреції 17-КС була утричі вищою у пацієнтів з пухлинами мозкового шару (25%), ніж така серед хворих з ІН кори НЗ (7,3%;  $P_\chi < 0,05$ ); серед доброякісних ІН частіше це мало місце у хворих з гангліоневромами чи кістами (33%). Низький рівень екскреції 11-ОКС частіше мав місце у хворих з неспецифічними пухлинами НЗ (57,1%) порівняно з іншими групами (8-33%;  $P_\chi < 0,05$ ), серед окремих пухлин особливо часто це спостерігали у пацієнтів з фібромами (80%) і

нехромафінними парагангліомами (50 %), рідше за ліпом, гематом, феохромоцитом, ще рідше за аденом і кіст. У пацієнтів зі злоякісними ІН найчастіше випадки нижчого за нижню межу референтних значень рівня екскреції 11-ОКС спостерігали серед пацієнтів з саркомами (40 %) чи лімфобластною лімфою (66,7 %), а 17-КС – серед хворих з останньою (66,7 %).

Кількість пацієнтів з різними за природою утвореннями НЗ, у яких рівень екскреції АД і НА з сечею був нижчим за нижчу межу референтних значень, становить 23 %, ДА – до 24 %. Найчастіше така ситуація мала місце у хворих з лімфобластною лімфою (АД), гематомами, парагангліомами, нейрофібромами, нейробластомами і саркомами (НА), кістами, нейрофібромами, феохромоцитомами і нейробластомами (ДА). В той же час екскреція з сечею ВМК у деяких випадках перевищувала верхню межу референтних значень. Це мало місце більш, ніж у третини пацієнтів зі злоякісними пухлинами НЗ, а серед новоутворень різного походження найчастіше спостерігали за пухлин нейрогенного генезу (50 %) і значно рідше за неспецифічних пухлин і пухлиноподібних утворень (11,8-12,9 %). Екскреція ВМК у 75 % хворих з мієлоліпомами і у 66,6 % хворих з парагангліомами була підвищеною.

Зниження рівня 17-ОКС в добовій сечі пацієнтів мало місце в однаковій мірі як у хворих з доброякісними, так і злоякісними ІН, тоді як зниження екскреції 17-КС було суттєвіше у перших. Середня добова екскреція 11-ОКС у сечі хворих з пухлинами кори НЗ на 28 % вища за контроль, в той час як рівень 17-ОКС і 17-КС у сечі знижена і у хворих з пухлинами кори, і у пацієнтів з пухлинами мозкового шару НЗ, при цьому це зниження більш виразне в останній групі (табл. 2). Зниження екскреції 17-ОКС спостерігається також у хворих з пухлинами нейрогенного генезу чи пухлиноподібними утвореннями; у пацієнтів з неспецифічними пухлинами НЗ має місце зниження екскреції усіх груп досліджених гормонів кори НЗ: 11-ОКС, 17-ОКС і 17-КС. (табл. 3)

Результати аналізу змін вмісту гормонів кори НЗ у добовій сечі окремо по групах різних пухлин засвідчив, що рівень 11-ОКС вищий у хворих з аденомами кори НЗ, в той же час рівень 11-ОКС у добовій сечі пацієнтів з парагангліомами і фібромами значно нижчий. Екскреція 17-ОКС знижена у пацієнтів усіх груп, що аналізуються, а 17-КС – за аденом, феохромоцитом, парагангліом, фібром і гематом. У пацієнтів зі злоякісними пухлинами також має місце зниження порівняно з контролем рівня 17-ОКС (за карцином, парагангліом, нейробластом, лімфобластною лімфою) і 17-КС (за феохромобластом і лімфобластною лімфою). Отже, за аденоми чи карциноми НЗ має місце невелике збільшення рівня глюкокортикоїдів в організмі, що недостатньо, щоб викликати специфічну клініку захворювання, але достатньо, щоб придушити чи порушити функцію парної залози. У хворих з аденомами має місце дисбаланс між рівнем глюкокортикоїдів, їх метаболітів та андрогенами, за карцином – між глюкокортикоїдами та їх метаболітами [F. Ridho et al., 2009].

