

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

На правах рукописи

Аннаев Мейлис Сердарович

**МОДЕЛЬ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ  
ЛЕЧЕНИЯ ОЧАГОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ  
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор, член-корреспондент РАН  
Стегний Кирилл Владимирович

Владивосток – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ВВЕДЕНИЕ. ....                                                                                                     | 3   |
| ГЛАВА 1 ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЧАГОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ....            | 11  |
| 1.1 Анатомия надпочечников. ....                                                                                   | 11  |
| 1.2 Очаговые заболевания надпочечников, эпидемиология и этиология. ....                                            | 14  |
| 1.3 Диагностика очаговых заболеваний надпочечников. ....                                                           | 17  |
| 1.4 Лечение инциденталом надпочечников. ....                                                                       | 25  |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....                                                                       | 40  |
| 2.1 Выбор экспериментального животного. ....                                                                       | 40  |
| 2.2 Экспериментальные группы. ....                                                                                 | 46  |
| 2.3 Методика проведения оперативного вмешательства. ....                                                           | 47  |
| 2.4. Содержание и наблюдение экспериментальных животных. ....                                                      | 63  |
| 2.5 Методы изучения полученных результатов. ....                                                                   | 63  |
| ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ. ....                                                                                           | 65  |
| 3.1 Выбор экспериментального животного на основании сравнительной оценки анатомии их надпочечниковых артерий. .... | 65  |
| 3.2 Результаты эмболизации надпочечниковой артерии. ....                                                           | 69  |
| 3.2.1. Результаты морфологического исследования. ....                                                              | 70  |
| 3.2.2 Анализ данных мониторинга показателей гемодинамики. ....                                                     | 77  |
| 3.3 Результаты проведенной тотальной и частичной адреналэктомии. ....                                              | 89  |
| 3.3.1 Анализ данных мониторинга показателей гемодинамики. ....                                                     | 89  |
| 3.4 Сравнительный анализ результатов эмболизации этоксисклеролом и частичной адреналэктомии. ....                  | 112 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ....                                                                                                   | 117 |
| ВЫВОДЫ. ....                                                                                                       | 121 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ....                                                                                    | 123 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. ....                                                                     | 124 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. ....                                                                                            | 126 |
| СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. ....                                                                             | 148 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

Одной из актуальных проблем современной эндокринологии являются диагностика и хирургическое лечение очаговых заболеваний надпочечников, характеризующихся двухсторонней локализацией патологического процесса и протекающих с гиперпродукцией гормонов. Несмотря на то, что большинство хирургов считают адреналэктомию методом выбора, накопленный клинический опыт свидетельствует о его недостатках, связанных с высоким риском развития надпочечниковой недостаточности (НН) в послеоперационном периоде [49, 52, 95, 167, 168], что ставит под сомнение соотношение пользы и вреда данного вида лечения.

Учитывая, что в большинстве случаев заболевания надпочечников не ассоциированы со злокачественными новообразованиями, это определяет перспективу для развития органосохраняющих операций. Одной из них является частичная адреналэктомия, применение которой позволяет сохранить определенную часть здоровой ткани надпочечника, тем самым уменьшая риск развития послеоперационной НН и необходимость проведения длительной ЗТГ [16, 23, 38]. Известно, что для адекватной функциональной активности достаточно 15–30 % объема надпочечника [100, 134, 205], но, не смотря на это, не всегда удаётся точно определить границу между патологической и нормальной тканью, что определяет риск рецидива заболевания [34, 135, 155]. Еще одной недостаточностью данного способа является риск интра- или послеоперационного кровотечения, связанного с пересечением паренхимы надпочечника [130], что также побуждает хирургов на поиски новых технологий.

Чрескожная локальная деструкция (абляция) новообразований надпочечников также является органосохраняющей методикой, которая во многих случаях даёт возможность добиться более комфортного течения раннего послеоперационного периода, но при этом клиническая эффективность несколько ниже эндохирургической адреналэктомии, а риск развития осложнений,

связанных со сложностью адекватного контроля очага некроза – выше. Именно эти факты обуславливают отсутствие широкого признания данной технологии среди клиницистов [40].

После внедрения в середине XX века рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, данное направление за сравнительно короткий период существования стало неотъемлемой составляющей современной медицины. Возможность проведения различных вмешательств, применяющихся с лечебной целью при неопластических процессах, открыла широкие горизонты. Так, эмболизация артерии, питающей очаг патологического процесса, позволяет достичь его уменьшения, а в некоторых случаях полного исчезновения с сохранением здоровой ткани органа. Сведений о возможности применения данной методики при заболеваниях надпочечников в современной литературе крайне мало. Проводились работы, демонстрирующие возможность воздействия на образования надпочечников через венозное русло путем эмболизации или радиочастотной катетерной абляции, которые не получили широкого признания [36, 197, 198]. Применению трансартериальной эмболизации посвящены единичные публикации [47, 85, 203], в которых авторы демонстрируют эффективность данной методики, подтвержденную полной инволюцией образования надпочечников по данным КТ, а также улучшением клинических и биохимических показателей. Другой группой исследователей описана возможность применения данной технологии на группе пациентов с первичным гиперальдостеронизмом [181, 182].

Вместе с тем остаются не изученными технические аспекты рентгенэндоваскулярной эмболизации артерий, питающих надпочечники. На сегодняшний день на рынке имеется множество различных приспособлений, применяемых для эмболизации сосудов [8], но нет конкретных данных по их использованию при очаговых заболеваниях надпочечников. Для изучения влияния эмболизирующих агентов на морфофункциональные характеристики надпочечников требуется проведение дополнительных исследований в рамках эксперимента. При поиске модели экспериментального животного в

литературных источниках не было найдено соответствующей информации, что также актуализирует вопрос о проведение выбранной работы.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Возможность применения эмболизации артерий, питающих надпочечники, в качестве органосохраняющей методики лечения очаговых заболеваний данного органа изучена недостаточно. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют достоверные данные, указывающие на выбор в пользу конкретного эмболизирующего агента, так как не проводилось крупных исследований, посвященных сравнительному анализу их влияния на морфофункциональные свойства надпочечников, что и определяет актуальность, цель и задачи исследования.

### **Цель исследования**

Разработать модель органосохраняющей методики хирургического лечения очаговых заболеваний надпочечников альтернативную традиционной адреналэктомии.

### **Задачи исследования**

1. Определить экспериментальное животное для проведения исследования путем оценки анатомического строения надпочечниковых артерий по данным витальной ангиографии.
2. Оценить морфологические изменения в паренхиме надпочечников экспериментальных животных после селективного введения в питающую их артерию микросфер.
3. Оценить морфологические изменения в паренхиме надпочечников экспериментальных животных после селективного введения в питающую их артерию 1 % раствора этоксисклерола.
4. В эксперименте сравнить влияние тотальной и частичной адреналэктомии на показатели работы сердечно-сосудистой системы.

5. Провести сравнительный анализ влияния эмболизации этоксисклеролом и частичной адреналэктомии на показатели гемодинамики.

### **Научная новизна**

Впервые в условиях эксперимента изучены морфологические изменения, возникающие в паренхиме надпочечников после селективного введения в питающую их артерию микросфер.

Впервые в условиях эксперимента изучены морфологические изменения, возникающие в паренхиме надпочечников после селективного введения в питающую их артерию 1 % раствора этоксисклерола.

В эксперименте продемонстрирована возможность применения эмболизации артерий, питающих надпочечники с использованием 1 % раствора этоксисклерола в качестве органосохраняющего метода хирургического лечения очаговых заболеваний надпочечников.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании витальной ангиографии определены оптимальные экспериментальные животные для изучения влияния различных эмболизирующих агентов на паренхиму надпочечников.

Оптимизирована техника проведения эмболизации надпочечниковых артерий на экспериментальных животных.

Детально изучены изменения, возникающие в паренхиме надпочечника в результате введения микросфер и 1 % раствора этоксисклерола в питающую его артерию.

Полученные результаты демонстрируют возможность применения предложенной методики в качестве органосохраняющей операции при лечении очаговых заболеваний надпочечников.

Описаны преимущества методики эмболизации по сравнению с традиционными хирургическими методами.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Проведено экспериментальное исследование на свиньях-самцах вьетнамской вислобрюхой породы с целью изучения влияния эмболизации надпочечниковой артерии на морфофункциональные характеристики органа. В одной группе выполнялось селективное введение микросфер и 1 % раствора этоксисклерола, в другой – тотальная и частичная адреналэктомия. Результаты оценивались путем морфологического анализа надпочечников экспериментальных животных и мониторинга гемодинамики. Обработка данных проведена методами математической статистики, что обеспечило достоверность результатов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

В диссертационной работе разработана экспериментальная модель демонстрирующая возможность применения эмболизации с использованием 1 % раствора этоксисклерола в качестве органосохраняющей методики лечения очаговых заболеваний надпочечников.

Научные положения диссертации полностью соответствуют паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, а именно пункту 4 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» и пункту 6 – «Экспериментальная и клиническая разработка современных высоко технологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических».

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Оптимальным экспериментальным животным для изучения влияния различных эмболизирующих агентов на паренхиму надпочечника в условиях эксперимента являются свиньи породы вьетнамская вислобрюхая в возрасте  $(18,2 \pm 1)$  неделя, весом  $(21,4 \pm 2)$  кг.

2. Благодаря развитой внутриорганной ангиоархитектонике надпочечников эмболизация полимерными микросферами не вызывает

структурных изменений в паренхиме органа, в связи с чем данный вид эмболизирующего агента не может быть использован для лечения очаговых заболеваний надпочечников.

3. В отличие от микросфер, введение 1 % раствора этоксисклерола в надпочечниковую артерию приводит к деструкции его коркового слоя с дальнейшим формированием очагов фиброза и как следствие к уменьшению объёма железистой ткани.

4. По сравнению с частичной адреналэктомией, тотальная оказывает выраженное влияние на работу сердечно-сосудистой системы.

5. Эмболизация надпочечниковой артерии 1 % раствором этоксисклерола вызывает равнозначные изменения показателей гемодинамики, как и частичная адреналэктомия.

### **Степень достоверности**

Достоверность результатов исследования обосновывается на тщательном анализе литературы по теме научной работы, достаточном объёме проведенной экспериментальной работы, обязательном соблюдении выбранных методик и данных полученных при обработке результатов с использованием современных методов статистической обработки.

### **Апробация работы**

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Всероссийском форуме молодых ученых «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра», приуроченном к 300-летию Российской академии наук и 80-летию Отделения медицинских наук РАН (Москва, 2024), где доклад был удостоен премии первой степени в секции «Хирургические науки»; 3-й Дальневосточной конференции молодых учёных «Медицина будущего» (Владивосток, 2024).

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании коллективов Департамента хирургических дисциплин, Департамента ординатуры



и дополнительного образования, Департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (Владивосток, 2025).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты, полученные в ходе исследовательской работы, послужили основой для написания протокола дальнейшего изучения и внедрения в клиническую практику методики эмболизации надпочечниковой артерии в качестве альтернативы традиционной адреналэктомии. Также результаты исследования внесены в образовательные программы Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале категории K1 и 4 статьи в журналах категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 1 статья в журнале, входящем в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus, Web of Science.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, раздела результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 206 источниками,

из которых 166 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 14 таблиц и 56 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведен анализ научной литературы, касающейся изучаемого аспекта, обоснована актуальность и степень разработанности темы диссертации. На основании этого, совместно с научным руководителем и группой сотрудников были сформулированы цель и задачи исследования, разработан его дизайн. Самостоятельно проведен отбор экспериментальных животных, выполнен этап эндоваскулярной эмболизации. Автор лично принимал участие в проведении тотальной и частичной адреналэктомии, а также в послеоперационном наблюдении и сборе данных показателей гемодинамики. Совместно проводил анализ полученных результатов и их статистическую обработку, на основании чего сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. Автор самостоятельно осуществлял подготовку научных публикаций и выполнение докладов по теме выполненной работы, а также написание и оформление диссертации.

# ГЛАВА 1 ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЧАГОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

## (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Анатомия надпочечников

До 1564 года надпочечники, будучи маленькой анатомической структурой, оставались незамеченными учеными. Понимание этих незаметных органов формировалось в контексте развития западной медицины и биологии, что подтверждается исследованиями различных эпох. Философские размышления Аристотеля и Галена уступили место ученым эпохи Возрождения, которые внесли значительный вклад в изучение анатомии человека и провели клинические наблюдения. Эти открытия стали важным шагом к пониманию функций и роли надпочечников в организме человека, а также способствовали развитию современной медицины [143]. Первым ученым, описавшим надпочечниковую железу принято считать Бартоломео Евстахио (1520–1574 гг.), который в своей книге «*Opuscula Anatomica*», опубликованной в 1564 году, упоминал надпочечники как «*glandulae quae renibus presentative*» – железы, расположенные на почке. В своих трудах Евстахио утверждал, что надпочечники старательно игнорировались другими анатомами и четко описывал их так: «Обе почки на конце, ближе к полую полости, закрыты железой. Оба связаны между собой складкой брюшины таким образом, что человек, если он не очень внимателен, действительно не замечает их, как будто их нет. Их форма напоминает форму почек ... иногда одна больше, иногда другая ... ранним анатомам и тем, кто в наши дни пишет обширные трактаты по этому искусству, не удалось их обнаружить» [83 133]. Несмотря на это, современное научное понимание о роли и функции надпочечников сложилось после интеграции клинической медицины с фундаментальными науками, такими как химия и молекулярная генетика. Эти дисциплины сыграли важную роль в изучении стероидных гормонов и помогли расширить наше знание о том, как надпочечники функционируют и влияют на

организм человека.

В современной концепции надпочечники представляют собой парные эндокринные железы, расположенные в забрюшинном пространстве у верхнего полюса почек. Главная функция этих органов заключается в регуляции обмена веществ и способности организма адаптироваться к стрессовым ситуациям. В надпочечниках выделяют две основные анатомические зоны – корковое и мозговое вещество. Корковый слой, составляющий примерно 90 % общей массы железы, подразделяется на три зоны. Клубочковая – занимает около 10–15 % всей коры, в её состав входят мелкие клетки, собранные в «клубочки», и синтезирующие минералокортикоиды – альдостерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, которые участвуют в регуляции артериального давления и водно-солевого баланса. Средний слой коры надпочечников – это пучковая зона, составляющая около 80 % зрелой коры надпочечников. Этот слой состоит из крупных, богатых липидами многогранных клеток, накапливающих большое количество холестерина, участвующего в синтезе кортизола – гормона, влияющего на иммунитет, подавляющего рост соединительной ткани, а также снижающего интенсивность воспалительных и аллергических реакций в организме. Сетчатая зона составляет около 10 % всей коры надпочечников и за счет содержания пигмента липофусцина по сравнению с другими слоями, окрашена в более темный цвет, состоит из тонкого слоя мелких клеток различной формы, образующих сетчатую структуру. Здесь происходит выработка ДЭАСО<sub>4</sub>, а также андростендиона, которые отвечают за развитие вторичных половых признаков человека и имеют значение при беременности. Мозговой слой, расположенный в центре надпочечников, состоит из хромоффинных клеток, продуцирующих катехоламины – адреналин и норадреналин, которые управляют работой организма в условиях стресса [5, 89, 190, 196]. Кровоснабжение надпочечников осуществляется за счет трех основных магистральных артерий, имеющих диаметры в пределах 0,5–3 мм [14]. Верхние надпочечные артерии, берущие начало от нижних диафрагмальных артерий, питают половину или даже более, передней и задней поверхности органа, включая области воротной и

поперечной борозды. Средние надпочечные артерии, исходящие непосредственно от брюшной аорты, имеют горизонтальное слегка нисходящее или восходящее направление и питают заднюю сторону медиального края надпочечника, отдавая 2–4 веточки (верхнюю, среднюю, нижнюю, переднюю). Нижняя надпочечная артерия в большинстве случаев является ветвью почечной артерии и кровоснабжает задний край ниже-медиального угла органа. Выраженность ветвей средней и нижней надпочечных артерий варьирует в различных пределах. При симметричном развитии обеих артерий средняя снабжает задне-нижние, а нижняя – передне-нижние отделы. При слабой выраженности или полном отсутствии средней артерии зоны распространения нижней увеличиваются и наоборот [20].

Также большое клиническое значение имеет внутриорганный кровоток надпочечников. Схема распределения артериол, питающих паренхиму надпочечника впервые предложенная J. Arnold в 1866 году остаётся актуальной и сегодня. Питание коркового и мозгового слоёв надпочечников осуществляется различными артериальными сосудами, но имеют общий венозный отток. Многие авторы отмечают присутствие магистрального и рассыпного типов кровоснабжения в корковом веществе, где диаметр артерий варьирует от 0,03 до 0,1 мм. Питающие артерии, проникая в капсулу надпочечника, делятся на артериолы, разветвляющиеся в ней или на поверхности коркового вещества. Последние в свою очередь делятся на прекапилляры и капилляры в различных слоях коры надпочечников. Часть артериол диаметром до 0,1 мм, проникают вглубь органа и разветвляются на капилляры непосредственно в мозговом веществе. Капилляры в надпочечниках составляют единую капиллярную сеть коркового и мозгового вещества. Диаметр капилляров коркового вещества варьирует в пределах 0,005–0,025 мм. Соединяясь между собой поперечными и косыми анастомозами, они образуют трехмерную пространственную капиллярную сеть. Диаметр капилляров мозгового вещества изменяется от 0,015 до 0,03 мм. Проникнув в центральные отделы железы, они также формируют древовидные капиллярные сети. Отток крови осуществляется за счет

формирования межвенозных анастомозов, соединяющих внутриорганные вены с венами капсулы железы, которые в свою очередь, проникают из коркового вещества в мозговое, где впадают в центральную вену [18, 72, 204].

## **1.2 Очаговые заболевания надпочечников, эпидемиология и этиология**

Длительное время заболевания надпочечников рассматривались как редкие патологии. Однако благодаря постоянному совершенствованию и широкому внедрению в клиническую практику современных методов диагностики, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), представление о распространенности этих заболеваний претерпело существенные изменения [15, 29]. Очаговые поражения надпочечников обычно делят на две основные группы. Разнообразные образования с размерами более 1 см, обнаруженные случайно при визуализирующих методах диагностики, были объединены под общим термином – инциденталомы надпочечников (ИН). Название «инциденталомы» происходит от латинского слова «incidens» или английского «incident», что означает случайность или побочное обстоятельство [12, 91]. Данный термин был впервые предложен в 1982 году американским хирургом G. W. Geelhoed. Его внимание привлекли результаты аутопсий нефункционирующих аденом надпочечников, что послужило стимулом для более глубокого изучения этих структур. В рамках исследования, включавшего 2 200 пациентов, прошедших КТ, у 16 пациентов без клинических и лабораторных проявлений заболеваний надпочечников были обнаружены образования размерами от 1 до 6 см (в среднем 2,4 см). Шести пациентам была проведена адреналэктомия по различным показаниям, в то время как остальные 10 пациентов находились под наблюдением в течение 4–16 месяцев. В течение этого периода у пациентов не наблюдалось изменений в клиническом и биохимическом статусе, а также в размерах и консистенции обнаруженных образований [148]. Эти наблюдения послужили основой для проведения более детального исследования инциденталом надпочечников, разработки алгоритмов

диагностики и лечения [139].

Данные о заболеваемости и распространенности ИН формируются на основе результатов современных визуализирующих методов исследования или данных аутопсии, поскольку до настоящего времени не установлены типичные клинические признаки для таких образований. Согласно аутопсийным данным, распространенность ИН в среднем составляет 6 %, в то время как данные компьютерной томографии показывают, что «случайные» образования надпочечников обнаруживаются примерно у 4 % обследованных. У лиц в возрасте до 30 лет инциденталомы обнаруживаются у 0,2 % пациентов, а среди лиц старше 70 лет их распространенность достигает 7–10 % [70, 71, 111, 164].