Таблиця 2

Екскреція кортикостероїдів з сечею у хворих з ІН НЗ ( $M \pm m$ )

Новоутворення	Вміст, мкмоль/доба		
	11-ОКС	17-ОКС	17-КС
Доброякісні	0,40±0,01 (136)	11,9±0,7 (62) *	39,9±1,1 (170) * #
Злоякісні	0,42±0,03 (49)	12,0±0,9 (28) *	45,1±2,3 (58)
Кори	0,45±0,01 (110) *	12,9±0,8 (49) *	41,9±1,2 (137) *
Мозкового шару	0,41±0,06 (12)	9,3±1,2 (9) * &	31,7±4,5 (12) * &
Нейрогенного генезу	0,36±0,05 (15)	10,7±1,1 (14) *	41,8±5,5 (19)
Мезенхімальні	0,29±0,04 (9)	–	44,6±4,8 (10)
Неспецифічні	0,24±0,04 (14) *	9,5±0,2 (3) *	35,7±3,3 (16) *
Пухлино подібні	0,39±0,03 (25)	11,9±1,2 (7) *	42,9±3,1 (34)
Умовний контроль	0,35±0,03 (6)	20,2±1,3 (6)	56,5±6,6 (6)

Примітки:

1. За умовний контроль прийнято дані групи «вузлова гіперплазія».
2. \* – різниця порівняно з умовним контролем вірогідна ( $P_t < 0,05$ ).
3. # – різниця порівняно з групою злоякісних новоутворень вірогідна ( $P_t < 0,05$ ).
4. & – різниця порівняно з групою новоутворень кори НЗ вірогідна ( $P_t < 0,05$ ).
5. В дужках – кількість спостережень.

При порівнянні величини екскреції катехоламінів з сечею у хворих з різними гормонально неактивними ІН встановлено, що за гангліоневром має місце вища екскреція НА (148,8±12,7 нмоль/добу) та його метаболіту ВМК (53,1±9,9 мкмоль/добу), за парагангліом – АД (45,2±7,6 нмоль/добу), НА (1429,7±56,9 нмоль/добу), та ДА (45,2±7,6 нмоль/добу), за мієлоліпом – АД (35,8±2,2 нмоль/добу), і ВМК (106,1±23,7 мкмоль/добу), а за фібром і гематом менша екскреція у першому випадку ВМК (18,0±2,8 мкмоль/добу), у другому – ДА (57,7±9,2 нмоль/добу). У хворих з феохромобластомами відмічена вища, ніж у групі порівняння (727,7±133,2), екскреція ДА (1161,3±134,7 нмоль/добу). В той же час, екскреція НА (56,8±11,3 нмоль/добу), була нижчою у пацієнтів з нейробластомами, а АД (13,1±1,4 нмоль/добу) і НА (56,0±1,6 нмоль/добу) у хворих з лімфобластною лімфою. Екскреція ВМК перевищувала таку у пацієнтів групи умовного контролю, у хворих з пухлинами мозкового шару та пухлин нейрогенного генезу – феохромобластомами (53,6±3,2 мкмоль/добу), парагангліомами (70,1±11,9 мкмоль/добу) і нейробластомами (60,4±9,2 мкмоль/добу) в порівнянні (36,3±6,0).

Отже, як свідчать представлені дані, у значної кількості хворих з гормонально неактивними ІН НЗ має місце зниження екскреції як кортикостероїдів, їх метаболітів, так і катехоламінів на фоні підвищення

екскреції ВМК, що свідчить про суттєві порушення синтезу, секреції та обміну гормонів НЗ за присутності в одній із залоз пухлини чи пухлино-подібного синтезу.

У пацієнтів з метастазами до НЗ пухлин іншої локалізації спостерігали порушення балансу утворення 11-окси- та 17-кетостероїдів: підвищення рівня глюкокортикоїдів у добовій сечі відповідає стресовому стану організму за умов наявності онкопатології, а певне зниження концентрації андрогенів та їх метаболітів (при цьому) може бути пов'язане як зі зниженням адаптаційних можливостей організму внаслідок хвороби, так і з віковими змінами, бо значна кількість хворих в цій групі була похилого віку.

**Тонкоголова аспіраційна пункційна біопсія як спосіб доопераційної діагностики новоутворень надниркових залоз.** Незважаючи на можливість практичного використання ТАПБ у клінічній практиці при обстеженні хворих з ІН НЗ, на теперішній час відсутній єдиний стандартизований підхід до забору діагностичного матеріалу шляхом виконання ТАПБ гормонально неактивних пухлин НЗ. Зважаючи на це проведені дослідження були спрямовані на вдосконалення методу забору матеріалу для доопераційної патоморфологічної верифікації природи інциденталом НЗ за допомогою ТАПБ. Було проведено 123 пункції новоутворень НЗ хворим з гормонально неактивними пухлинами цього органу. Розмір пухлин, які пунктували, – від 3,1 до 12 см.

Забір діагностичного матеріалу виконували за використання пункційних УЗ-датчиків та насадок для проведення голки. Для проведення пункції під контролем УЗД анехогенних рідинних утворень та утворень з різним ступенем ехогенності використовували голки CHIBA або довга вісь (COMPLETESHIBA, ECHOSHIBA – зі сталі ECHONOX, що відбиває ехо сигнал) діаметром від 0,6 до 1,2 мм (22-18G) з внутрішнім стилетом та дуже гострою заточкою кінчика голки. В результаті проведених досліджень зазначеної групи хворих був розроблений наступний метод отримання матеріалу для подальшої цитологічної верифікації пухлин НЗ.

Під контролем УЗД пацієнту в положенні на спині, животі або на боці проводили місцеву анестезію в ділянці проєкції пункції. Під час проведення ТАПБ пацієнту пропонували затримати дихання. Це запобігає зміщенню голки під час проведення її до утворення. ТАПБ виконували в поздовжній площині сканування, оскільки рух внутрішніх органів здійснюється саме в цій площині. Для забору матеріалу рекомендуємо використовувати голки Chiba 18G довжиною 20 см з внутрішньою ріжучою гільзою, обмежувачем та сантиметровою розміткою.

При проведенні ТАПБ використовували критерій найменшої відстані до новоутворення надниркової залози. Проведення повороту канюлі призводило до ріжучого руху, внаслідок чого отримували аспірат чи «шматочок» тканини, які використовували для цитологічного дослідження. Власне критерій найменшої відстані та виконання ріжучого руху, що відрізняє такий підхід від того, що використовували раніше, дозволило



отримувати достатню кількість матеріалу для проведення цитологічних досліджень, результати яких в подальшому порівнювались з остаточним патоморфологічним заключенням.

Результати цитологічного аналізу були розділені на чотири групи: доброякісні, злоякісні, невизначені та неінформативні. У випадку невизначених результатів думки схилились в бік злоякісного процесу, тому такі пацієнти були прооперовані. У разі неінформативного результату проводили в динаміці УЗД моніторинг; пацієнтам в подальшому пропонували пройти повторне дослідження.

Із 123 обстежених пацієнтів за результатами цитологічних досліджень у 67 (54,5 %) було діагностовано злоякісні новоутворення НЗ, у 56 (45,5 %) – доброякісні (табл. 3).

Таблиця 3

**Інформативність проведених ТАПБ у хворих з ІН НЗ (%)**

Характер новоутворень за результатами патоморфологічних досліджень	Характер новоутворень за результатами ТАПБ (n=123)		
	доброякісний	злоякісний	невизначені та неінформативні результати
Доброякісний (n = 56)	53 (94,6%)	-	3 (5,4 %)
Злоякісний (n = 67)	-	62 (92,5 %)	5 (7,5 %)

Серед злоякісних новоутворень переважали пухлини, які були верифіковані як аденокортикальний рак (29 пацієнтів). Інші новоутворення були віднесені до нейробластом (10 пацієнтів), парагангліом (4 пацієнта), а також метастазів раку легень (3 пацієнта), раку нирки (15 пацієнтів), раку прямої кишки (2 пацієнта), раку печінки (2 пацієнта). Серед доброякісних найчастіше діагностували аденокортикальну аденому (30 пацієнтів) і кісти НЗ (19 пацієнтів), решта складала мезенхімальні і неспецифічні пухлини (ліпоми, гемангіоми, фіброми, 7 пацієнтів).

Інформативність ТАПБ пухлин НЗ оцінювали за стандартними показниками. Чутливість методу складала 95,3 %, специфічність – 91,5 % і точність – 95,3 %. Не стовідсоткова інформативність методу пояснюється недостатньою роздільною здатністю ультразвукової візуалізації пункційної голки та пухлини, особливо при характерних геометричних розмірах останньої менше 4 см, а також деякими обмеженнями цитологічних методів аналізу пункційного матеріалу.

Таким чином, вдосконалений підхід до проведення ТАПБ під контролем УЗД дозволяє підвищити її ефективність, своєчасно призначити адекватне лікування, що істотно впливає на продовження терміну життя онкологічних хворих. Відпрацювання удосконаленої техніки проведення ТАПБ, використання відповідних голок, чітка візуалізація утворення

дозволяють отримати достатню кількість інформативного пункційного матеріалу для подальшого цитологічного дослідження практично в усіх випадках.