Этиологические причины инциденталом надпочечников до сих пор не до конца установлены. Тканевая природа инциденталом может быть связана с патологией различных слоев ткани надпочечников или иметь эктопическое происхождение за счет метастазирования злокачественных новообразований (ЗНО) других органов (2–4 %) [17, 142]. ИН могут быть разделены на доброкачественные опухоли (от 85 % до 95 %) и злокачественные, гормонпродуцирующие (примерно 30 %) и непродуцирующие (примерно 70 %), а также односторонние и двусторонние [9, 118, 151, 164, 191]. Среди гормонпродуцирующих опухолей надпочечников, в зависимости от слоя, из которого они произрастают, выделяют кортикостеромы, альдостеромы, феохромоцитомы/параганглиомы (ФХЦ/ПГ), андростеромы, а также опухоли со смешанной гормональной секрецией. Среди гормоннепродуцирующих опухолей надпочечников можно выделить аденомы, которые встречаются чаще всего и по описанию некоторых авторов имеют тенденцию к проявлению гормональной активности в 10 % случаев [22]. Небольшую часть этой группы составляют кисты, адренокортикальный рак (АКР), метастазы опухолей других органов, реже встречаются миелолипомы, нейробластомы, ганглионейромы, липомы, шванномы, гемангиомы и др. (Таблица 1). В молодом возрасте, особенно после травмы, часто выявляются непаразитарные кисты надпочечников в результате кровоизлияния в их ткани. У пациентов старшего и пожилого возраста кровоизлияния в

надпочечники могут быть связаны с тромбоэмболическими проявлениями, нарушениями свертываемости крови, системными заболеваниями. Бактериальные и грибковые инфекции, паразитарные поражения также могут стать причиной образования кист в надпочечниках.

Таблица 1 – Встречаемость различного типа опухолей при случайном их выявлении (сводные данные литературы) [14, 29]

| Тип опухоли                                                                                                                                                                                          | Распространённость |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Гормонально-неактивные аденомы                                                                                                                                                                       | 60–65 %            |
| Гормонально-активные аденомы (функционально-автономная продукция кортизола)                                                                                                                          | 8–10 %             |
| Альдостерома                                                                                                                                                                                         | 1 %                |
| Адренокортикальный рак                                                                                                                                                                               | 1,9–4,5 %          |
| ФХЦ/ПГ                                                                                                                                                                                               | 5–6 %              |
| Метастатическое поражение                                                                                                                                                                            | 2–4 %              |
| Двусторонние опухоли                                                                                                                                                                                 | 15–17 %            |
| Непаразитарные кисты                                                                                                                                                                                 | 5–7 %              |
| Миелолипома                                                                                                                                                                                          | 2–5 %              |
| Ганглионейрома, нейробластома, шваннома                                                                                                                                                              | 0,5–1,5 %          |
| Липома, лейомиома/саркома, паразитарная киста (эхинококк), гемангиома, гамартома, гематома, тератома, гранулема различной этиологии, псевдонадпочечниковые образования (исходящие из других органов) | раритет            |

Как уже упоминалось ранее, ИН обычно не проявляются специфическими клиническими симптомами, связанными с нарушением функции надпочечников. Однако, согласно данным некоторых исследований, у пациентов с инциденталомиями надпочечников значительно чаще, чем в сравнительных группах, выявляются такие сопутствующие состояния, как дислипидемия, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма, репродуктивные расстройства и уменьшение минеральной плотности костной ткани [29, 51, 80, 81, 103, 161]. В свою очередь была выявлена



статистически значимая взаимосвязь распространённости адренокортикальных аденом среди пациентов с менингиомой [119]. А другое исследование демонстрирует высокую распространенность ИН, чаще с двусторонним поражением среди курящих людей, а обнаруженные опухоли имели более крупные размеры по сравнению с некурящими [121].

Вторую группу очаговых заболеваний надпочечников составляют различные виды адренокортикальной гиперплазии. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) принято различать спорадические узловые заболевания коры надпочечников, двусторонние микроузловые и макроузловые гиперплазии (ранее известная как первичная двусторонняя макроузловая гиперплазия коры надпочечников) [137, 151]. Данная разновидность поражения надпочечников встречается у больных с синдромом Иценко – Кушинга примерно в 10 % случаев, а при одноимённой болезни в 25–50 % [66, 117]. Также выделяют двустороннюю идиопатическую гиперплазию при первичном гиперальдостеронизме (ПГА), на которую приходится 40–50 % случаев данного заболевания [57, 152].

### **1.3 Диагностика очаговых заболеваний надпочечников**

Очаговые изменения надпочечников, как правило, являются случайной находкой при выполнении визуализирующих диагностических исследований, которые в большинстве случаев проводятся с какой-то иной целью. УЗИ, КТ, МРТ и ПЭТКТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) являются основными технологиями для выявления и уточнения структуры этих образований. Вместе с тем до настоящего времени нет единого мнения по поводу диагностических преимуществ указанных методов, так как не было проведено рандомизированных исследований, в которых сравнивали чувствительность и специфичность различных технологий визуализации для верификации образований надпочечников. УЗИ в силу своей неинвазивности и низкой стоимости является методом выбора для оценки состояния надпочечников у лиц любой возрастной

категории [7]. Однако, данный метод также имеет свои ограничения, связанные с возможными проблемами визуализации, зависимостью от качества используемого оборудования и опыта специалиста. Некоторые исследователи утверждают, что УЗИ с использованием В-режима и эластографии может быть полезным для разграничения солидных опухолей от кист надпочечников. В то же время, для проведения аналогичного диагностического теста с использованием КТ требуется применение контрастного усиления [15, 178]. В последние годы наблюдается все больше работ, описывающих клиническое применение ультразвукового исследования с внутривенным контрастированием. Исследователи отмечают, что контрастирование существенно улучшает разрешающую способность ультразвукового исследования, что способствует выявлению как небольших образований, так и дифференцировке доброкачественных процессов от злокачественных. Точность этого метода сопоставляют с точностью таких широко применяемых методов, как МРТ и КТ [10, 58, 99, 106]. Однако, поскольку данная методика на сегодняшний день остается экспериментальной, она не получила широкого признания. Результаты многочисленных исследований указывают на то, что КТ является одним из основных методов диагностики изменений в надпочечниках и обладает более высокой чувствительностью (93–99 %) по сравнению с МРТ (81–98 %) [39, 67, 116]. При использовании данного метода случайная верификация изменений в надпочечниках составляет 7 %, что, возможно, связано с тем, что надпочечники попадают в зону сканирования не только при изучении органов брюшной полости, но и при стандартном сканировании органов грудной клетки. В исследовании, проведенном в рамках Национального скрининга рака легких (NLST), было обнаружено, что из 17 309 пациентов у 419 (2,4 %) выявлена патология надпочечников, причем у 1,2 % пациентов данная находка оказалась клинически значимой [112]. Ранее в идентичном итальянском исследовании, новообразования надпочечников были выявлены у 4,4 % обследованных [162].

Одним из существенных преимуществ КТ перед другими методами является возможность оценки плотности образования в фазу вымывания

(wash-out), что обеспечивает более точную пространственную визуализацию для оценки прорастания опухоли в окружающие ткани. Согласно рекомендациям Американского радиологического общества (ACR, American College of Radiology) по ведению больных с ИН, злокачественность новообразования оценивается по его размеру, интенсивности роста в динамике наблюдения и онкологическому анамнезу [140]. Так, если выявленное образование имеет признаки доброкачественности (наличие макроскопического жира, отсутствие накопления контрастного препарата, разница в плотности до и после контрастирования до 10 HU), то дальнейшее обследование или наблюдение не требуется. В некоторых исследованиях отмечается, что у большинства пациентов безотягощенного онкологического анамнеза ИН, имеющие плотность более 10 HU также чаще всего являются доброкачественными [177]. Пациентам с образованиями надпочечников размером более 4 см без признаков доброкачественного характера рекомендуется проведение ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ или сканирование с внутривенным контрастированием по специальному протоколу с ограниченной дозой облучения, что позволяет более детально изучить плотность опухоли по интенсивности контрастирования и определить ее принадлежность. Также некоторые авторы описывают опыт применения двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ), которая рассматривается как перспективная технология, способная различать аденомы надпочечников от метастатических поражений [48]. В отношении диагностической ценности МРТ для количественной и качественной оценки ИН мнения ученых расходятся. Одни из них считают, что для обнаружения аденом надпочечников с низкой плотностью (менее 20–30 HU) МРТ более чувствителен, чем КТ без контрастного усиления [136], в то время как другие придерживаются мнения, что МРТ и КТ имеют сопоставимую точность при характеристике аденом с плотностью 20 HU или менее, но КТ эффективнее при выявлении аденом с плотностью более 20 HU [90]. Другое исследование указывает на более низкую выявляемость аденом надпочечников с использованием МРТ, независимо от их характеристик [115]. В последние годы исследователи проявляют интерес к применению метода радиомики для

дифференциальной диагностики злокачественных новообразований надпочечников. Радиомика представляет собой научную область, объединяющую радиологические исследования, математическое моделирование и глубокое машинное обучение. Это относительно новое направление, которое, анализируя интенсивность, форму, объем и текстуру опухоли, выявляет «невидимые» количественные характеристики медицинской визуализации. Один из ключевых инструментов радиомики – текстурный анализ, который применяется для оценки неоднородностей тканей, незаметных для человеческого глаза [170]. Ученые считают, что параметры текстуры, такие как энтропия и стандартное отклонение, играют важную роль в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей [186]. Использование этих параметров позволило достичь наивысших показателей чувствительности (73–95 %) и специфичности (86–100 %). Также была создана модель номограммы на основе КТ без контрастного усиления, позволяющая эффективно различать аденомы надпочечников с низким содержанием липидов от инциденталом другой этиологии [78]. Другие исследования, упомянутые в недавних публикациях, подтверждают эффективность радиомики для дифференциальной диагностики аденом и метастатических поражений надпочечников с высокими показателями точности – 89,13 %, чувствительности – 91,67 % и специфичности – 86,36 % [79, 201].

Хотя визуализация патологических процессов играет важную роль в дифференциальной диагностике очаговых заболеваний, принятие решения о необходимости оперативного вмешательства зависит от анализа гормонального статуса пациента. Существуют стандартные протоколы для определения уровня гормонов, которые содержатся в клинических рекомендациях [29, 84, 138]. Как известно, в большинстве случаев патологический очаг имеет одностороннюю локализацию, в то время как двухстороннее поражение надпочечников встречается лишь в 20 %. Однако отсутствует четкий алгоритм обследования для пациентов с двусторонними образованиями, особенно если они сопровождаются гормональной активностью. Поскольку наличие двустороннего поражения не

всегда связано с увеличенной продукцией гормонов, эта проблема остается нерешенной, что затрудняет определение стратегии лечения для данной категории пациентов. Из-за отсутствия единого метода для определения стороны аномальной секреции гормонов, вопросы о необходимости адреналэктомии при двустороннем поражении надпочечников остаются спорными.

В настоящее время методика ССЗВК считается наиболее эффективным методом для дифференциальной диагностики различных форм гиперплазии надпочечников, так как она обладает высокой чувствительностью (95 %) и специфичностью (100 %) [26, 41, 55, 173, 180, 188, 200]. Однако выполнение ССЗВК всегда сталкивалось с техническими сложностями, включая необходимость селективной катетеризации правой надпочечниковой вены, что препятствовало широкому практическому использованию данной методики в течение некоторого времени [129, 141]. В последние годы накопленный опыт и новые знания по данной проблеме привели к разработке протокола процедуры, что обеспечило её успешное выполнение [73]. В систематическом обзоре, посвященном забору проб крови из надпочечниковых вен, детально описана техника и протокол данного метода [169]. Из обзора становится ясно, что этот этап диагностики играет важную роль в определении дальнейшей стратегии лечения, так как позволяет определить, является ли гормональная продукция односторонней или двусторонней. Как упомянуто ранее, метод определения гормонпродуцирующей стороны обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с визуализирующими технологиями. Результаты метаанализа показали, что у 37,5 % из 950 пациентов, прошедших обследование по поводу ПГА, данные КТ/МРТ не совпадали с результатами ССЗВК. Если бы специалисты опирались только на результаты КТ/МРТ для латерализации процесса, то 14,6 % пациентов могли бы быть подвергнуты неоправданной адреналэктомии (включая тех, у кого по данным ССЗВК было выявлено двустороннее поражение). С другой стороны, отказ от адреналэктомии мог бы произойти у 19,1 % пациентов, у которых ССЗВК показала одностороннюю гормональную секрецию [184]. Позже было проведено похожее ретроспективное

исследование, включавшее 175 пациентов, которым была выполнена односторонняя лапароскопическая адреналэктомия по поводу ПГА. В этом исследовании ССЗВК был удачно проведен 152 пациентам, но послеоперационные результаты получилось отследить только у 148. Из них у 22 пациентов на предварительно выполненных МРТ (17,2 %) и КТ (8,5 %) не было выявлено патологий надпочечников, но по результатам ССЗВК обнаружена односторонняя гиперпродукция гормонов. У других 13 участников исследования отмечалось увеличение надпочечника на изображениях МРТ (3,5 %) и КТ (12,2 %), при этом ССЗВК показал гиперсекрецию альдостерона в контралатеральной железе [45]. В многоцентровом исследовании, проведенном с участием 1625 пациентов из 19 специализированных центров различных стран, также были продемонстрированы преимущества ССЗВК в диагностике и выборе тактики лечения у пациентов с ПГА [94]. В итоге авторы обнаружили более высокую частоту улучшения клинических и биохимических показателей у группы пациентов, которым была выполнена адреналэктомия и назначена медикаментозная терапия на основе данных ССЗВК.

В случае неудачной канюляции правой надпочечниковой вены, можно определять латерализацию используя данные анализов, полученных из нижней полой вены (НПВ) и левой надпочечниковой вены (ЛНПВ) используя формулы  $[(\text{односторонний альдостерон ЛНПВ} \div \text{кортизол}) / (\text{альдостерон из НПВ} \div \text{кортизол})]$ , которая продемонстрировала 100 % специфичность и 50 % чувствительность [104]. Значение  $> 5,5$  условных единиц считалось указанием на повышенную гормонопродукцию с той же стороны, а значение  $< 0,5$  условных единиц указывало на гормонопродукцию контралатеральной железы. Промежуточные значения могут быть обнаружены как при двусторонней, так и при односторонней гормональной секреции. Другие исследования также показали аналогичные результаты с высокой специфичностью, но низкой чувствительностью [77].

Как показала практика, ССЗВК может быть также полезен для диагностики редких форм очаговых заболеваний со смешанной гормональной секрецией [28].

Впервые такой случай был описан в 1977 году и был обозначен как альдостерон и кортизолпродуцирующая аденома (А/КПА) [123], а в 2017 году был предложен термин «синдром Конншинга», объединяющий синдромы Конна и Кушинга, несмотря на то, что они представляют собой различные эндокринные патологии [179]. С момента первого упоминания в литературе распространённость данной патологии была зафиксирована разными авторами в 5–26 % случаев ПГА [92, 96, 120, 160].

Синдром «Конншинга» обычно классифицируется на три формы [96]: одиночная аденома надпочечника, выделяющая как кортизол, так и альдостерон; две аденомы на одном надпочечнике, выделяющие альдостерон и кортизол по-отдельности; две аденомы, по одной на каждом надпочечнике, секретирующие альдостерон и кортизол независимо друг от друга. Эта патология чаще встречается у женщин в среднем возрасте около 50 лет. У большинства пациентов А/КПА наблюдается неуправляемое повышение артериального давления (АД) и электролитные нарушения, характерные для ПГА. При этом типичные клиничко-метаболические проявления гиперкортицизма встречаются только у 14 % больных [61]. Раннее выявление и своевременное лечение синдрома «Конншинга» помогают снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, риск развития которых значительно увеличивается у пациентов с данной патологией [62, 69, 82, 92, 163, 175].

Вместе с тем при анализе результатов ССЗВК важно учитывать, что продолжительная гиперсекреция кортизола одним из надпочечников может привести к снижению функции противоположного надпочечника, что может исказить оценку индекса селективности. Именно поэтому в таких случаях рекомендуется использовать отношение альдостерон/метанефрин вместо альдостерон/кортизол для верификации селективности и латерализации при проведении ССЗВК [202]. Кроме того, был разработан метод оценки селективности на основе плазменной концентрации альдостерона без коррекции на концентрацию кортизола [60, 149].

Но, несмотря на то, что большинство данных свидетельствует в пользу

проведения ССЗБК некоторые авторы высказывают сомнения относительно эффективности и практической значимости данного метода. В рандомизированном исследовании SPARTACUS, было проведено сравнение отдаленных результатов лечения ПГА на основе данных КТ надпочечников в одной группе и результатов ССЗБК – в другой. В исследовании 184 пациента были рандомизированы на две группы по 92 человека. Каждая основная группа была разделена на две подгруппы: 46 пациентов для проведения адреналэктомии и 46 для фармакотерапии с использованием АМР. Основным критерием было определение использования медикаментозного лечения для достижения целевого уровня артериального давления через год наблюдения. Дополнительные показатели включали анализ биохимического статуса у пациентов после адреналэктомии, оценку качества жизни, экономическую эффективность и выявление нежелательных эффектов. В результате исследования авторы пришли к выводу, что лечение ПГА независимо от того, основано ли оно на данных КТ или ССЗБК, не показало существенных различий в эффективности. Эти результаты подвергли сомнению рекомендации по проведению ССЗБК у всех пациентов с ПГА [54]. Недавно были опубликованы протоколы рандомизированного двухэтапного контролируемого диагностического исследования CASTUS, авторы которого предлагают оценить точность ПЭТ-КТ с использованием  $[68\text{Ga}]\text{Ga-Pentixa}$  на первом этапе и сравнить полученные данные с результатами ССЗБК – на втором. Предполагается, что данная методика визуализации, которая является доступной и безопасной, может заменить необходимость проведения ССЗБК для типирования пациентов с ПГА. В последние годы рецепторы хемокинов при ЗНО привлекли большое внимание исследователей. Один из таких рецепторов – хемокиновый рецептор CXCR4, который связывается с фактором-1, вырабатываемым стромальными клетками хемокина.  $[68\text{Ga}]\text{Ga-PentixaForПЭТКТ}$  является специфическим лигандом для CXCR4 и, по мнению ученых, показывает многообещающие результаты в диагностике некоторых ЗНО. Риски, связанные с инъекцией индикатора, минимальны, и побочные реакции пока не наблюдались. В литературе описаны случаи использования  $[68\text{Ga}]\text{Ga-PentixaForПЭТКТ}$  у



пациентов с поражениями надпочечников, где обнаружена высокая экспрессия CXCR4 в ткани, производящей альдостерон. Пациентам с подозрением на ПГА проводилось  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PentixaForПЭТКТ}$ , и было выявлено усиленное поглощение препарата альдостеронпродуцирующей аденомой, в то время как пациенты с нефункционирующей аденомой имели значительно меньшее поглощение. Исходя из этих данных, авторы поставили задачу оценить значение  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PentixaForПЭТКТ}$  для верификации гормонпродуцирующего надпочечника у пациентов с двусторонним ПГА [102].

Таким образом, диагностический этап играет важную роль в выборе дальнейшей тактики лечения. Рекомендуется использовать комплексный подход, включающий визуализирующие методики и лабораторную диагностику для определения локализации и характера патологического очага.