**Застосування тонкоголкової аспіраційної біопсії з лікувальною метою у хворих з кістозними новоутвореннями надниркових залоз.** З метою визначення можливості застосування в клінічній практиці способу малоінвазивного лікування солітарних однокамерних кістозних новоутворень НЗ, у 19 осіб на етапі клінічного обстеження пацієнта під час виконання ТАПБ проводили аспірацію рідинного компоненту кісти.

У пацієнта визначали топографічне розміщення внутрішніх органів і магістральних судин в проекції кістозного новоутворення. Під контролем УЗД пацієнту в положенні на спині, животі або на боку проводили місцеву анестезію в ділянці проекції проколу. Під час виконання процедури хворому пропонують затримати дихання, щоб запобігти зміщенню голки під час проведення її до новоутворення. ТАПБ виконували в поздовжній площині сканування, оскільки рух внутрішніх органів здійснюється саме в цій площині. Для проведення процедури використовували голку Chiba 18-21G довжиною 20 см з внутрішньою ріжучою гільзою, обмежувачем і сантиметровою розміткою. При проведенні ТАПБ використовували критерій найменшої відстані до кістозного новоутворення надниркової залози. В умовах місцевої анестезії виконувався прокол м'яких тканин та поворот канюлі, що призводило до ріжучого руху, проколу стінки кістозного новоутворення. Проводили евакуацію компоненту з кісти вакуумним відсмоктуванням. В результаті виконання даної процедури стінки кісти злипаються, що має лікувальний ефект. Отриману після маніпуляції рідину відправляли для цитологічного дослідження. Спосіб дозволяє запобігти виконанню травматичного оперативного втручання та дозволяє досягти повної ліквідації новоутворення.

Позитивними результатами вважали такі, що приводили до стійкого лікувального ефекту, відсутності ознак рецидиву кістозних новоутворень і необхідності оперативного втручання. Крім ознак злипання стінок кісти та відсутності появи нового рідинного компоненту значну роль в подальшому динамічному спостереженні відігравав розмір самої кісти. Всі пацієнти з розмірами кіст менш, ніж 6 см (7 осіб) були пунктовані з подальшим стійким лікувальним ефектом (табл. 4). Пацієнти даної групи постійно перебували під динамічним спостереженням, в подальшому вони не були оперовані. Для 10 пацієнтів результати лікувальної процедури ТАПБ було розцінено як позитивні у зв'язку з тим, що під час процедури вдавалося евакуювати від 50 до 300 мл кістозної рідини. Це привело до зменшення розмірів кіст або до повної їх ліквідації внаслідок злипання стінок кісти. Однак, дана група пацієнтів підлягала оперативному втручанням в зв'язку з первинним розміром пухлини більш, ніж 6 см в діаметрі та наявністю незворотних змін в стромі НЗ. Таким чином у половині випадків евакуація кістозної рідини приводила до суттєвого зменшення геометричних розмірів новоутворення й зниження гідростатичного тиску, що значно полегшувало

проведення відкритого оперативного втручання й знижувало ймовірність появи ускладнень.

Таблиця 4

**Результати лікування простих солітарних кістозних новоутворень НЗ при виконанні ТАПБ**

Результати лікування	Кількість пацієнтів (%)
Позитивні результати лікування (тільки при використанні ТАПБ)	7 (36,9 %)
Наявність рецидивів (тільки при використанні ТАПБ)	2 (10,5 %)
Позитивні результати лікування (при використанні ТАПБ та оперативного втручання)	10 (52,6 %)
Наявність післяопераційних ускладнень	–
Разом	19 (100 %)

Тільки у 2-х хворих, кісти яких мали діаметр більше, ніж 6 см, були відмічені рецидиви після проведення ТАПБ. Ці хворі в подальшому були успішно прооперовані; післяопераційні ускладнення не спостерігалися.

Отже, застосування ТАПБ у хворих з кістозними новоутвореннями НЗ з лікувальною метою майже у 90 % випадків мало позитивний лікувальний ефект; у 37 % пацієнтів, що пройшли цю процедуру, вдалося зберегти орган, запобігти травматизації тканин та розвитку ускладнень. Це дозволяє рекомендувати проведення ТАПБ як лікувальну процедуру у пацієнтів з кістами НЗ, особливо у хворих з кістами, розмір яких не перевищує 6 см.

### **ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі на основі комплексного дослідження патоморфологічних і клініко-лабораторних характеристик гормонально-неактивних новоутворень НЗ встановлено їх спектр, частоту зустрічаємості, особливості вікових періодів діагностування та модуляцій змін рівня гормонів. Доказано, що ТАПБ є не тільки діагностично цінною процедурою, але і ефективним лікувальним методом, який часто дозволяє уникнути хірургічного втручання.

1. Моніторинг хворих впродовж 1996-2013 рр. свідчить про збільшення в Україні кількості пацієнтів з ІН НЗ наприкінці минулого та початку теперішнього сторіччя, а в останні 8 років не збільшується, що пов'язано з широким впровадженням топічних методів обстеження. У чоловіків удвічі частіше, ніж у жінок, спостерігали злоякісні гормонально

неактивні ІН НЗ. Феохромоцитоми і мієлоліпоми частіше діагностували у жінок, кісти – у чоловіків; частота зустрічаємості найпоширеніших пухлин – аденом кори НЗ – однакова у осіб різної статі.

2. Пухлини кори, мезенхімальні і неспецифічні пухлини НЗ діагностували у хворих, які в середньому на 6 років старші, ніж пацієнти з пухлинами мозкового шару, на 12 років старші, ніж хворі з кістами чи гематомами і на 14 років старші, ніж пацієнти з пухлинами нейрогенного генезу. Асиметрію ураження НЗ з домінуванням правої спостерігали лише для доброякісних пухлин (за винятком нехромафінних парагангліом), а також для феохромобластом.

3. Найчастіше низький рівень екскреції кортикостероїдів з сечею відмічено у пацієнтів з фібромами, доброякісними нехромафінними парагангліомами та феохромоцитомами. У пацієнтів з аденомами чи карциномами кори НЗ реєстрували збільшення (відносно групи порівняння, але в межах референтних значень) екскреції 11-ОКС на фоні низького рівня екскреції 17-ОКС і 17-КС. Екскреція катехоламінів НЗ у пацієнтів з пухлинами кори НЗ відповідала нормі; у пацієнтів з пухлинами іншого генезу характер зрушень залежав від природи ІН. Вищий рівень екскреції ВМК у хворих з гангліоневромами, нейробластомами і мієлоліпомами сполучався у першому випадку з вищим, у другому – із нижчим рівнем екскреції НА, а в третьому – з вищим рівнем екскреції АД.

4. Серед утворень розміром до 4 см переважали доброякісні ІН, а розміром більш, ніж 11 см – злоякісні; у діапазоні від 5 до 10 см частка злоякісних і доброякісних ІН однакова. Розмір гормонально неактивних утворень не можна вважати об'єктивним критерієм їх злоякісної природи.

5. Удосконалення методики забору матеріалу при ТАПБ пухлин НЗ (відпрацювання техніки проведення ТАПБ, використання відповідних голок, чітка візуалізація утворення) дозволяє отримати достатню кількість біологічного матеріалу для визначення на доопераційному етапі обстеження пацієнтів природи і характеру гормонально неактивного новоутворення. Чутливість методу склала 95,3 %, специфічність – 91,5 % і точність – 95,3 %.

6. Доведена можливість і доцільність використання ТАПБ для лікування простих солітарних кістозних новоутворень надниркових залоз: стійкий лікувальний ефект мав місце у 90 % випадків, що дозволяє рекомендувати ТАПБ як самостійний метод лікування, так і як процедуру при підготовці пацієнта до оперативного втручання.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Діагностику пухлин кори НЗ проводять в три етапи: 1) аналіз анамнезу та клінічної картини захворювання; 2) проведення основних спеціальних гормональних і додаткових лабораторних методів обстеження; 3) топічна діагностика та морфологічна верифікація діагнозу.

2. Показом до оперативного втручання є діаметр пухлини більший за 6 см; якщо розмір пухлин становить від 4 до 6 см (без ознак гормональної активності) необхідним є врахування інших критеріїв: даних методів топічної діагностики та цитологічних досліджень.

3. Алгоритм проведення диференційної діагностики полягає в наступному: якщо на основі методів топічної діагностики неможливо переконливо визначити структуру пухлини за відсутністю її гормональної активності та розміром менше, ніж 6 см в діаметрі, необхідним є проведення ТАПБ пухлини.

4. Проведення ТАПБ пухлин НЗ дозволяє своєчасно виявити злоякісність пухлинного процесу, а також запобігти оперативному втручанням при малих розмірах пухлини.

5. ТАПБ простих солітарних кіст НЗ з терапевтичною метою використовується як малоінвазивний спосіб лікування даного виду патології.