#### **1.4 Лечение очаговых заболеваний надпочечников**

В настоящее время для лечения пациентов с выявленными очаговыми поражениями надпочечников применяются два основных метода: хирургическое вмешательство в виде открытой или лапароскопической адреналэктомии и фармакотерапия. Основная цель лечения заключается в нормализации артериального давления и гормонального баланса, что способствует улучшению качества жизни, снижению риска осложнений и смертности [41, 64, 127, 194, 199, 200]. Но согласно мнению некоторых авторов, выбор между хирургическим вмешательством и фармакотерапией для лечения пациентов с очаговыми поражениями надпочечников не всегда является эффективным [3]. Известно, что даже после технически успешной адреналэктомии все равно существует риск возникновения ряда интра- и послеоперационных осложнений связанных с выбором операционного доступа и объёма вмешательства [31, 35]. Одним из самых распространенных является развитие острой или хронической первичной НН, которая требует длительной ЗТГ [33, 46, 65]. После односторонней адреналэктомии НН может развиваться из-за того, что контралатеральный

надпочечник не способен полностью компенсировать функцию удаленной железы. При этом у пациентов с синдромом Иценко – Кушинга наблюдается более тяжелое течение НН, что объясняется гиперпродукцией кортизола, который подавляет функцию здоровой железы до ее атрофии [24, 49, 167]. При ПГА из-за одностороннего избыточного синтеза альдостерона также возможно подавление функции клубочковой зоны контралатерального надпочечника. После проведения адреналэктомии это может привести к дефициту альдостерона, что в свою очередь нарушает почечный клиренс калия и может вызвать гиперкалиемию, которая является одним из проявлений первичной НН. В ретроспективном анализе, включавшем 58 мужчин и 52 женщины в среднем возрасте 51 год, была оценена частота развития НН у пациентов с ПГА после проведения адреналэктомии [168]. Диагноз ПГА был установлен и подтвержден в соответствии с клиническими рекомендациями. Для определения локализации очагового поражения надпочечников у всех пациентов проводилась ССЗВК, а для подтипирования использовались индексы селективности  $\geq 2,0$  и латерализации  $\geq 4,0$ . В послеоперационном периоде у 18 (16,4 %) пациентов была выявлена НН. Для её оценки критериями служили уровни калия и альдостерона крови. Гиперкалиемию определялась при калии в сыворотке крови более 5,5 ммоль/л. Повышение калия, возникшее в течение первых 3 месяцев после операции и самопроизвольно разрешившаяся в течение 3 месяцев после операции, классифицировали как транзиторную гиперкалиемию. Персистирующей считалась гиперкалиемию сохранявшаяся более 3 месяцев после операции. Уровни альдостерона после операции оценивались следующим образом: менее 35 нг/л – неопределенный уровень и менее 50 нг/л – низкий. Согласно этим критериям, 12 пациентов были отнесены к группе с умеренной НН, а 6 пациентов – к группе с тяжелой НН, требующей постоянной ЗТГ. Другое исследование, проведенное путем ретроспективного анализа медицинских карт 124 пациентов, получавших лечение по поводу ПГА, показало, что послеоперационная транзиторная гиперкалиемию проявилась у 4 пациентов, а у 9 наблюдалась персистирующая гиперкалиемию [95]. У 7 пациентов тяжелая гиперкалиемию ( $> 6,0$  ммоль/л) сохранялась в течение

1 месяца после операции, а у 5 – в течение 3 месяцев. Таким образом, НН была обнаружена у 10,5 % пациентов, из которых у 7,3 % отмечалась стойкая послеоперационная гиперкалиемия. В аналогичной работе послеоперационная НН была выявлена у 27 из 100 пациентов, но в отличие от предыдущих авторов оценка НН проводилась на основании уровня плазменного кортизола после стимуляции АКТГ, где уровень  $\leq 13,5$  мкг/дл был определен как тяжелая НН, а 13,5–17 мкг/дл – как умеренная. Из 27 пациентов с НН, 13 имели тяжелую форму, а 14 – умеренную [52]. После операции 17 пациентов в течение года получали ЗТГ с использованием гидрокортизона. Один пациент с тяжелой НН впоследствии был госпитализирован с адреналовым кризом.

Анализ результатов показал, что примерно каждый четвертый пациент после односторонней адреналэктомии подвержен развитию НН. Это подчеркивает важность оценки эффективности адреналэктомии как оптимального метода лечения очаговых заболеваний.

На сегодняшний день рассматриваются различные альтернативные подходы к лечению заболеваний надпочечников, основанные на органопротекции. Одним из таких является частичная адреналэктомия (ЧА), которая в последние годы привлекает все больший интерес хирургов [16, 131]. Ее применение даёт возможность сохранить часть нормально функционирующей ткани надпочечника, что значительно снижает риск развития НН в послеоперационном периоде и необходимость проведения ЗТГ [185]. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что даже сохранение 10–30 % здоровой ткани надпочечника может быть достаточным для предотвращения развития послеоперационного гормонального дефицита [100, 134, 205]. И хотя в настоящее время отсутствуют рандомизированные проспективные контролируемые исследования, в которых на должном доказательном уровне были бы изучены технические особенности и результаты ЧА, выполняемой при различных новообразованиях надпочечников, ряд авторов отмечает преимущества данной методики [23, 34, 38, 40, 122, 156]. Исследования показали, что при ЧА длительность операции, время пребывания в стационаре и количество осложнений значительно ниже, чем при ТА. Эти

результаты позволили авторам сделать вывод о неоспоримых преимуществах метода ЧА, одним из которых является возможность её применения для лечения больных с билатеральными поражениями [130, 144, 146, 15, 153].

Также не изученным остается вопрос выбора тактики лечения у пациентов с билатеральным поражением, у которых отмечается комбинированная избыточная секреция гормонов. Для изучения влияния ТА и ЧА на дальнейшее течение данного заболевания был проведен анализ клинических случаев (Таблица 2) [42, 59, 74, 76, 86, 87, 97, 98, 101, 105, 107, 124, 125, 165, 166, 202].

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов с альдостерон-кортизолпродуцирующими поражениями надпочечников

| Авторы                  | Пол | Возраст | Симптомы<br>СИК | Локализация<br>АПА | Локализация<br>КПА | Вид вмешательства |         | Продолжительность<br>ЗТГ |
|-------------------------|-----|---------|-----------------|--------------------|--------------------|-------------------|---------|--------------------------|
|                         |     |         |                 |                    |                    | ТА                | ЧА      |                          |
| Yingxiao Zhang et al.   | м   | 54      | нет             | ПН                 | ЛН                 | —                 | ПН + ЛН | 3 месяца                 |
| Liling Zhao et al.      | ж   | 41      | да              | ПН                 | ЛН                 | ПН                | ЛН      | 3 месяца                 |
| Yi-Ju Chen et al.       | ж   | 46      | нет             | ПН                 | ЛН                 | ЛН                | ПН      | 0                        |
| Kaiyun Ren et al.       | м   | 30      | нет             | ПН                 | ЛН                 | —                 | ЛН + ПН | 0                        |
| Naoyoshi Onoda et al.   | ж   | 35      | да              | ЛН                 | ПН                 | —                 | ЛН + ПН | 0                        |
| T Honda et al.          | ж   | 55      | нет             | ЛН                 | ЛН                 | —                 | ЛН      | 0                        |
| Seung-Eun Lee et al.    | ж   | 31      | нет             | ПН                 | ЛН                 | ЛН                | ПН      | 16 месяцев               |
| Lihua Hu et al.         | ж   | 49      | нет             | ПН                 | ПН + ЛН            | —                 | ПН      | 0                        |
| R. Morimoto et al.      | ж   | 54      | да              | ЛН                 | ПН + ЛН            | ЛН                | ПН      | 0                        |
| Daisuke Kukidome et al. | ж   | 36      | да              | ЛН                 | ЛН                 | ЛН                | —       | 8 месяцев                |
| Yoshiro Fushimi et al.  | ж   | 67      | да              | ПН                 | ПН + ЛН            | ПН                | —       | 2 недели                 |
| Rémi Goupil et al.      | м   | 55      | нет             | ЛН                 | ЛН                 | ЛН                | —       | несколько недель         |
| Hideki Fujii et al.     | ж   | 80      | нет             | ПН                 | ПН                 | ПН                | —       | 0                        |
| Kyung Yoon Chang et al. | ж   | 29      | нет             | ЛН                 | ЛН                 | ЛН                | —       | 5 месяцев                |
| Zhe Hu et al.           | м   | 34      | нет             | ПН                 | ПН                 | ПН                | —       | 0                        |
| Vivienne Yoon et al.    | м   | 52      | нет             | ПН                 | ПН                 | ПН                | —       | 6 недель                 |

Примечание: Симптомы СИК – симптомы синдрома Иценко – Кушинга (лунообразное лицо, центральное ожирение, багровые стрии, бледность кожи и т. д.); АПА – альдостерон продуцирующая аденома; КПА – кортизол продуцирующая аденома; ТА – тотальная адреналэктомия; ЧА – частичная адреналэктомия; ЗТГ – заместительная терапия глюкокортикоидами; ПН – правый надпочечник; ЛН – левый надпочечник.

В результате поиска было выявлено 16 описанных случаев, только 5 авторов описывают физикальные признаки синдрома Иценко – Кушинга у своих пациентов в то время, как у остальных каких-либо клинических проявлений заболевания не отмечалось. Двустороннее поражение надпочечников наблюдалось в 9 случаях, а одностороннее в 7. Гиперпродукция кортизола и альдостерона в контралатеральных надпочечниках была зафиксирована в 6 случаях, а у 7 больных наблюдалась ипсилатеральная сочетанная гиперпродукция обоих гормонов. У трех пациентов гиперпродукция кортизола была обнаружена в обоих надпочечниках, а гиперпродукция альдостерона – только в одном. У 12 пациентов до операции была проведена ССЗВК, четыре пациента не прошли эту процедуру из-за односторонней локализации процесса по данным компьютерной томографии (Таблица 3). Из них у одного больного в послеоперационном периоде не наблюдалось снижения концентрации альдостерона.



5 пациентам была выполнена ЧА, 4 из которых – двухсторонняя, и только одному из них потребовалась 3-месячная ЗТГ. Односторонняя ТА в сочетании с контралатеральной ЧА была проведена 4 больным, 2 из которых потребовалась ЗТГ продолжительностью 3 и 16 месяцев. В остальных случаях была выполнена односторонняя тотальная адреналэктомия, что привело к НН, требующей ЗТГ сроком от нескольких недель до нескольких месяцев.

Из анализа клинических случаев следует, что ТА как метод лечения поражений надпочечников с комбинированной гиперпродукцией альдостерона и кортизола в большинстве случаев также приводит к НН, требующей ЗТГ, а выполнение односторонней или двусторонней ЧА ассоциируется с низким риском возникновения осложнений, что делает её предпочтительной.

Вместе с тем не все придерживаются этого мнения, некоторые авторы считают, что между ЧА и ТА нет видимой разницы [93, 145], а отдельные клиники и вовсе сделали выбор в пользу ТА [135]. Одной из причин является риск возникновения кровотечения из рассеченной поверхности оставшейся паренхимы надпочечников, а второй – возникновение локального рецидива заболевания, связанного со сложностями точного определения границы между здоровой и патологически измененной тканью надпочечника [154]. Согласно литературным данным частота рецидивов заболевания после ЧА варьирует в пределах 3–8 % и не имеет статистически значимой разницы по сравнению с ТА [34, 135, 155, 183]. Для снижения количества этого осложнения был разработан метод картирования, определяющий внутринадпочечниковую активность альдостерона на основе сегментарного селективного забора венозной крови и предварительной КТ [158]. По мнению авторов он позволяет не только выявлять сторону гиперпродукции альдостерона, но и определять границы патологической ткани с точностью до сегмента. При сравнении результатов КТ с обычным селективным забором из центральной надпочечниковой вены и сегментарным венозным забором крови было установлено, что последний также даёт возможность более точно дифференцировать разновидности ПГА. Этот подход помог выявить одностороннюю АПА у 16,7 % пациентов с диагнозом идиопатического



гиперальдостеронизма, что способствовало улучшению клинических и биохимических результатов выполненной ЧА как в ближайшие, так и в отдаленные периоды наблюдения. В последние годы все чаще встречаются работы, описывающие возможность применения ЧА с роботизированной ассистенцией для улучшения отдаленных результатов [113, 172], но данная методика не получила широкого признания ввиду того, что для её применения требуется специализированное оборудование и обученный персонал.

Помимо традиционных хирургических методов лечения очаговых заболеваний надпочечников существуют и другие минимально-инвазивные, органосохраняющие технологии, одной из которых является чрескожная локальная деструкция опухоли [2]. Суть заключается в воздействии на патологический очаг различными видами энергии, передаваемыми в зону интереса через специальные интерстициальные аппликаторы, устанавливаемые в опухоль чрескожно под контролем лучевой визуализации. На сегодняшний день принято различать 3 вида абляции – радиочастотная, микроволновая и криоабляция. Согласно литературным источникам, локальная деструкция выполняется при различных видах новообразований надпочечников, а наиболее часто – у пациентов с альдостеронпродуцирующими аденомами и метастатическими опухолями [88, 157, 176, 195]. Результаты ряда исследований продемонстрировали, что методики локальной деструкции во многих случаях дают возможность добиться более комфортного течения раннего послеоперационного периода, но при этом клиническая эффективность несколько ниже лапароскопической адреналэктомии, а риск развития осложнений, связанных со сложностью адекватного контроля очага некроза – выше. Именно эти факты обуславливают отсутствие широкого признания данной технологии среди клиницистов [32].

Одно из новых направлений в лечении заболеваний надпочечников началось с развитием рентгенэндоваскулярной хирургии, которая привлекала своей малотравматичностью и низкой частотой осложнений. Еще в конце прошлого века были проведены первые работы по попытке внедрения новой

методики деструкции патологического очага в надпочечнике путем окклюзии вены или артерии [36, 68]. Однако небольшой опыт отечественных и зарубежных ученых не дал возможности в полной мере оценить плюсы и минусы данной технологии, хотя она демонстрировала многообещающие отдаленные результаты [27]. А другая группа ученых попыталась совместить рентгенэндоваскулярные технологии с радиочастотной абляцией, тем самым продемонстрировав возможность проведения локальной деструкции надпочечника путем заведения активного электрода через надпочечниковую вену, что в дальнейшем позволило излечить пациента с АПА левого надпочечника [197, 198].

В последние годы возможность использования суперселективной эмболизации надпочечниковых артерий (СЭНА) в качестве эффективного метода лечения некоторых заболеваний надпочечников снова стала объектом внимания врачебного сообщества [25, 110, 147]. Ранее данная методика применялась в основном для остановки кровотечений при травматических повреждениях надпочечников, спонтанных кровотечениях на фоне приема антикоагулянтов, разрыве опухолей и аневризм, а также в качестве предоперационной подготовки с целью уменьшения кровопотери при удалении гиперваскулярных образований [38, 43, 114, 159]. Так в одноцентровом ретроспективном анализе [96] описан опыт применения эмболизации артерий надпочечников при кровотечениях, с использованием различных эмболизирующих агентов, включая клей, микрочастицы размером 300–500 или 500–700 микрон, гелевую пену и спирали, на примере 17 пациентов. В 7 случаях этиологией были травматические повреждения, в 8 был диагностирован разрыв новообразования, а у 2 пациентов произошло спонтанное кровоизлияние на фоне приема пероральных антикоагулянтов. Авторы отмечают полную остановку кровотечения без повреждения здоровой паренхимы надпочечников, что свидетельствует о безопасности и эффективности применения данной методики. Однако в статье не были представлены результаты исследований, подтверждающих сохранность здоровой паренхимы надпочечниковой после эмболизации, что оставляет открытым вопрос о морфологических изменениях, происходящих в органах после

проведения процедуры эмболизации.

Вместе с тем современные технологии и опыт позволяют использовать СЭНА для более широкого спектра патологий и состояний, связанных с надпочечниками. Эта процедура может быть эффективным методом лечения различных заболеваний надпочечников, таких как аденомы, гиперплазия и другие очаговые процессы. Проведенный анализ литературы показывает, что СЭНА становится важным инструментом в арсенале современной медицины для лечения пациентов с патологиями надпочечников, обеспечивая минимально инвазивный и эффективный подход к лечению, она представляет собой перспективный метод лечения пациентов с ПГА [193, 206]. К сожалению, до настоящего времени не проводилось крупных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность и безопасность СЭНА и адреналэктомии. Однако работы отдельных авторов указывают на возможное применение этого метода лечения. Примером может служить описанный клинический случай где пациенту с односторонней альдостерон продуцирующей аденомой (АПА), который отказался от адреналэктомии была проведена эмболизация левой средней надпочечниковой артерии, обеспечивающей кровоснабжение АПА [85]. После проведенной операции у пациента наблюдалось улучшение состояния: АД стабилизировалось без необходимости принятия гипотензивных препаратов, показатели уровня альдостерона и калия крови вернулись в пределы нормы, уменьшилась гипертрофия миокарда левого желудочка, а контрольная КТ через 3 месяца показала полное исчезновение аденомы. Аналогичный случай был описан на примере 69-летнего мужчины с ПГА, которому из-за коморбидных заболеваний было отказано в операции по удалению аденомы, однако благодаря эмболизации, питающей её артерии, удалось значительно снизить АД, уменьшить дозы препаратов от гипертонии и нормализовать уровни альдостерона и калия крови [203]. При проведении контрольной компьютерной томографии брюшной полости через 11 месяцев была отмечена инволюция альдостерономы. В отличие от упомянутых выше авторов, Hirofumi Nokotate с коллегами продемонстрировали возможность использования этанола для эмболизации АПА

на примере 33 пациентов с ПГА [63]. Эффективность процедуры оценивалась по изменению АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателям калия крови, активности альдостерона и ренина в плазме крови в течение 1–6 месяцев после вмешательства. Так у 27 из 33 пациентов наблюдалось улучшение лабораторных показателей уже через 24 часа после процедуры, а полная стабилизация и восстановление нормальных значений были достигнуты через месяц. Авторы также отмечают положительную динамику по данным КТ, проведенной всем пациентам после операции, и значительное снижение артериального давления, при этом серьезных осложнений во время и после процедуры не наблюдалось. Другой группой специалистов описана возможность использования эмболизации у пациентов с идиопатической формой ПГА [181]. Благодаря проведенному вмешательству у 39 из 41 пациентов получилось достичь клинического и биохимического улучшения, что дало возможность уменьшить дозы или полностью прекратить прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов, которые также обладают определенными побочными эффектами [126, 187].

Между тем, более поздние исследования демонстрируют эффективность СЭНА у пациентов с билатеральными поражениями надпочечников. В недавно опубликованной работе [182] описано полное или частичное восстановления функционального и гормонального статуса после СЭНА у 38 пациентов с двусторонним ПГА. Авторы отметили, что альдостерон-рениновое соотношение у пациентов снизилось уже через 24 часа после операции. В течение года наблюдения было замечено уменьшение показателей гипертрофии миокарда, особенно у тех пациентов, у которых достигнут полный клинический успех. В аналогичной работе выполненной другой группой специалистов также описано клиническое и биохимическое улучшение уже на примере более большой группы пациентов [174]. Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что СЭНА может быть рассмотрена как альтернативный метод лечения у пациентов с ПГА при двустороннем поражении надпочечников.