6. Гормонально неактивні пухлини НЗ діаметром менше, ніж 4 см за умов підтвердження їх доброякісного генезу (за даними ТАПБ) підлягають динамічному спостереженню; вони підлягають оперативному лікуванню при об'єктивному рості новоутворення.

7. Дотримання алгоритму та чітке виконання техніки ТАПБ пухлин НЗ, дотримання встановлених показів та протипоказів дозволяє отримати достатню кількість інформативного матеріалу для цитологічних досліджень та знижує ризик розвитку можливих ускладнень.

## ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кваченюк А. Н. Клинико-лабораторная характеристика инсиденталом надпочечников / А. Н. Кваченюк, Л. А. Луценко, **О. И. Галузинская** // Клінічна хірургія. – 2011. – № 8. – С. 59–61. *(Автор приймала участь в обстеженні хворих, аналізі даних, написанні статті).*

2. Кваченюк А. Н. Инсиденталомы надпочечников залоз: проблемы диагностики / А. М. Кваченюк, Л. А. Луценко, **О. И. Галузинська** // Ендокринологія. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 212–216. *(Автор приймала участь в обстеженні хворих, аналізі даних, написанні статті).*

3. Тактика ведення хворих на адренокортикальний рак / А. М. Кваченюк, Л. А. Луценко, **О. І. Галузинська**, І. С. Супрун, Д. А. Кваченюк, К. В. Негрієнко // Ендокринологія. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 27–36. *(Автор приймала участь в обстеженні хворих, аналізі даних, написанні статті).*

4. Досвід успішного застосування тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії у хворих з кістозними новоутвореннями надниркових залоз / **О. І. Галузинська**, А. М. Кваченюк, С. О. Радзівський, Ю. М. Безпалько // Медицина транспорту України. – 2014. – № 2. – С. 74–76. *(Автор приймала участь у підборі та обстеженні хворих, виконанні процедури ТАПБ, розрахунках та аналізі даних, написанні статті).*

5. **Галузинська О. І.** Тонкогоolkва аспіраційна пункційна біопсія як спосіб доопераційної діагностики новоутворень надниркових залоз / О. І. Галузинська, А. М. Кваченюк, С. О. Радзівський // *Ендокринологія*. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 130–133. (*Автор приймала участь у підборі та обстеженні хворих, самостійно виконувала процедуру ТАПБ, провела розрахунки та аналіз даних, написала статтю*).

6 **Галузинська О. І.** Спектр та клінічні особливості гормонально-неактивних інсиденталом надниркових залоз / О. І. Галузинська, А. М. Кваченюк // *Ендокринологія*. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 431–437. (*Автор створила когорту хворих для ретроспективного аналізу, провела розрахунки та статистичний аналіз даних, написала статтю*).

7. Пухлини коркового шару надниркових залоз / І. В. Комісаренко, А. Н. Кваченюк, О. Г. Лисенко, Л. А. Луценко, **О. І. Галузинська** // *Довідник лікаря ендокринолога*. – Київ, 2010. – С. 231–242. (*Автор приймала участь в аналізі даних літератури та написанні статті*).

8. Феохромобластома / А. Н. Кваченюк, Л. А. Луценко, **О. І. Галузинская**, Ю. Н. Тарашенко // *Очерки клинической эндокринологии* : [ред. Ю. И. Караченцев, А. В. Казаков, Н. А. Кравчун, И. М. Ильина]. – Харьков: ТОВ «С.А.М.», 2011. – С. 190–194. (*Автор приймала участь в аналізі даних літератури та написанні статті*).

9. Возможности использования компьютерной томографии в дифференциальной диагностике инсиденталом надпочечных желез / А. Н. Кваченюк, Л. А. Луценко, **О. И. Галузинская**, С. И. Лазарь : матеріали II конгресу Асоціації ендокринологів України, Київ, 18-19 квітня 2012 р. // *Ендокринологія*. – 2012. – Т. 17, № 1, дод. 1. – С. 41.

10. **Галузинская О. И.** Значение тонкоигольной пункционной биопсии в алгоритме диагностики опухолей надпочечников / О. И. Галузинская, А. Н. Кваченюк, Л. А. Луценко : матеріали II українсько-російського симпозиума [“Современные аспекты хирургической эндокринологии”]. (Харьков, 29 сентября – 1 октября 2011 г.), – Харьков: ТОВ “С.А.М.”, 2011. – С. 73.