Также в исследованиях были оценены преимущества СЭНА по сравнению с АМР при лечении первичного гиперальдостеронизма [47]. Отобранные

149 пациентов с ПГА, которые отказались от адреналэктомии, были распределены на две группы на основе данных ССЗВК. В первой группе, включающей 80 человек, для лечения была выбрана СЭНА, а во второй группе, состоящей из 69 человек, применялась медикаментозная терапия АМР. Дальнейшее измерение офисного, домашнего и 24-часового амбулаторного АД через 1, 3 и 6 месяцев показали значительное улучшение в группе, где применялась СЭНА, по сравнению с группой, принимавшей АМР, и уровень альдостерона также был ниже в группе СЭНА. Ни у одного из пациентов в группе, где была проведена СЭНА, не было выявлено серьезных нежелательных явлений в течение периоперационного периода и последующих 6 месяцев наблюдения. Эти данные подтверждают преимущества СЭНА в контроле АД и коррекции гормональных нарушений у пациентов с ПГА [44].

Анализ литературы показал, что дальнейшее совершенствование хирургического лечения очаговых заболеваний надпочечников, в первую очередь связано с развитием методов органосохраняющих операций, включая более детальное изучение техники селективной эмболизации надпочечниковых артерий. До сих пор остается непонятным вопрос о выборе эмболизирующих агентов для СЭНА и их влияния на морфофункциональные характеристики надпочечников. С момента выполнения первой эмболизации на рынке ангиографического инструментария появилось множество различных расходных материалов. В зависимости от механизма окклюзии их можно поделить на 3 основные группы. К первой группе можно отнести такие устройства как спирали, сосудистые плаги, партикулярный эмболизат (калиброванные сферические и несферические микрочастицы), гемостатическую губку, механизм которых нацелен на сужение просвета сосуда, замедления кровотока и дальнейшего тромбообразования. Во вторую группу входят препараты, запускающие каскад воспалительных реакций внутри и вокруг сосуда, такие как биологические цианакрилатные клеи и PHIL. Третью группу составляют вещества, вызывающие химическое разрушение эндотелия сосуда с дальнейшим выделением индукторов тромбообразования, к ним относятся 95 % этанол, этоксисклерол и др. [8]. Как правило, при выборе

эмболизирующего агента оператору нужно определить следующие критерии: долговременность окклюзии – временная или постоянная; определить участок сосуда для окклюзии; имеется ли коллатеральный кровоток; важно ли сохранить жизнеспособность тканей, питаемых сосудом. Для проведения СЭНА из вышеперечисленных агентов вполне могут подойти калиброванные сферические микрочастицы (микросферы), минимальный диаметр которых равен  $\pm 100$  мкм в зависимости от производителя. Так как диаметр надпочечниковых артерий варьирует в пределах 0,5–3 мм [14] данный агент с легкостью достигнет паренхимы органа, но вопрос как он повлияет на внутриорганный кровоток остается открытым. Эмболизирующие агенты второй группы не совсем уместны для СЭНА, так как зачастую приводят к приклеиванию кончика катетера, а использование специальных микрокатетеров с отделяемым концом может создать сложности в случае повторной катетеризации. Препараты третьей группы также могут быть рассмотрены для СЭНА, потому что их применение приводит не только к эффективному тромбозу артерии, но и формированию очагов некроза и фиброза в окружающей ткани. Для более детального изучения данного вопроса требуются исследования «*in vivo*» с использованием экспериментальных животных (ЭЖ).

При поиске подходящей модели ЭЖ было найдено множество работ, посвященных изучению физиологии, патофизиологии надпочечников, а также влияния внешних агентов на функцию органа с использованием различных млекопитающих и грызунов. Так, например изучение влияния обедненного урана на функцию надпочечников проводилось с использованием обычных белых крыс [4]. Также для выявления дисфункции надпочечников, происходящих под влиянием стрессовых факторов тоже было достаточно белых крыс [21]. Однако в случае отработки различных хирургических методик, связанных с заболеваниями надпочечников требовались модели покрупнее, но единого мнения по этому вопросу не было. Одной из самых популярных моделей для отработки и изучения отдаленных результатов хирургических вмешательств на надпочечниках как оказалось были стандартные домашние белые свиньи [56, 108, 171]. Но тот факт,

что у большинства млекопитающих строение надпочечников идентично человеческим, даёт возможность проводить исследования с использованием различных моделей [30]. Так группа исследователей изучила выживаемость после лапароскопической и открытой адреналэктомии на примере собак с заболеваниями надпочечников [132]. Но, к сожалению, в мировой литературе не так много данных о применении рентгенэндоваскулярной эмболизации надпочечников на моделях животных. Отдельными авторами описан опыт выполнения эмболизации надпочечников путем ретроградной венозной инъекции этанола на небольшом количестве свиней и обезьян [53, 109], что актуализирует вопрос в выборе экспериментальной модели для СЭНА.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Выбор экспериментального животного

Ввиду того, что в литературе мы не встретили работ, посвященных описанию экспериментальной модели для проведения трансартериальной эмболизации надпочечников, первой задачей стоял выбор экспериментального животного (ЭЖ) с соответствующим кровоснабжением органа.

Из-за небольших размеров и потенциальных сложностей при катетеризации артерий, имеющимся на сегодняшний день арсеналом ангиографического инструментария, стандартные лабораторные мыши и крысы не рассматривались в качестве объектов экспериментальной работы. Учитывая тот факт, что строение сердечно-сосудистой системы человека и млекопитающих в большинстве своём имеет сходства [1, 6], для проведения исследования были отобраны 5 кроликов-самцов породы «*Oryctolagus cuniculus domestic*» в возрасте  $(17 \pm 1)$  неделя, весом  $(2,9 \pm 0,3)$  кг, а в дальнейшем 5 свиней – самцов вьетнамской вислобрюхой породы в возрасте  $(16 \pm 1)$  неделя, весом  $(19 \pm 1,5)$  кг.

Отбор соответствующих ЭЖ проводился в два этапа. На первом всем ЭЖ было проведено мультиспиральное компьютерное томографическое исследование (МСКТ) с использованием контрастного вещества в режиме ангиографии. Процедура проводилась под общим наркозом, который осуществлялся с применением ксилазина гидрохлорида в дозе 4,0 мг/кг в/м для премедикации, а затем в/м введением золетила-50 в дозе 5 мг/кг. МСКТ-ангиография проводилась на оборудовании Philips «Briliance 64» в режиме спирального сканирования с мультипланарной и 3D реконструкцией, с толщиной среза не более 1 мм. Животные были размещены на аппарате в положении лежа на спине с конечностями, зафиксированными к столу. Было проведено болюсное введение контрастного средства Омнипак 300 в концентрации 1,0 мл/кг с использованием автоинъектора со скоростью 1,5–2,5 мл/сек внутривенно через заранее установленный периферический катетер диаметром 22G в вену ушной раковины



(Рисунок 1,2). После проведения МСКТ животные находились в отдельном помещении до полного пробуждения. На первом этапе исследования у животных не было выявлено никаких побочных эффектов или осложнений.



А



Б

Примечание: А – положение на аппарате. Б – введение контрастного препарата с использованием автоинъектора.

Рисунок 1 – Проведение МСКТ кроликам



А

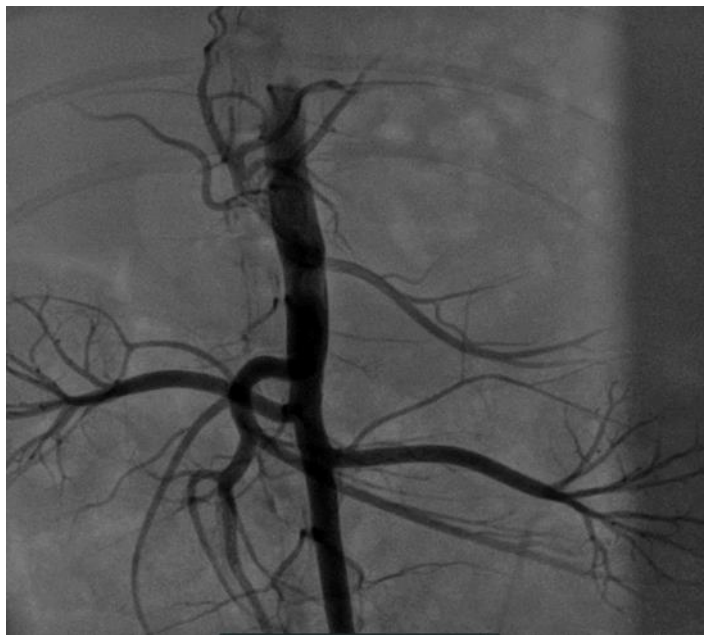


Б

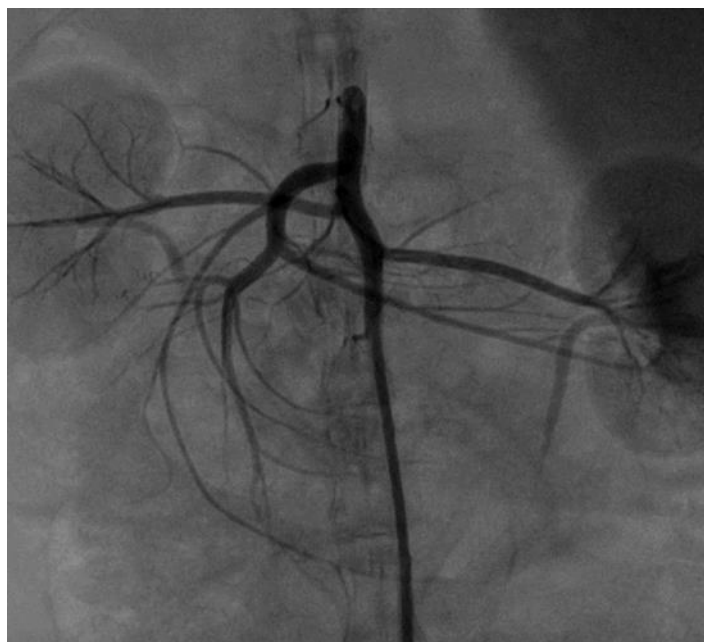
Примечание: А – положение на аппарате. Б – введение контрастного препарата с использованием автоинъектора.

Рисунок 2 – Проведение МСКТ свиньям вьетнамской вислобрюхой породы

На втором этапе исследования животным была проведена инвазивная ангиография аорты и висцеральных артерий с использованием передвижной рентгеновской установки Siemens Healthineers Cios Spin (С-дуга). Перед проведением процедуры, за 30 минут до нее, всем животным была проведена санитарно-гигиеническая обработка под вводным наркозом с использованием ксилазина гидрохлорида и золетила-50. Эта обработка включала очистку кожи от загрязнений, выбривание шерсти и обработку пункционной области моющими средствами. Для индукции наркоза через установленный в вену ушной раковины периферический катетер 22G вводился раствор пропофола в дозе 1 мг/кг с последующим титрованием до достижения необходимой глубины наркоза и дальнейшим введением через инфузомат со скоростью 10 мг/кг/ч. Эффективность наркоза оценивалась по отсутствию болевой чувствительности на прокол ушной раковины, а также подавлению кашлевого и дыхательного центров. После введения животного в наркоз оно было зафиксировано к операционному столу в положении лежа на спине с разведенными конечностями. Проводилась многократная обработка места пункции дезинфицирующими средствами, а затем оно было отгорожено стерильным одноразовым покрывным бельем. Пункция общей бедренной артерии выполнялась с дополнительной местной анестезией 1 % раствором лидокаина объемом 2,0 мл и под ультразвуковым контролем на аппарате Mindray M9T. Согласно методу Сельдингера, производился прокол общей бедренной артерии иглой диаметром 21G и длиной 4 см. При появлении пульсирующего кровотока из иглы, в нее вводился проводник, а затем устанавливался интродьюсер 5F (Merit Medical – США). Для предотвращения свертывания крови и образования тромбов в просвете используемых инструментов вводился нефракционированный гепарин в дозе 70 Ед/кг. Затем, с использованием катетера JR-5F и контрастного вещества омнипак-300, была проведена аортография и селективная ангиография висцеральных артерий (Рисунки 3 и 4). Общее количество введенного контрастного вещества составляло  $(15 \pm 5)$  мл для кроликов и  $(40 \pm 5)$  мл для свиней.

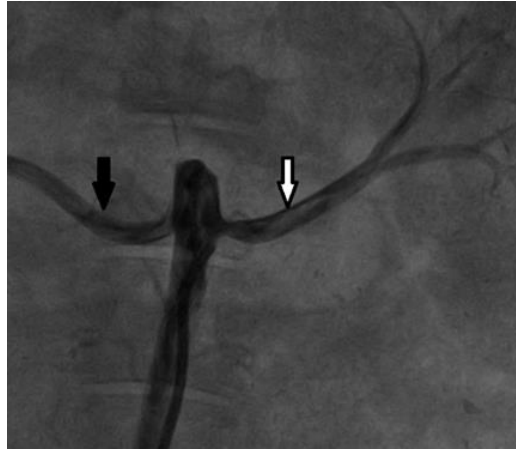


А



Б

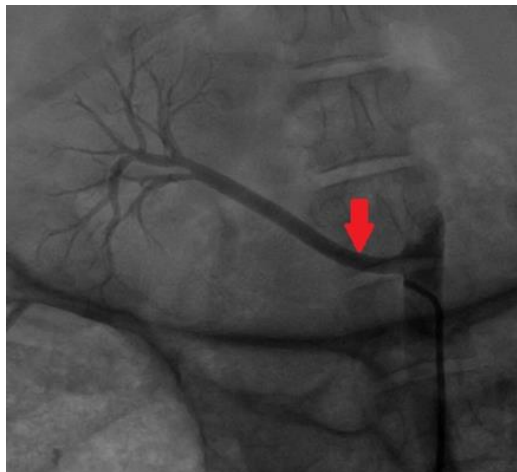
Рисунок 3 – Инвазивная ангиография аорты и висцеральных сосудов у кролика



А



Б



В

Примечание: А – аортография + ангиография почечных артерий. Черной стрелкой указана правая почечная артерия, а белой – левая; Б – селективная ангиография левой почечной артерии. Стрелкой указана надпочечниковая артерия; В – селективная ангиография правой почечной артерии, указана красной стрелкой.

Рисунок 4 – Инвазивная ангиография висцеральных сосудов свиньи

По завершению процедуры удалялся интродьюсер, далее проводился компрессионный мануальный гемостаз с наложением давящей повязки. Для предотвращения контрастиндуцированной нефропатии животным проводилась инфузионная терапия 0,9 % раствором NaCl в дозе 10 мл/кг. После окончания процедуры животные находились в отдельном помещении до полного пробуждения, под наблюдением жизненно важных функций. Никакие побочные эффекты и осложнения не были зафиксированы.

## 2.2 Экспериментальные группы

Для дальнейшего исследования в качестве объектов эксперимента было выбрано 30 самцов свиней вьетнамской вислобрюхой породы, возрастом  $(18,2 \pm 1)$  неделя и весом  $(21,4 \pm 2)$  кг. Этот выбор основывался на следующих критериях:

- анатомия сердечно-сосудистой системы свиньи схожа с анатомией человека [13, 75, 189];
- морфологическая картина надпочечников свиньи идентична с таковой у человека [30];
- на основании данных полученных по результатам МСКТ и инвазивной ангиографии аорты и ее висцеральных сосудов, выявлено, что размеры артерий, питающих надпочечники  $(0,9 \pm 0,1)$  мм), позволяют провести их селективную эмболизацию;
- свиньи не относятся к категории особей с высокоорганизованной центральной нервной системой (приматы, собаки, кошки, дельфины) и могут быть использованы в качестве экспериментальных животных на территории РФ.

В работе было проведено 2 серии экспериментов.

В первой серии на 20 животных, поделенных на 2 группы по 10 особей в каждой, проводилось экспериментальное моделирование инфаркта надпочечника путем окклюзии питающей его артерии и последующих постинфарктных изменений, происходящих в паренхиме органа и во всем организме.

Во второй серии экспериментов была воспроизведена модель адреналэктомии для изучения изменений, происходящих в организме, в особенности её влияние на работу сердечно-сосудистой системы. 10 особей были разделены на 2 группы по 5 ЭЖ в каждой. В первой опытной группе животным проводилась односторонняя тотальная адреналэктомия, а во второй – частичная.

### **2.3 Методика проведения оперативного вмешательства**

Исследование проводилось в ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» на базе Школы медицины и наук о жизни и Медицинского комплекса. Его проведение было согласовано и одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (протокол заседания № 8 от 08.06.2023).

В первой серии исследования из оборудования использовали: передвижную рентгеновскую установку Siemens Healthineers Cios Spin (С-дуга, Германия) (Рисунок 5), операционный стол с ремнями для фиксации животного, стерильные одноразовые хирургические простыни для ограничения операционной области, стерильный и нестерильный перевязочный материал, стандартный ангиографический пункционный набор производителя Merit Medical (США), состоящий из пункционной иглы 21G-4 см, проводника диаметром 0,018 дюймов (0,46мм) и интродьюсера размером 5F. Для катетеризации устья артерии был выбран ангиографический катетер JR-5F одноименного производителя, который заводился в аорту по проводнику Emerald-Cordis (США) PTFE – 0,035 дюймов, длиной 135 см. Для суперселективной катетеризации был выбран 135 сантиметровый микрокатетер Corsair-Asahi (Япония), с диаметром дистального конца 0,42 мм и внутренним просветом 0.38 мм (380 мкм). Для его проведения в артерию использовался коронарный проводник Fielder-Asahi (Япония) длиной 180 см и диаметром 0,36 мм (0,014 дюймов) (Рисунок 6).

В качестве эмболизирующего агента в одной группе использовались микросферы Lifepearl («Terumo», Япония) размером  $(100 \pm 25)$  микрометров, а в

другой 1 % раствор этоксисклерола («Kreussler pharma», Германия). Данный выбор был обоснован тем, что микросферы Lifepearl имеют более точную калибровку, лучшую сжимаемость, эластичность и доставляемость в катетере за счет гидрофильного материала, из которого они изготовлены, а размер  $100 \pm 25$  является наименьшим в данной линейке. Этоксисклерол в свою очередь будучи детергентом, приводит не только к тромбозу микрососудистого русла, но и вызывает деструкцию окружающей ткани с дальнейшим образованием фиброзных изменений.



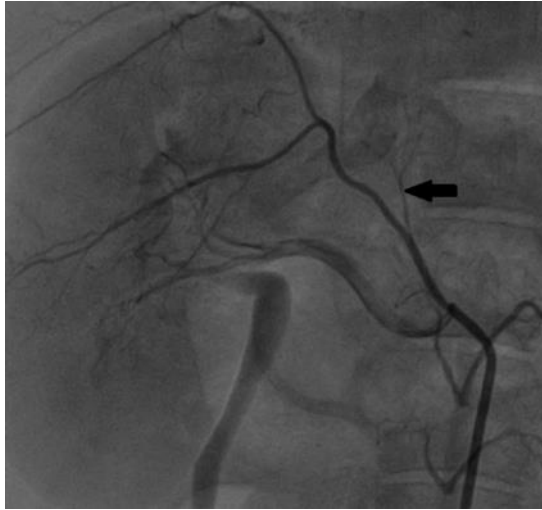
Рисунок 5 – Рентген установка С-дуга, Siemens Healthineers Cios Spin



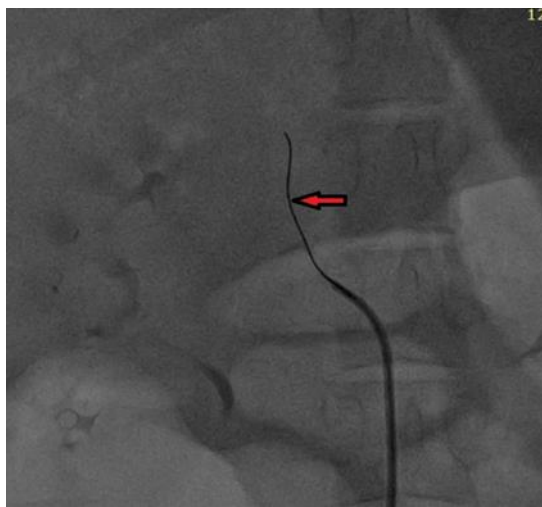


Рисунок 6 – Инструменты для эндоваскулярной эмболизации надпочечниковой артерии

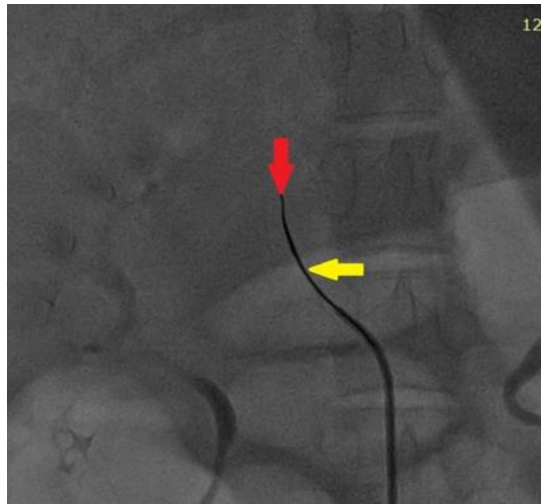
Санитарно-гигиеническая обработка и введение в наркоз проводились по ранее описанной схеме. Далее ЭЖ фиксировали к операционному столу в положении лежа на спине с разведенными конечностями. После многократной обработки предполагаемой зоны пункции и отграничения стерильным одноразовым покрывным бельем, под ультразвуковым контролем проводилась пункция общей бедренной артерии по методике Сельдингера. При появлении пульсирующего кровотока из иглы, в нее вводился проводник, за которым следовала установка интродьюсера. Для предотвращения свертывания крови и тромбообразования также вводился нефракционированный гепарин в дозе 70 Ед/кг. Затем в устье артерии, питающей надпочечник, устанавливался катетер JR-5F, через который с помощью коронарного проводника проводилась более селективная и дистальная катетеризация микрокатетером (Рисунки 7 и 8).



А



Б



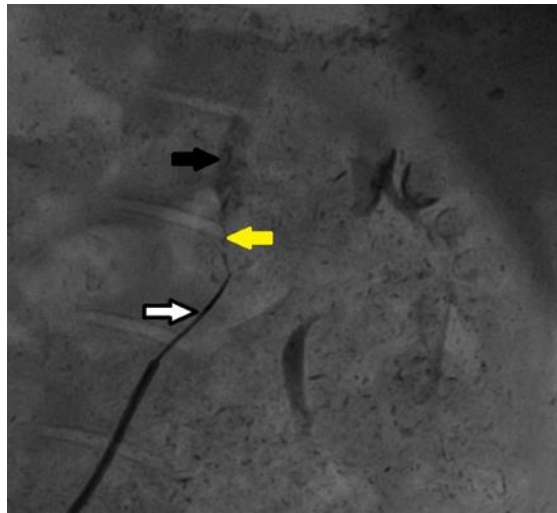
В

Примечание: А – селективная катетеризация правой почечной артерии катетером JR-5F, черной стрелкой указана надпочечниковая артерия; Б – проведение в надпочечниковую артерию коронарного проводника (красная стрелка); В – проведение микрокатетера (желтая стрелка) по коронарному проводнику (красная стрелка).

Рисунок 7 – Катетеризация правой надпочечниковой артерии



А



Б

Примечание: А – селективная катетеризация левой почечной артерии (белая стрелка) катетером JR-5F, черной стрелкой указана надпочечниковая артерия; Б – селективное проведение микрокатетера (белая стрелка) в надпочечниковую артерию (желтая стрелка).

Рисунок 8 – Катетеризация левой надпочечниковой артерии

Для контроля местонахождения инструментария использовалось контрастное вещество Omnipak 300. После размещения микрокатетера в целевой артерии вводился эмболизирующий агент, предварительно смешанный с контрастным веществом в соотношении 1 : 1 со скоростью примерно 0,1 мл/сек. Инфузия продолжалась до появления ангиографического изображения стаза контрастного вещества. Среднее количество эмболизирующего агента, которое требовалось для полной окклюзии составляло 0,3–0,5 мл для микросфер и 0,8–1,0 мл для этоксисклерола. Затем проводилась контрольная ангиография для подтверждения окклюзии артерии, питающей надпочечник, и исключения случайного попадания эмболизирующего агента в паренхиму почки. (Рисунок 9).

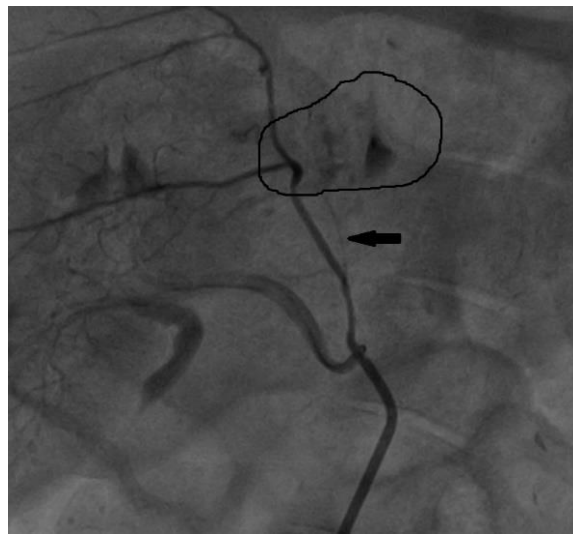
По завершении исследования интродьюсер извлекался, после чего проводился мануальный компрессионный гемостаз с наложением давящей повязки. Для профилактики контраст-индуцированной нефропатии животным проводилась внутривенная инфузионная терапия 0,9 % раствором NaCl в дозе 10 мл/кг.



A



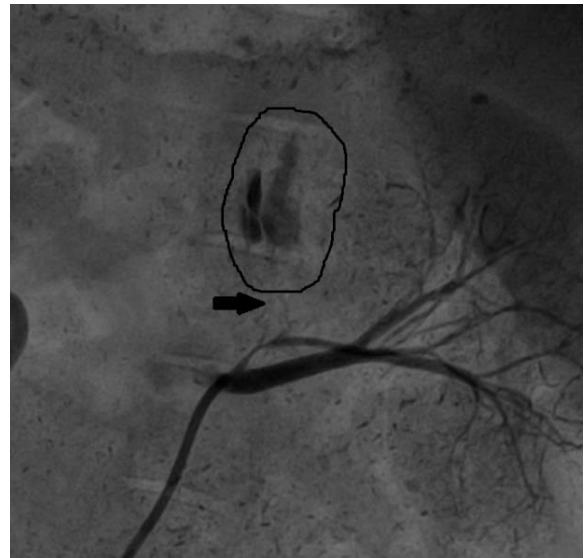
Б



B



Г



Д

Примечание: А – введение эмболизирующего агента в правую надпочечниковую артерию; Б– накопление эмболизирующего агента в паренхиме правого надпочечника; В – контрольная ангиография, демонстрирующая окклюзию правой надпочечниковой артерии (черная стрелка); Г – введение и накопление эмболизирующего агента в паренхиме левого надпочечника; Д – контрольная ангиография, демонстрирующая окклюзию левой надпочечниковой артерии (черная стрелка). Черной линией обведены участки накопления контраста в паренхиме органа.

### Рисунок 9 – Эмболизация правой и левой надпочечниковых артерий

После завершения исследования экспериментальные животные находились в отдельном помещении до полного пробуждения под наблюдением жизненно важных функций. Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводился мониторинг АД и ЧСС на кардиомониторе Drager Infinity Delta XL (Германия). Показатели ЧСС фиксировались по данным пульсоксиметра установленного на ухо ЭЖ, а АД замерялось стандартной манжетой размера XXS (8–13 см), установленной выше локтевого сустава передней лапы. Показатели фиксировались до и после введения эмболизирующего агента. Для измерения АД и ЧСС в послеоперационном периоде ЭЖ помещались в вольер размерами 90 × 40 × 40 см, где они находились в обездвиженном состоянии. Проводилось 3–4 измерения с интервалом в 15 минут и высчитывались средние показатели.

Для второй серии исследования применялся эндовидеохирургический комплекс компании «Karl Storz» (Германия), включающий в себя эндовидеосистему и лапароскопы Hopkins и HopkinsII со скошенной под 30° или 45° оптикой, позволяющей передавать изображение объекта со всех сторон, видеокамеру с оптическим кабелем IMAGE1 HD и встроенной системой видеозаписи AIDAIICompact, эндоскопический осветитель со световодом фирмы Xenon nova 300, с ксеноновой лампой, имеющей приближенный к естественному спектр излучения, монитор «Karl Storz» с размером экрана 21 дюйм по диагонали, инсуфлятор, автоматически регулирующий подачу газа в зависимости от его утечки, тем самым поддерживая внутрибрюшное давление на целевом уровне (14 мм рт. ст.); систему для аспирации жидкости из брюшной полости с накопительной емкостью (не менее 2 л) и устройством для его автоматического выключения при наполнении емкости. Для иссечения тканей использовался электрохирургический блок, работающий в моно- и биполярном режиме, оснащенный системой звукового оповещения, предупреждающей поражение пациента и хирурга при работе на больших мощностях.

Также во время выполнения оперативных вмешательств применялись следующие виды многоразовых и одноразовых эндоскопических инструментов (Рисунок 10): троакары со шторковыми клапанами, гильзами диаметром 5 мм, 10 мм, краном газоподачи и винтовыми фиксаторами; иглодержатель лапароскопический с прямыми браншами, одна из которых подвижна, диаметром 5 мм, аксиально-изогнутой рукояткой с отключаемой кремальерой; пинцеты диаметром 5 мм с одной или двумя активными браншами, поворотным механизмом и накладной кремальерой; ножницы диаметром 5 мм с поворотным механизмом; диссектор диаметром 5 мм с поворотным механизмом; электрохирургический крючок диаметром 5 мм.





Рисунок 10 – Набор инструментов для эндовидеохирургии

Во всех случаях для обработки культи надпочечника использовался инструмент LigaSure (электрохирургический блок ForceTriad), физический принцип работы которого заключается в дозированной подаче энергии, зависящей от свойств коагулируемой ткани (Рисунок 11). Взаимодействие с тканью приводит к очень быстрому выпариванию из нее жидкости, что в свою очередь способствует немедленному высушиванию, а также денатурации коллагена и эластина с последующим образованием плотной гомогенной массы, надежно закрывающей просвет сосудов диаметром до 7 мм.





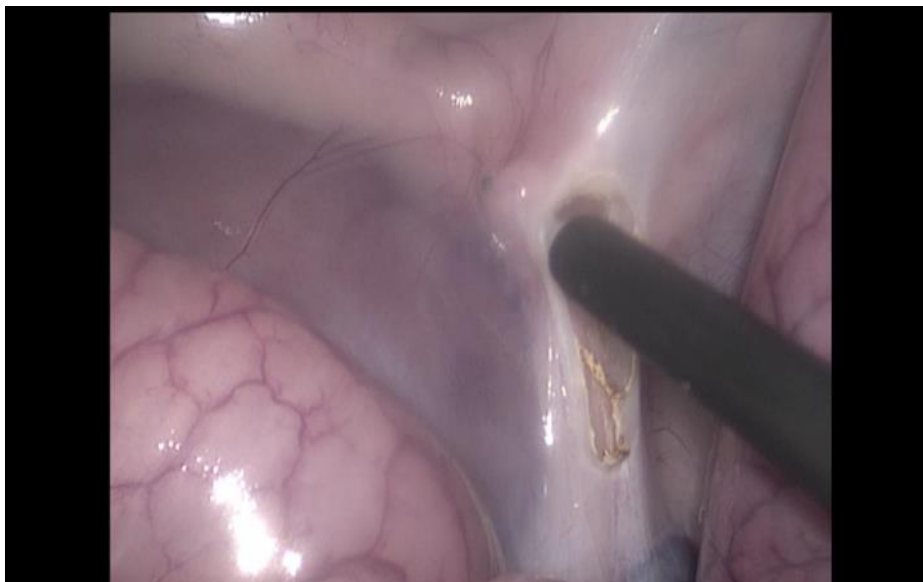
Рисунок 11 – LigaSure (электрохирургический блок ForceTriad)

У всех свиней вмешательство выполнялось трансперитонеальным доступом под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Сначала под вводным наркозом ксилазином гидрохлоридом в дозе 4,0 мг/кг в/м и золетилом – 50 в дозе 5 мг/кг всем ЭЖ также проводилась гигиеническая подготовка операционного поля затем в положении, лежа на спине проводилась интубация, далее ЭЖ переворачивалось на бок, стороной, планируемой к вмешательству вверх и проводилась обработка антисептическими растворами с последующим покрытием зоны вмешательства стерильными простынями. Операционная бригада состояла из хирурга, двух ассистентов, операционной сестры и анестезиолога.

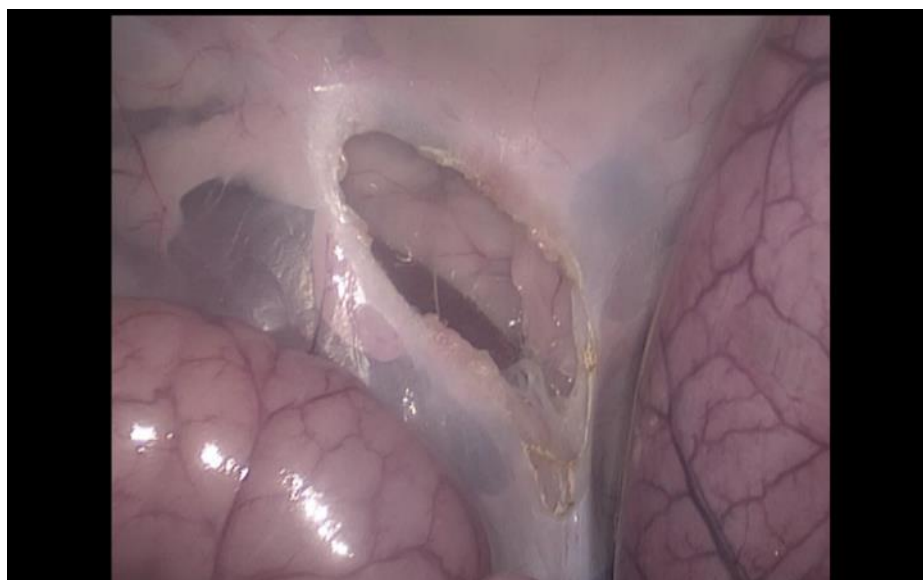
Эндовидеохирургическое оборудование размещалось в стандартном для лапароскопических операций положении. При вмешательстве на правом надпочечнике использовалось четыре порта: 5-мм порт – в эпигастральной области по срединной линии, 10-мм порт для лапароскопа – на 7–8 см ниже первого и на 3–4 см латеральнее от срединной линии, 5-мм порт – в правом подреберье и 10-мм порт – в правой латеральной области для ретрактора. При операциях на левом надпочечнике также использовали четыре порта, которые располагались практически зеркально. Давление газа в брюшной полости в течение всей операции автоматически поддерживалось на уровне 12–15 мм рт. ст. Для доступа к правому надпочечнику печень и печеночный угол ободочной кишки отводились в сторону диафрагмы после чего рассекалась брюшина и проводилась мобилизация надпочечника (Рисунки 12, 13 и 14). Нижняя полая вена служила основным анатомическим ориентиром для идентификации центральной вены правого надпочечника. Центральная вена правого надпочечника является первым венозным стволом, идентифицируемым при диссекции нижней полой вены в каудальном направлении.



Рисунок 12 – Отведение и фиксация печени



А



Б

Рисунок 13 – Рассечение брюшины электрохирургическим крючком

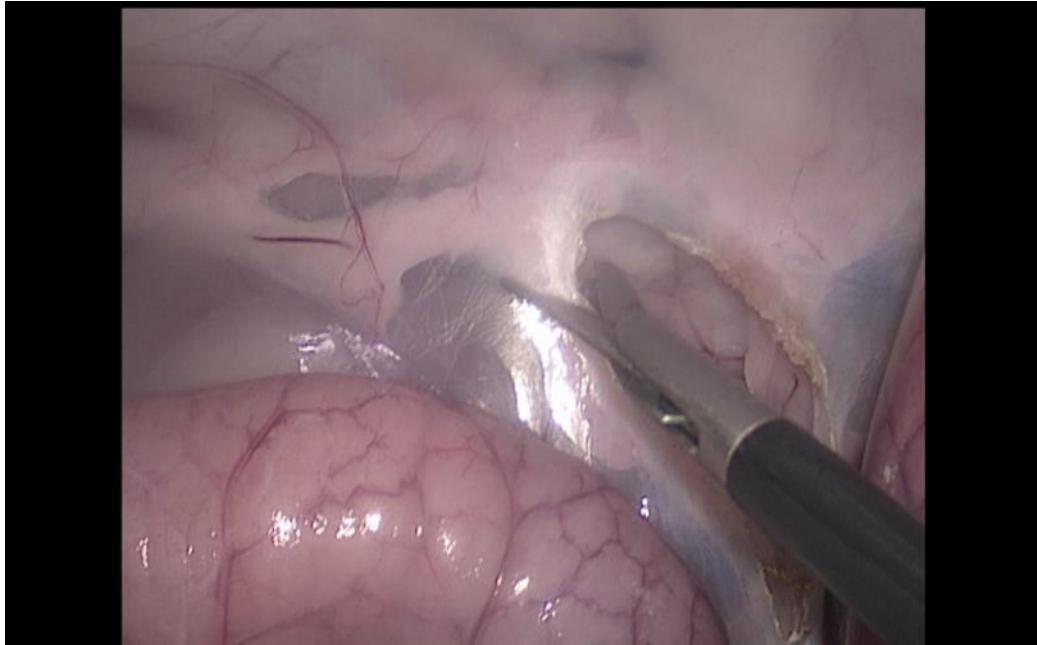


Рисунок 14 – Расширение трансперитонеального доступа ножницами

Для доступа к левому надпочечнику проводилась мобилизация селезеночного угла ободочной кишки, с полным пересечением ободочно-селезеночной и ободочно-диафрагмальной связок, далее между нижним полюсом селезенки и ободочной кишкой рассекалась брюшина. Селезенка отводилась в цефало-медиальном направлении, для минимизации риска повреждения её вены. Центральная вена левого надпочечника, как правило находилась на переднемедиальной поверхности левой почки и во всех случаях впадала в левую почечную вену. После завершения диссекции центральной вены надпочечника она пересекалась аппаратом LigaSure 5 мм. Во избежание массивного выброса гормонов надпочечника в венозное русло и возникновения адреналового криза, пересечение вены проводилось до полной мобилизации надпочечника. Пересечение надпочечниковых артерий будучи также важным этапом операции проводилось без их выделения с применением аппарата LigaSure. Данная методика позволяла сократить время, затрачиваемое на нахождение, выделение, клипирование и пересечение надпочечниковых артерий, и помогала достичь более надежного гемостаза. Мобилизация надпочечника начиналась с его верхнего

полюса и проводилась крайне осторожно с сохранением капсулы органа максимально близко к ней (Рисунок 15).