11. Кваченюк А. Н. Тактика ведения больных адренокортикальным раком / А. Н. Кваченюк, Л. А. Луценко, **О. И. Галузинская** : матеріали II українсько-російського симпозиума [“Современные аспекты хирургической эндокринологии”]. (Харьков, 29 сентября – 1 октября 2011 г.), – Харьков: ТОВ “С.А.М.”, 2011. – С. 173.

12. Роль компьютерной томографии в выборе тактики ведения пациентов с инсиденталомами надпочечниковых желез / Л. А. Луценко, **О. И. Галузинская**, А. Н. Кваченюк, С. И. Лазарь : матеріали II українсько-російського симпозиума [“Современные аспекты хирургической эндокринологии”]. (Харьков, 29 сентября – 1 октября 2011 г.), – Харьков: ТОВ “С.А.М.” 2011. – С. 235.

13. Пат. 52452, Україна, МПК А61В 10/00 G01N 1/28. Процес забору діагностичного матеріалу з пухлин надниркових залоз на доопераційному етапі / Кваченюк А.Н., Родзаєвський С.О., **Галузинська О.І.**, Луценко

Л.А.; заявник та патентовласник ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка”. № 201002653; заявл. 10.03.10; опубл. 25.08.10, Бюл. № 16, 2010. – 4 с.

14. Пат. 59357, Україна, МПК А61В 6/03, А61В 5/107. Спосіб виявлення злоякісності інсиденталоми надниркової залози / Кваченюк А.Н., Луценко Л.А., **Галузинська О.І.**, Лазарь С.І.; заявник та патентовласник ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка”. № 201013143; заявл. 05.11.10; опубл. 10.05.11, Бюл. № 9, 2011. – 4 с.

15. Пат. 61770, Україна, МПК А61В 10/00, А61В 17/00. Спосіб малоінвазивного лікування солітарних простих однокамерних кістозних новоутворень надниркових залоз / Тронько М.Д., Кваченюк А.Н., **Галузинська О.І.**, Луценко Л.А.; заявник та патентовласник ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка”. № 201100912; заявл. 27.01.11; опубл. 25.07.11, Бюл. № 14, 2011. – 4 с.

## АНОТАЦІЯ

**Галузинська О.І.** Клінічна та лабораторна характеристика гормонально-неактивних новоутворень надниркових залоз і застосування тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії для їх діагностики та лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2016.

Дисертаційна робота присвячена визначенню спектра гормонально-неактивних новоутворень надниркових залоз, частоти їх зустрічаємості та деяких клінічних характеристик, визначенню можливості застосування ТАПБ для діагностики доброякісних і злоякісних гормонально-неактивних інсиденталом надниркових залоз, а також для лікування кістозних утворень останніх.

Проведення ретроспективного дослідження дозволило отримати нові дані щодо спектра гормонально-неактивних інсиденталом надниркових залоз, частоти зустрічаємості в практиці хірурга-ендокринолога різних новоутворень, деяких їх клінічних особливостей, а також стану функціональної активності кори та мозкового шару надниркових залоз за наявності відмінних за походженням новоутворень. Результати аналізу гормональних зрушень у пацієнтів з такими інсиденталомами засвідчує, що у певної частини пацієнтів після односторонньої адреналектомії з приводу видалення пухлинного новоутворення є загроза виникнення гострої надниркової недостатності внаслідок гальмування функціональної активності залози з іншої сторони. Доведено, що розмір гормонально неактивного новоутворення надниркових залоз не може слугувати адекватним маркером його злоякісності, а використання ТАПБ (за певних застережень) є бути корисною діагностичною процедурою визначення

природи новоутворення, а також лікувальним засобом впливу на прості солітарні кісти надниркових залоз.

**Ключові слова:** надниркова залоза, пухлина, кіста надниркової залози, ТАПБ (тонкоголково аспіраційна пункційна біопсія), інсиденталома.

## АННОТАЦІЯ

**Галузинська О.И.** Клиническая и лабораторная характеристика гормонально-неактивных новообразований надпочечников и применение тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии для их диагностики и лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – эндокринология. – ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев, 2016.

Диссертация посвящена уточнению спектра гормонально неактивных новообразований надпочечников, частоты их встречаемости и некоторых клинических характеристик, изучению возможности применения ТАПБ для диагностики доброкачественных и злокачественных гормонально неактивных инсиденталом надпочечников, а также для лечения кистозных образований последних.