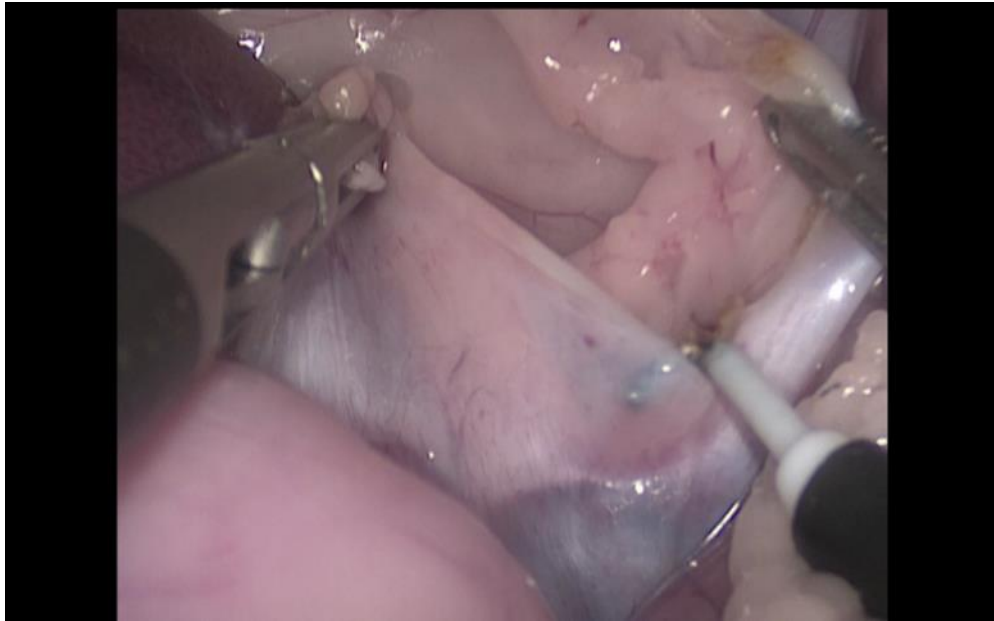


Рисунок 15 – Мобилизация надпочечника

В дальнейшем у особей, которым планировалось выполнение резекции надпочечника его ткань захватывалась примерно на расстоянии  $1/3$  от верхнего полюса (что соответствовало объёму деструкции, вызванной введением этоксисклерола в первой серии эксперимента) и постепенно сжималась браншами аппарата, прорезаясь подачей термической энергии, тем самым предотвращая сдавление ткани до образования надежного гемостатического «шва» и уменьшая адгезию ткани к аппарату. Во всех случаях проводился тщательный визуальный контроль гемостаза по линии резекции надпочечника (Рисунок 16).

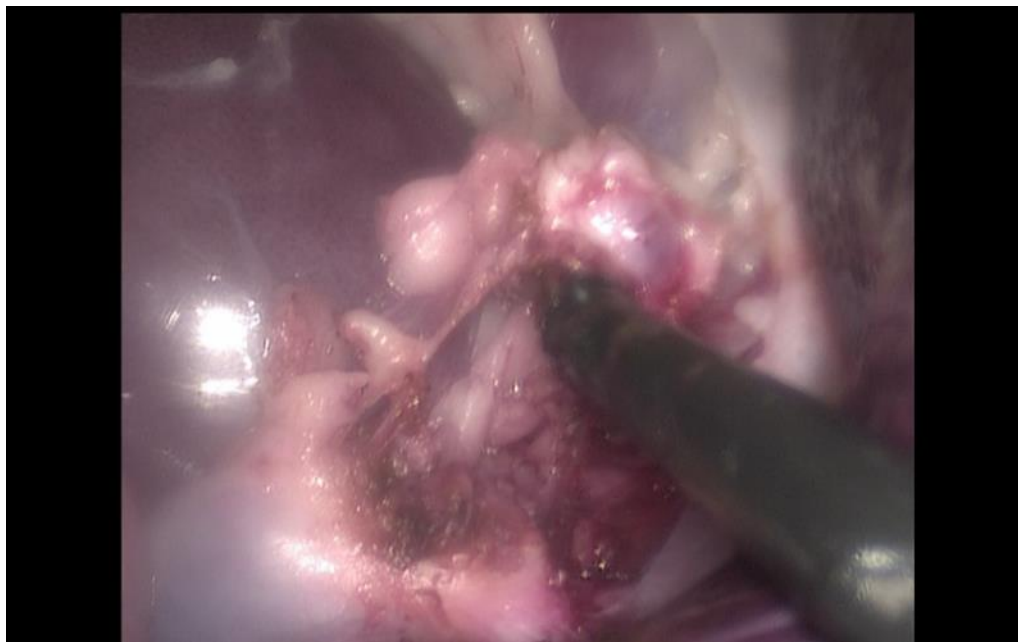


Рисунок 16 – Выполнение частичной резекции надпочечника

У второй группы особей после мобилизации надпочечника проводилась тотальная адреналэктомия с последующей обработкой ложа и визуальным контролем гемостаза в нем (Рисунок 17). Всем ЭЖ также, как и в первой серии экспериментальной работы проводился мониторинг АД и ЧСС до и после операции.

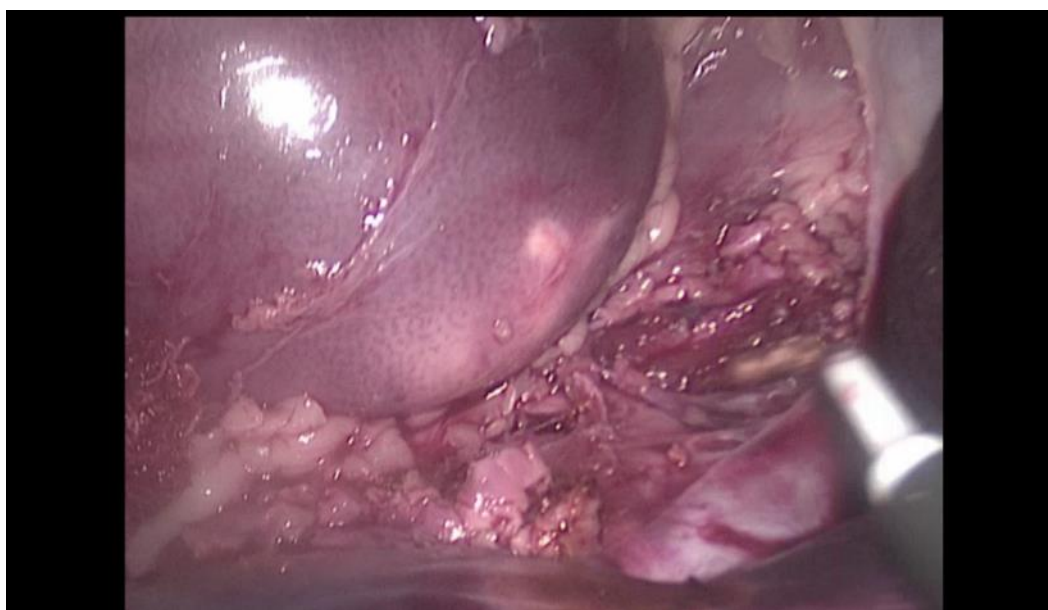


Рисунок 17 – Ложе надпочечника после его полного удаления



## **2.4 Содержание и наблюдение экспериментальных животных**

Экспериментальные животные содержались в соответствии с гигиеническими и санитарно-эпидемиологическими нормами, установленными в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» и ГОСТ 34088-2017 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за сельскохозяйственными животными». Срок адаптации ЭЖ до проведения запланированных манипуляций составлял 7 дней для кроликов и 5 дней для свиней. Животных содержали с учетом полноценного питания, адаптированного к времени года, уровню физической активности и питательному составу кормов. После проведения исследований и оперативных вмешательств экспериментальные животные находились в изолированном помещении до полного пробуждения, после чего возвращались в естественную среду обитания. В течение 2–4 недель проводилось наблюдение за поведенческими признаками, ежедневной активностью, аппетитом и реакцией на раздражители.

По истечении срока послеоперационного наблюдения животные выводились из эксперимента путем передозировки наркоза.

## **2.5 Методы изучения полученных результатов.**

Как известно, после адреналэктомии и инфаркта надпочечника развивается первичная острая надпочечниковая недостаточность, одним из основных проявлений которой является дисфункция сердечно-сосудистой системы (гипотония, нарушения ритма) [19, 33, 128]. В связи с этим в своем исследовании для изучения выраженности надпочечниковой недостаточности мы проводили мониторинг показателей АД и ЧСС в динамике.

Изучение полученного в результате эксперимента материала (надпочечников) проводили с помощью морфологического метода (световая микроскопия). Препараты фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина в течение суток с последующей проводкой в растворе изопрепа и заливкой в парафин по общепринятой методике. Срезы микропрепаратов толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а препараты животных 2-й группы дополнительно окрашивали пикрофуксином по Ван Гизону. Изменения, вызванные воздействием эмболизирующих агентов, в окружающей надпочечник жировой ткани, фиброзной капсуле, корковом и мозговом слоях исследовали под световым микроскопом Leica DM1000 (Германия) с цифровой фотокамерой (матрица 2/3 дюйма, разрешение 5 Мп) при увеличении 4 и 10. Для анализа изменений, вызванных эмболизацией, в качестве сравнения использовался материал, полученный из контралатерального здорового надпочечника.

Сбор и обработка результатов исследования проводились с использованием электронного приложения Microsoft Excel 2010 к пакету Microsoft Office 2010. Статистическая обработка данных ввиду небольшого объема выборки выполнялась с помощью непараметрических оценок: медиан (ME), межквартильных интервалов (Q1; Q3) и теста Манна – Уитни для межгрупповых сравнений. Статистически значимыми считали различия при  $p\text{-value} < 0,05$ . Для сравнения средних значений выборок также использовался двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA со смешанными эффектами.



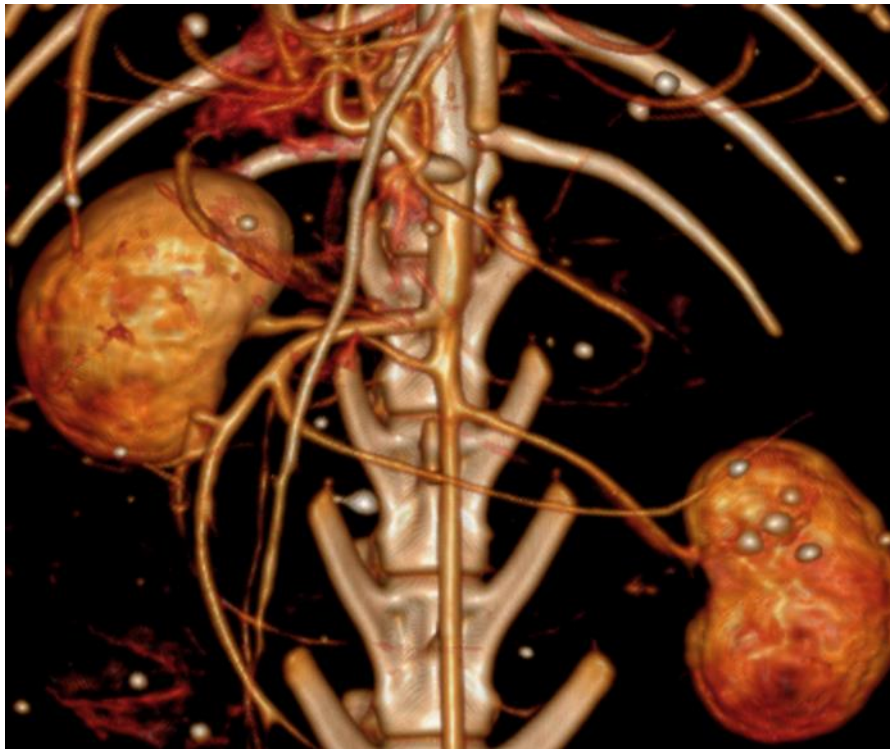
## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1 Выбор экспериментального животного на основании сравнительной оценки анатомии их надпочечниковых артерий

При анализе результатов МСКТ-ангиографии у кроликов было выявлено: абдоминальная аорта имела прямолинейный ход, а ее диаметр составлял  $(4,8 \pm 0,2)$  мм в супраренальной части и  $(2,5 \pm 0,2)$  мм в инфраренальной части. Диаметры чревного ствола, верхней брыжеечной, почечных и нижней брыжеечной артерий были зафиксированы на уровне  $(1,7 \pm 0,096)$  мм,  $(1,6 \pm 0,076)$  мм,  $(1,5 \pm 0,082)$  мм и  $(1,2 \pm 0,053)$  мм соответственно. Однако на серии снимков МСКТ васкуляризация надпочечников четко не определялась (Рисунок 18).



А



Б

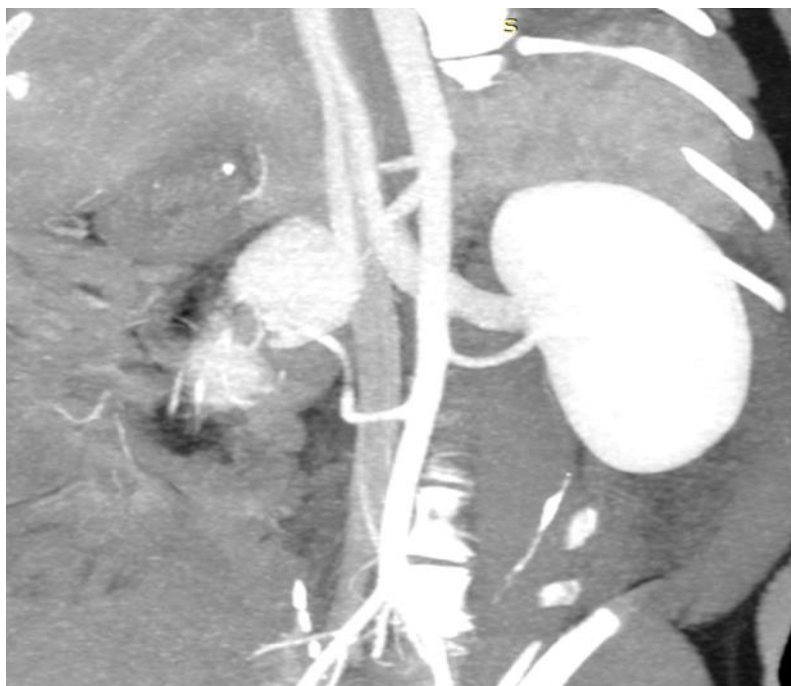
Примечание: А – мультипланарная реконструкция; Б – 3D реконструкция.

Рисунок 18 – МСКТ ангиография аорты и висцеральных сосудов у кролика

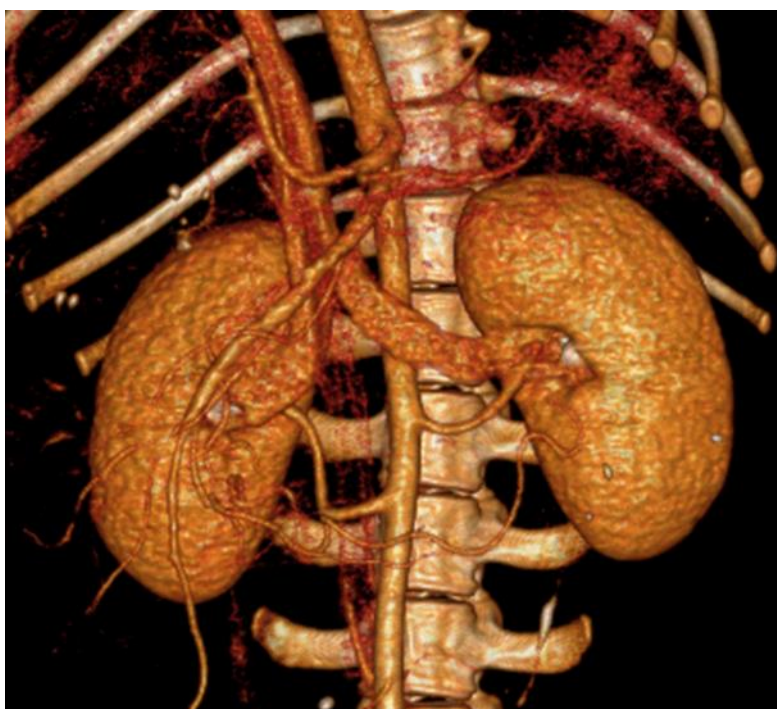
В результате инвазивной ангиографии брюшного отдела аорты и висцеральных сосудов у кроликов удалось визуализировать чревный ствол, почечные и брыжеечные артерии, диаметры которых соответствовали данным МСКТ. Однако из-за малого диаметра питающих артерий надпочечников не удалось достоверно дифференцировать их кровоснабжение. Поскольку в настоящее время в арсенале рентгенэндоваскулярного инструментария не существует катетеров соответствующего диаметра, дальнейшие исследования на данной группе экспериментальных животных не проводились (Рисунок 3).

Согласно результатам МСКТ-ангиографии абдоминальной аорты у свиней, наблюдался прямолинейный ход этой артерии с диаметром ( $10 \pm 0,2$ ) мм в супраренальном отделе и ( $6,5 \pm 0,2$ ) мм в инфраренальном отделе. Диаметр чревного ствола составлял ( $5,2 \pm 0,043$ ) мм, верхней брыжеечной артерии ( $4,3 \pm 0,034$ ) мм, почечных артерий ( $2,5 \pm 0,018$ ) мм, и нижней брыжеечной

артерии ( $2,1 \pm 0,074$ ) мм (Таблица 5). Однако на снимках МСКТ не удалось однозначно определить васкуляризацию надпочечников (Рисунок 19).



А



Б

Примечание: А – мультипланарная реконструкция МСКТ; Б – 3D реконструкция МСКТ.

Рисунок 19 – МСКТ ангиография аорты и висцеральных сосудов у свиньи

По результатам инвазивной ангиографии были успешно визуализированы чревный ствол, мезентериальные и почечные артерии, с берущими от них начало ветвями, обеспечивающими кровоснабжение надпочечников. Диаметры сосудов соответствовали измерениям, полученным при МСКТ. Надпочечниковые артерии диаметром ( $0,9 \pm 0,1$ ) мм в устье – проксимальном сегменте и ( $0,5 \pm 0,02$ ) мм ближе к воротам надпочечника, отходили непосредственно от почечных артерий, на расстоянии 3–5 мм от их устья. У одной из пяти свиней данная артерия была обнаружена только с правой стороны, а у другой особи обе надпочечниковые артерии исходили прямо от аорты на расстоянии 1,0–1,5 см выше почечных артерий, что указывает на различные варианты кровоснабжения надпочечников. Далее, с использованием коронарного проводника Fielder-Asahi, была успешно выполнена селективная катетеризация левой и правой надпочечниковых артерий с помощью микрокатетера Corsair, после чего была проведена ангиография. Интенсивное контрастирование паренхимы надпочечников подтвердило, что данная артерия является одной из основных ветвей кровоснабжения надпочечников (см. Рисунки 4, 7 и 8).

Анализ результатов МСКТ и инвазивной ангиографии кроликов, указал на ограничения использования этого вида ЭЖ для дальнейших исследований из-за невозможности селективной катетеризации артерий надпочечников, связанной с их небольшим диаметром. На серии снимков МСКТ, выполненной на свиньях вьетнамской вислобрюхой породы, не удалось полностью определить кровоснабжение надпочечников. Однако после проведения селективной ангиографии удалось визуализировать артерии, которые являлись основными источниками кровоснабжения данного органа и отходили от почечных артерий или абдоминальной аорты. В научной литературе имеются данные о разнообразных анатомических вариантах кровоснабжения надпочечников у свиней [192]. В ходе нашего исследования у одной из свиней не было обнаружено левой надпочечниковой артерии в обычном месте, в то время как у другой особи обе артерии происходили непосредственно от брюшного отдела аорты. В соответствии с литературными источниками, у млекопитающих, включая

человека, обычно присутствуют три артерии, обеспечивающие кровоснабжение надпочечников [190], в нашем исследовании мы обнаружили, что у всех исследованных особей имелась только одна крупная артерия, пригодная для проведения дальнейших исследований. Вопреки этому, полученные данные свидетельствуют о том, что вьетнамские вислобрюхие свиньи представляют собой оптимальное лабораторное животное для экспериментальных исследований благодаря их небольшому размеру и особенностям анатомического строения артериальной системы.

### **3.2 Результаты эмболизации надпочечниковой артерии**

Как уже упоминалось ранее, в первой серии исследования ЭЖ была проведена эмболизация артерий, питающих надпочечники. Выбор целевой артерии осуществлялся на основе предварительно полученной ангиографической картины, позволяющей оценить размеры питающей артерии ( $0,9 \pm 0,1$ ) мм в устье – проксимальном сегменте и ( $0,5 \pm 0,02$ ) мм ближе к воротам надпочечника) и возможность ее селективной катетеризации. Во всех случаях проводилась эмболизация только одного надпочечника. Из 10 экспериментальных животных первой группы, правая надпочечниковая артерия была эмболизирована микросферами у 6 особей, а левая – у 4. Во второй группе введение этоксисклерола в правую надпочечниковую артерию проведено 5 ЭЖ и 5 – в левую.

На следующем этапе (через 2–4 недели) все ЭЖ были выведены из эксперимента, после чего проводилось извлечение органокомплексов, включающих почки, надпочечники, нижнюю полую вену и абдоминальную аорту с соответствующими висцеральными артериями (Рисунок 20).

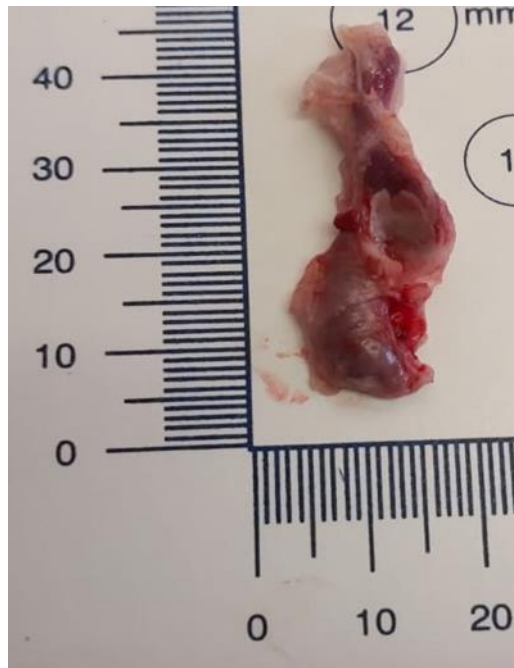


Рисунок 20 – Органокomплекс, включающий почки, надпочечники, нижнюю полую вену и абдоминальную часть аорты с её висцеральными ветвями

### 3.2.1 Результаты морфологического исследования

Надпочечники располагались у верхнего полюса почек на медиальной поверхности вблизи с магистральными сосудами и имели багрово-красную окраску. В отличие от человеческого надпочечники свиней более вытянутые и узкие, левый имеет V-образную форму, а правый эллиптическую. Длина правого у большинства выбранных особей варьировала в пределах 40–45 мм, а ширина 7–8 мм у основания и 4–5 мм у верхушки. Левый отличался небольшой длиной и широким основанием, 35–40 мм на 15–17 мм (Рисунок 21). Питающая орган артерия в большинстве случаев брала своё начало от почечной артерии, отступя 3–4 мм от её устья.





А



Б

Примечание: А – правый надпочечник; Б – левый надпочечник.

Рисунок 21 – Макропрепараты надпочечников ЭЖ

Гистологическая картина нормального надпочечника свиньи схожа с таковой у человека (Рисунки 22 и 23). Железа покрыта плотной волокнистой соединительной тканью, составляющей капсулу органа. Паренхима также представлена двумя слоями – корковым и мозговым. Корковый слой в свою

очередь, составляя основную массу надпочечника делится на 3 зоны – клубочковую, пучковую и сетчатую.

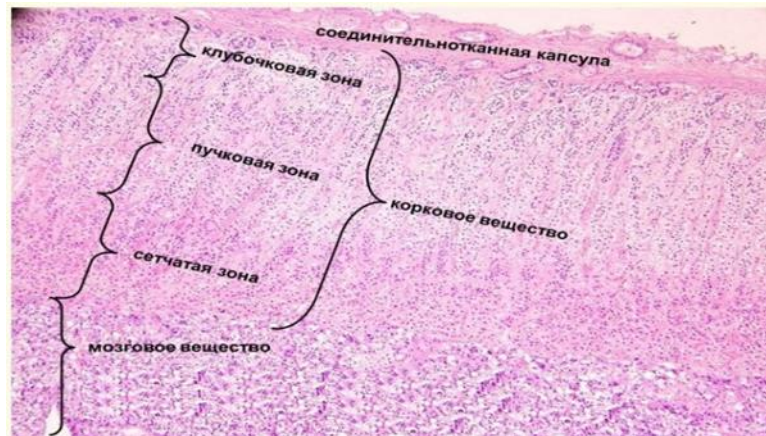
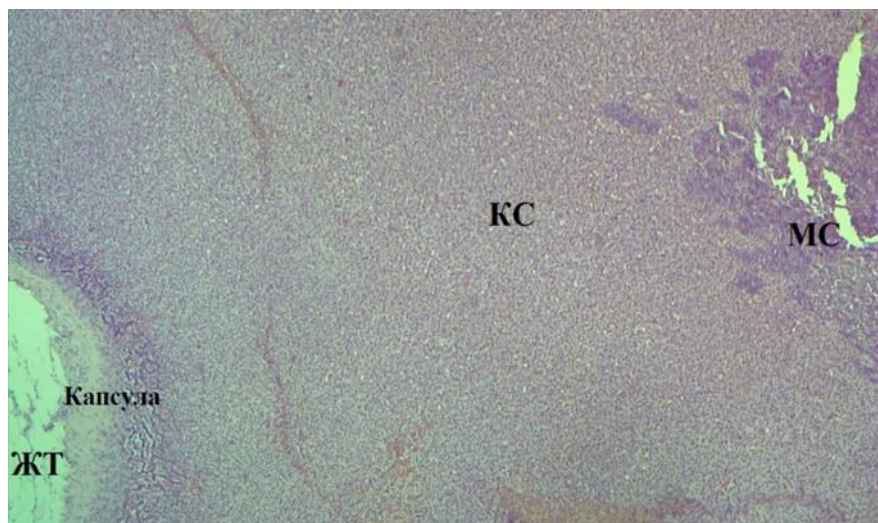


Рисунок 22 – Микроскопическая картина надпочечника человека в норме, окраска гематоксилином-эозином



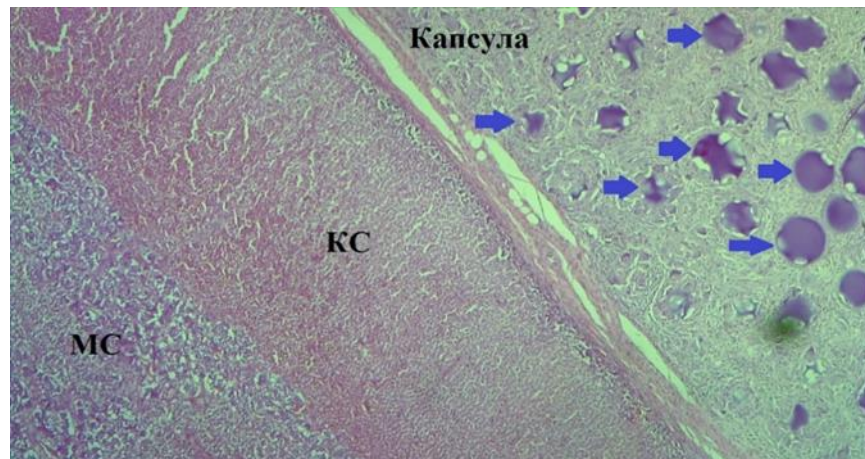
Примечание: ЖТ – жировая ткань, КС – корковый слой, МС – мозговой слой.

Рисунок 23 – Микроскопическая картина надпочечника свиньи в норме

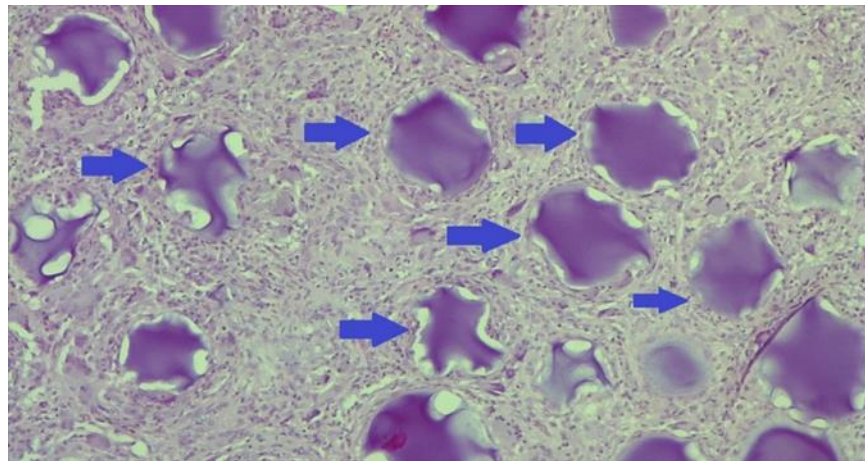
При анализе тканей надпочечников, питающие артерии которых были эмболизированы, выявлено, что в препаратах ЭЖ первой группы наблюдалось скопление микросфер в окружающей жировой клетчатке и в капсуле органа (размер внутриорганных артерий составлял примерно  $(14 \pm 2)$  мкм). Вокруг



микрофер наблюдались зоны перифокального неспецифического продуктивного гранулематозного воспаления с гигантскими клетками типа инородных тел. В хорошо дифференцированных корковом и мозговом слоях паренхимы надпочечника изменений обнаружено не было (Рисунок 24).



А



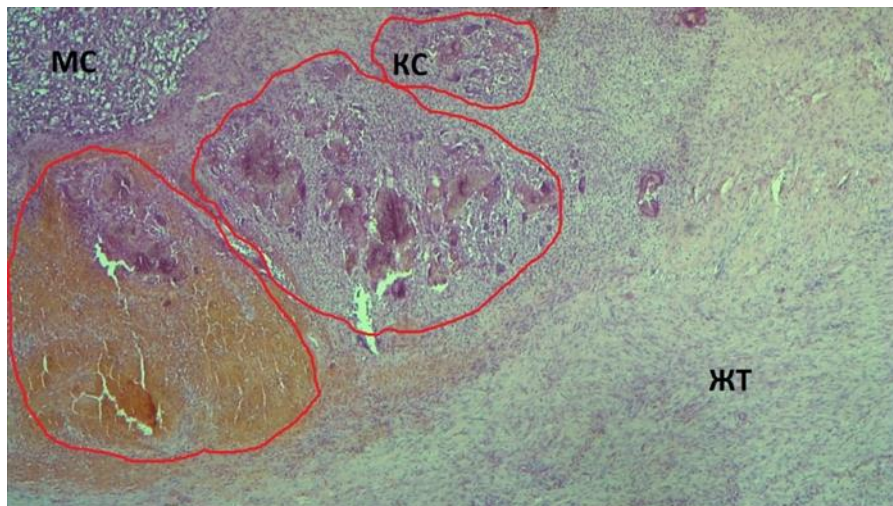
Б

Примечание: А – увеличение  $\times 4$ , Б – увеличение  $\times 10$ . МС – мозговой слой, КС – корковый слой, стрелками указаны микросферы, располагающиеся в капсуле и жировой клетчатке надпочечника.

Рисунок 24 – Гистологическая картина паренхимы надпочечника после эмболизации микросферами

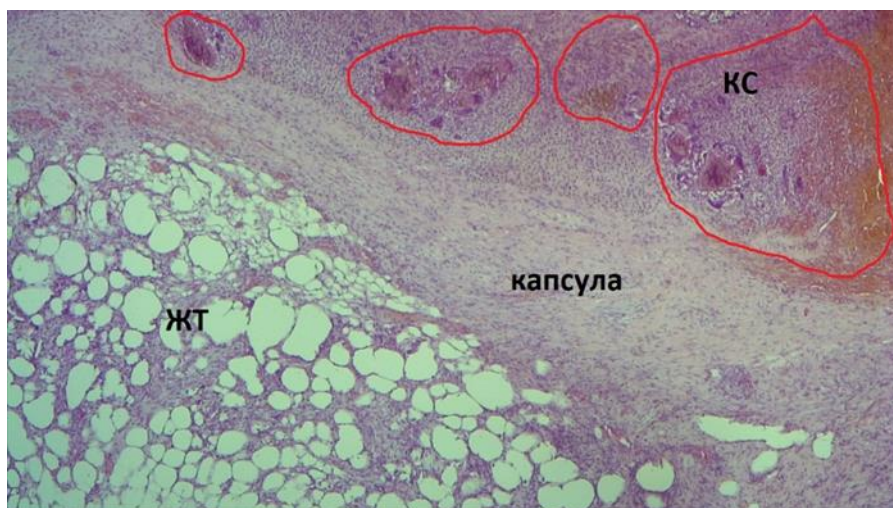
Полученные результаты можно объяснить тем, что несмотря на пропускную возможность магистральных артерий, питающих надпочечники, использованные микросферы не могут проникнуть в микроциркуляторное русло.

При исследовании гистологических срезов надпочечников ЭЖ второй группы были обнаружены участки некроза окружающей жировой ткани с кистозной дегенерацией и гранулематозным воспалением. Кроме того, наблюдалось воспаление капсулы с ее склеротическими изменениями. В корковой части надпочечников и под капсулой были выявлены фокальные кровоизлияния различной степени давности, а также очаги гранулематозного воспаления вокруг инородного материала (этоксисклерола), сопровождаемые образованием гигантоклеточных гранул. Также были обнаружены зоны фиброзных изменений в корковом слое, однако ни у одной особи не было выявлено морфологических признаков, свидетельствующих в пользу повреждения мозгового слоя (Рисунок 25). Проведение морфометрии полученных материалов показало, что объём зоны деструктивных изменений в среднем составлял 27,6 % (ДИ 24,1–31,4) от нормальной ткани коркового вещества.

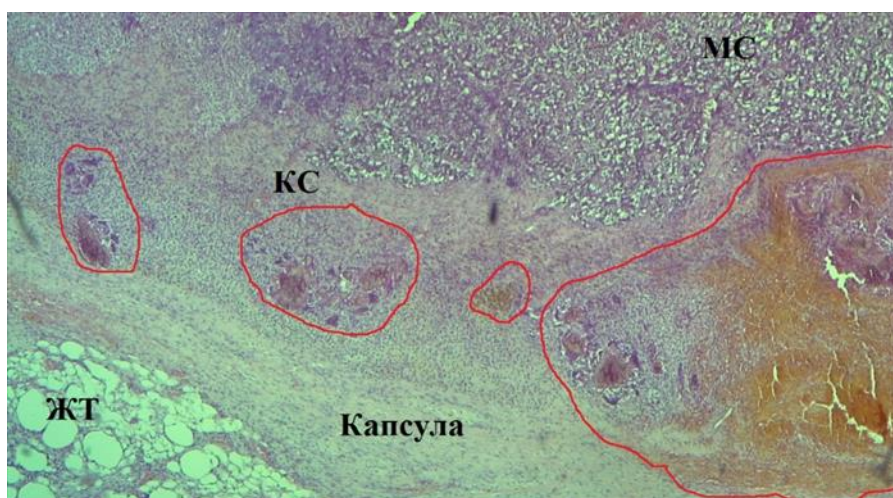


А

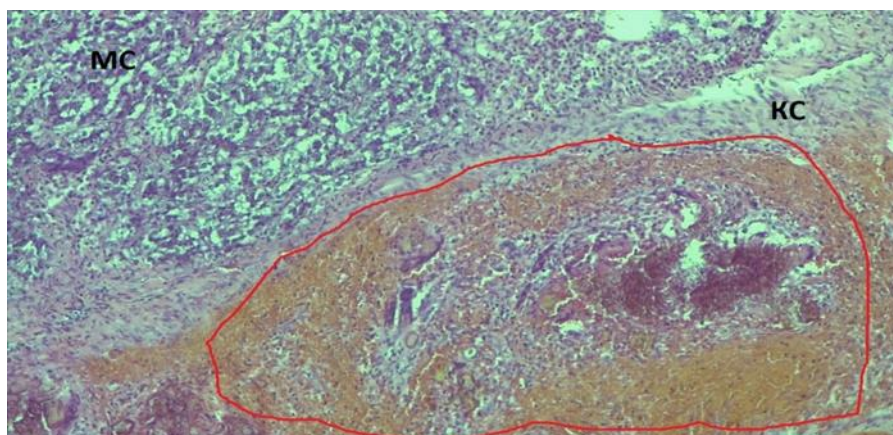




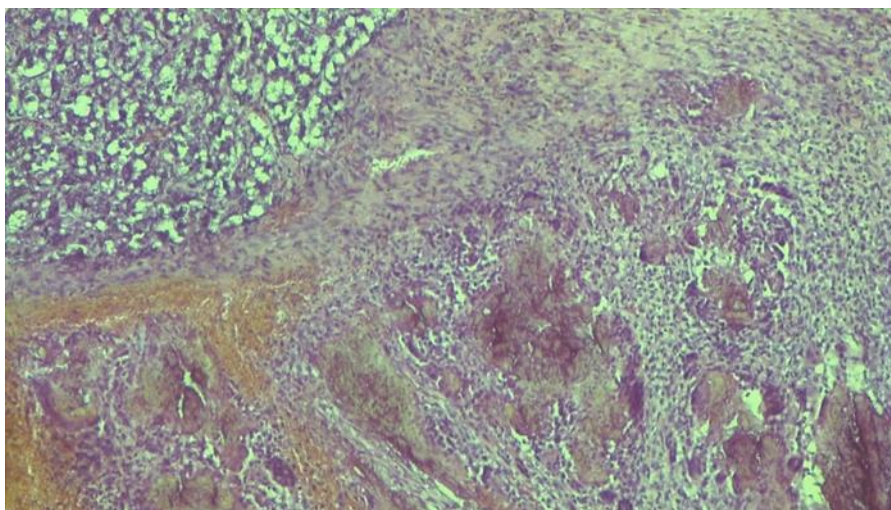
Б



В



Г

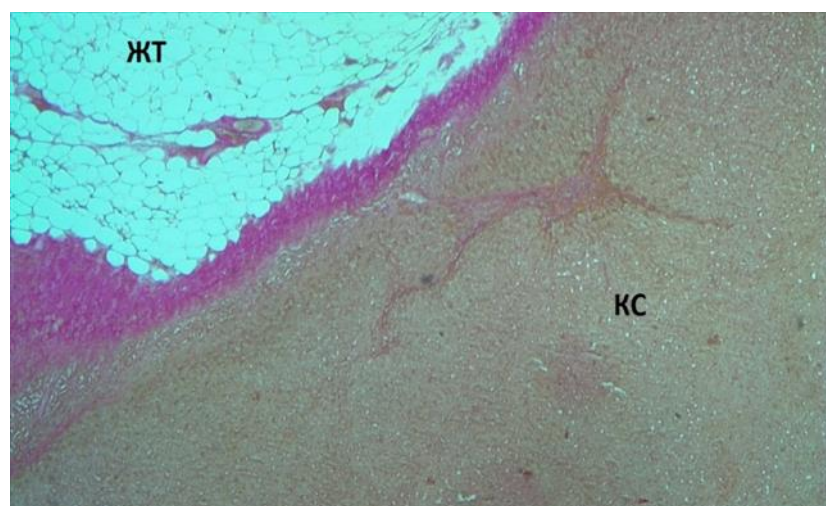


Д

Примечание: А, Б, В – увеличение  $\times 4$ , Г, Д – увеличение  $\times 10$ . МС – мозговой слой, КС – корковый слой, ЖТ – жировая ткань. Красной линией выделены участки кровоизлияний, фокусы некроза, продуктивное гранулематозное воспаление вокруг инородного агента.