Показано, что спектр гормонально неактивных инсиденталом надпочечников включает как новообразования собственно коры и мозгового слоя, так и опухоли нейрогенного генеза, мезенхимальные, стромальные и неспецифические, опухолеподобные поражения, а также метастазы в надпочечники опухолей другой органной локализации. Доказано, что увеличение в Украине в конце прошлого и в начале нынешнего века количества пациентов с гормонально неактивными инсиденталомами обусловлено исключительно улучшением диагностики заболевания в связи с широким внедрением топических методов обследования. Показано, что у мужчин чаще диагностируют злокачественные, тогда как у женщин – доброкачественные гормонально-неактивные инсиденталомы; частота встречаемости наиболее распространенных опухолей – аденом коры надпочечников – одинакова у лиц разного пола. Отмечены неодинаковые возрастные периоды диагностирования различных по природе гормонально неактивных инсиденталом, наличие асимметрии в их локализации; доказано, что размер гормонально неактивных образований не является объективным критерием их злокачественности. Впервые обратили внимание, что у 20 % пациентов с гормонально-неактивными инсиденталомами наблюдается снижение экскреции с мочой глюкокортикоидов, причем чаще всего это имеет место у больных с неспецифическими для надпочечников опухолями. Модуляция уровня экскреции катехоламинов и ванилилминдальной кислоты наблюдаются не только у пациентов с опухолями мозгового слоя или опухолями нейрогенного генеза, но и у больных с опухолями другой



природы – миелолипомой, источником которой являются клетки жировой ткани. Усовершенствован метод забора материала при проведении диагностической ТАПБ. Показано, что ТАПБ является полезной процедурой определения природы опухолевого процесса в надпочечниках (доброкачественный, злокачественный, метастатическое поражение, неопухолевые образования), а при диагностике наличия простой кисты – эффективной лечебной процедурой, которая в значительном проценте случаев позволяет избежать хирургического вмешательства. Стойкий лечебный эффект позволяет рекомендовать ТАПБ и как самостоятельный метод лечения, и как процедуру при подготовке пациента к оперативному вмешательству.

**Ключевые слова:** надпочечник, опухоль, киста надпочечника, ТАПБ, инсиденталома.

## ABSTRACT

**Galuzinskaja O.I.** Clinical and laboratory characteristics of hormonally inactive adrenal gland formations and use of fine needle aspiration biopsy for their diagnosis and treatment. – Manuscript.

Thesis for the Degree of Candidate of Medical Sciences, Specialty 01.14.14 – Endocrinology. – State Institution «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2016.

The dissertation is devoted to the determination hormonally inactive tumors of the adrenal glands, the frequency of their prevalence and some clinical characteristics, as well as the possibility of applying fine-needle aspiration for the diagnosis of benign and malignant hormonally inactive incidentalomas adrenal glands, as well as for the treatment of cystic formations latter.

Conducting retrospective study allowed us to obtain new data on the spectrum of hormonally inactive adrenal incidentalomas, frequency prevalence its in practice of surgeon, some of their clinical features, and the state of functional activity of the cortex and medulla of the adrenal glands in the presence of different origin tumors. The analysis of hormonal changes in patients with incidentalomas shows that a certain part of patients after unilateral adrenalectomy on removal of tumor growths is the threat of acute adrenal insufficiency due to inhibition of functional activity pair gland. It is proved that the size of hormonally inactive adrenal tumors can't serve as an appropriate marker for malignancy it, and use fine-needle aspiration (with some reservations) can be a useful diagnostic procedure determine the nature of tumors and remedy the impact of simple solitary adrenal cyst.

**Key words:** adrenal gland, tumor, cystic adrenal neoplasm, FNA, incidentaloma of adrenal gland, biopsy.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД	– адреналін
ВМК	– ванілілмигдальна кислота
ДА	– <b>дофамін</b>
«ІЕОР»	– ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
ІН	– <b>інсиденталома(и)</b>
<b>17-КС</b>	– <b>17-кетостероїди</b>
<b>КТ</b>	– <b>комп'ютерна томографія</b>
<b>МРТ</b>	– <b>магнітно-резонансна томографія</b>
НА	– <b>норадреналін</b>
НЗ	– <b>надниркова(і) залоза(и)</b>
<b>11-ОКС</b>	– <b>11-оксикортикостероїди</b>
<b>17-ОКС</b>	– <b>17-оксикортикостероїди</b>
ТАПБ	– тонкогілкова пункційна біопсія
УЗД	– <b>ультразвукове дослідження</b>