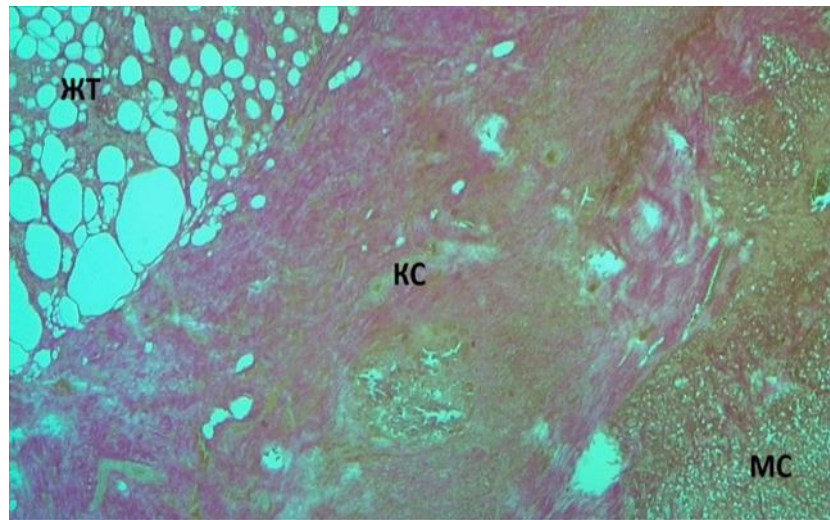
Рисунок 25 – Гистологическая картина надпочечника после эмболизации  
Этоксисклеролом. Окрашивание гематоксилином и эозином

Последующая окраска препаратов по методу Ван Гизона показала склероз коркового слоя и также не измененный мозговой слой. (Рисунок 26).



А





Б

Примечание: А и после эмболизации этоксисклеролом – Б. Окрашивание по Ван Гизону. Участки склероза окрашены в розовый цвет. МС – мозговой слой, КС – корковый слой, ЖТ – жировая ткань.

Рисунок 26 – Гистологическая картина надпочечника в норме

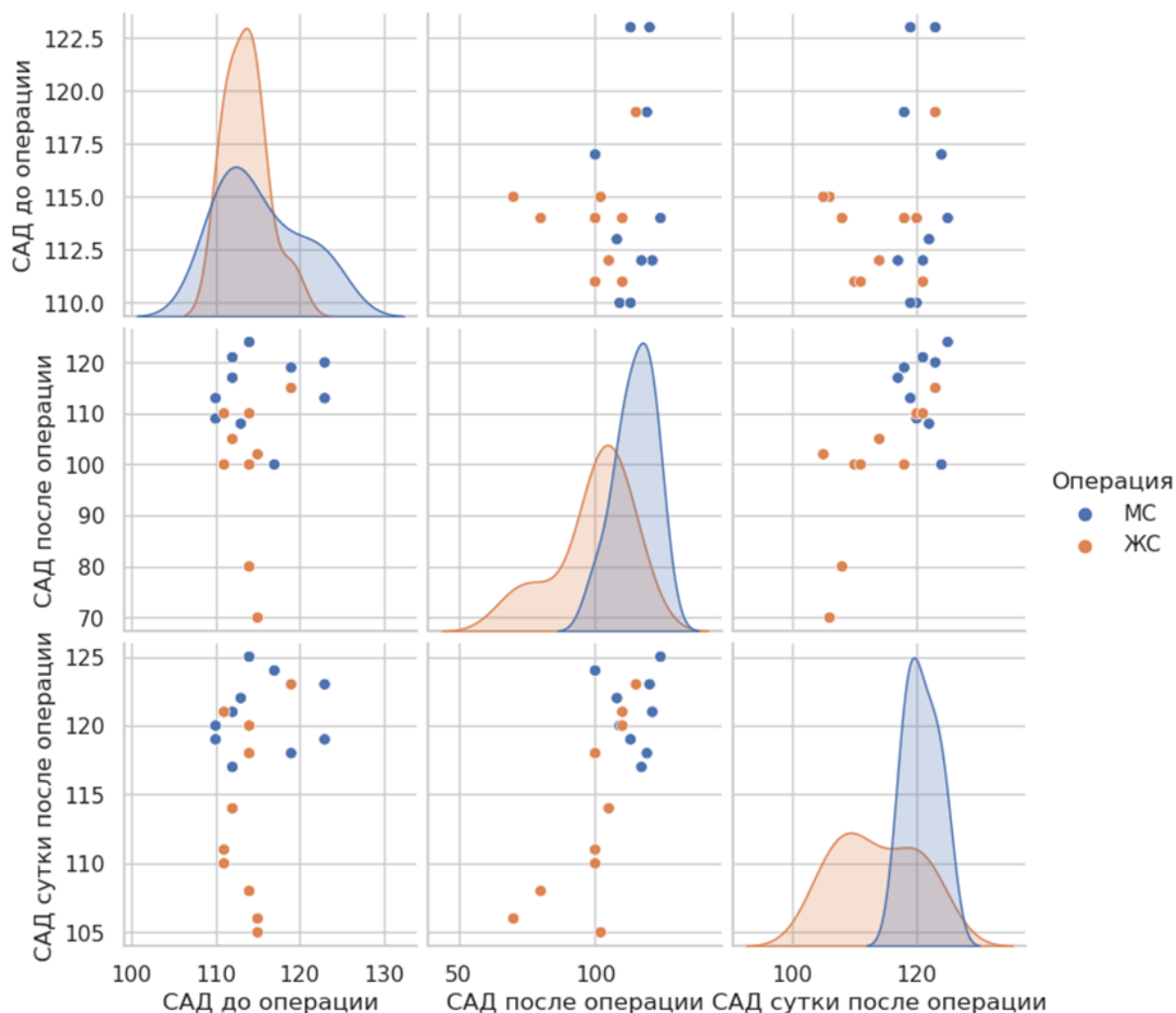
### 3.2.2 Анализ данных мониторинга показателей гемодинамики

Анализ данных, полученных в результате мониторинга АД и ЧСС до и после вмешательства, демонстрировал значимые различия показателей как в группах сравнения, так и в одних и тех же группах на различных этапах наблюдения. До проведения процедуры показатели диастолического АД (ДАД) и ЧСС у ЭЖ имели статистически значимые межгрупповые различия ( $p$ -value-0,015 и 0,006 соответственно). По сравнению с исходными значениями отмечено достоверное снижение всех гемодинамических показателей у ЭЖ, которым эмболизация надпочечниковой артерии проводилась жидким склерозантом (Таблица 4). При этом у двух особей этой группы систолическое АД (САД) снижалось до 70 и 78 мм рт. ст., ДАД до 40 и 46 мм рт. ст., а ЧСС до 56 и 64 уд/мин, что потребовало в/в введения 4 мг дексаметазона. Через сутки после эмболизации межгрупповые различия показателей гемодинамики сохранялись.

Таблица 4 – Динамика изменений АД и ЧСС у ЭЖ до и после окклюзии надпочечниковых артерий, МЕ (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>)

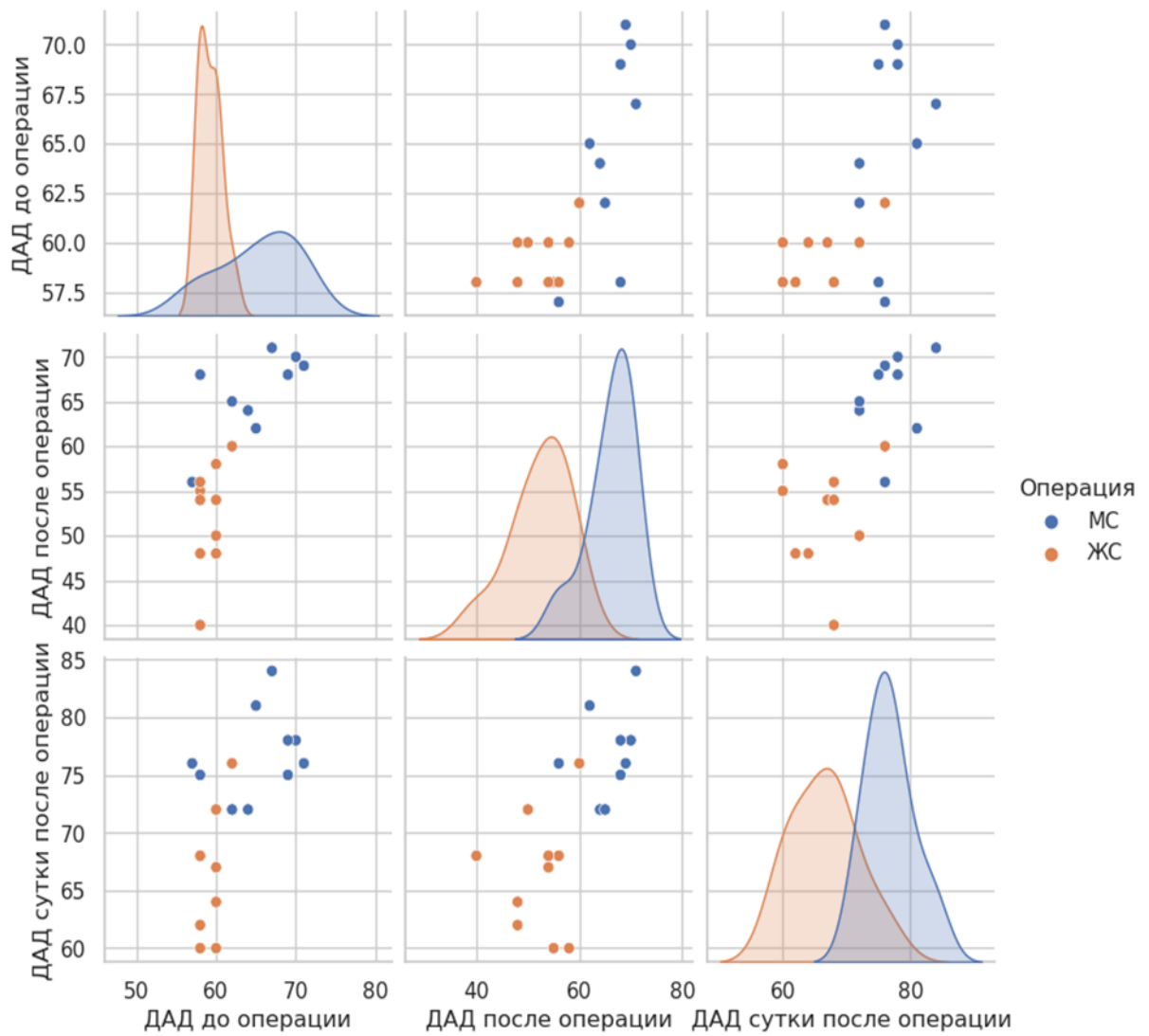
| Показатели                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Эмболизация<br>микросферами, n = 10<br>(группа 1) | Эмболизация<br>жидким<br>склерозантом, n = 10<br>(группа 2) | p-value                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Возраст, недель                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 18,3 (17,8–19,5)                                  | 17,8 (17,3–18,4)                                            | P <sub>1,2</sub> = 0.45                                                       |
| Вес, кг                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 20,25 (19,12–21,5)                                | 19,85 (19,52– 21,27)                                        | P <sub>1,2</sub> = 1                                                          |
| САД, мм рт. ст. (до эмболизации)                                                                                                                                                                                                                                                                     | 113,5 (112–118,5)                                 | 114 (111,25–114,75)                                         | P <sub>1,2</sub> = 0.73                                                       |
| ДАД, мм рт. ст. (до эмболизации)                                                                                                                                                                                                                                                                     | 66 (62,5– 69)                                     | 59 (58–60)                                                  | P <sub>1,2</sub> = 0.015                                                      |
| ЧСС уд/мин. (до эмболизации)                                                                                                                                                                                                                                                                         | 100 (92,25–104,75)                                | 109,5 (104,5–113,5)                                         | P <sub>1,2</sub> = 0.006                                                      |
| САД, мм рт.ст. (в течение 5 мин.<br>после эмболизации)                                                                                                                                                                                                                                               | 115 (110–119,75)                                  | 96 (94–99,75)                                               | P <sub>1,2</sub> = 0.008<br>P <sub>1</sub> = 0,064<br>P <sub>2</sub> = 0,0002 |
| ДАД, мм рт.ст. (в течение 5 мин.<br>после эмболизации)                                                                                                                                                                                                                                               | 68 (64,25–68,75)                                  | 52 (48,5–53,45)                                             | P <sub>1,2</sub> = 0.0004<br>P <sub>1</sub> = 0,058<br>P <sub>2</sub> = 0,024 |
| ЧСС уд/мин (в течение 5 мин.<br>после эмболизации)                                                                                                                                                                                                                                                   | 100 (96,5– 103,5)                                 | 82 (75–93,5)                                                | P <sub>1,2</sub> = 0.003<br>P <sub>1</sub> = 1<br>P <sub>2</sub> = 0,0031     |
| САД, мм рт. ст.<br>(через сутки после эмболизации)                                                                                                                                                                                                                                                   | 116,5 (114–118,5)                                 | 108,5 (104,5 - 119,5)                                       | P <sub>1,2</sub> = 0.021<br>P <sub>1</sub> = 0,084<br>P <sub>2</sub> = 0,043  |
| ДАД, мм рт. ст.<br>(через сутки после эмболизации)                                                                                                                                                                                                                                                   | 70 (68–72)                                        | 61,3 (65,5–67)                                              | P <sub>1,2</sub> = 0.0007<br>P <sub>1</sub> = 0,76<br>P <sub>2</sub> = 0,056  |
| ЧСС уд/мин<br>(через сутки после эмболизации)                                                                                                                                                                                                                                                        | 98 (95,25–101,5)                                  | 111,5 (103,25–117,5)                                        | P <sub>1,2</sub> = 0.0005<br>P <sub>1</sub> = 0,068<br>P <sub>2</sub> = 0,004 |
| Примечания: P <sub>1,2</sub> – достоверность межгрупповых различий; P <sub>1</sub> – достоверность различий показателей до и после эмболизации в группе 1; P <sub>2</sub> – в группе 2; САД – систолическое артериальное давление (АД); ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений. |                                                   |                                                             |                                                                               |

Для более наглядного отображения динамики изменения АД и ЧСС до, сразу после и спустя сутки после вмешательства были построены следующие диаграммы указанные на Рисунках 27, 28 и 29.



Примечание: МС – группа ЭЖ где в качестве эмболизирующего агента использовались микросферы. ЖС – группа ЭЖ где в качестве эмболизирующего агента использовался жидкий склерозант.

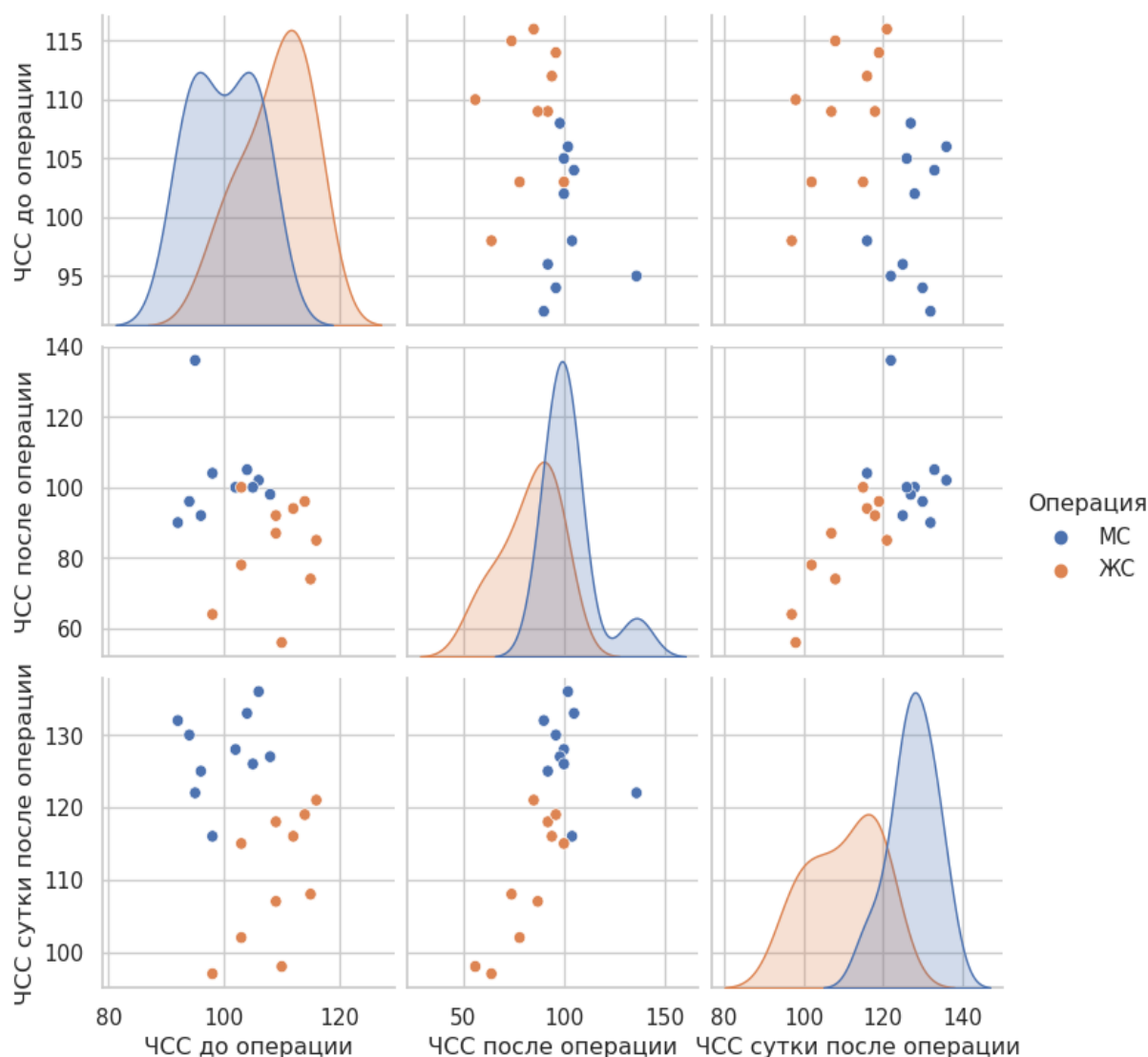
Рисунок 27 – Диаграмма динамики изменения систолического артериального давления в экспериментальных группах



Примечания: MC – группа ЭЖ где в качестве эмболизирующего агента использовались микросферы. JC – группа ЭЖ где в качестве эмболизирующего агента использовался жидкий склерозант.

Рисунок 28 – Диаграмма динамики изменения диастолического артериального давления в экспериментальных группах





Примечание: MC – группа ЭЖ где в качестве эмболизирующего агента использовались микросферы. JC – группа ЭЖ где в качестве эмболизирующего агента использовался жидкий склерозант.

Рисунок 29 – Диаграмма динамики изменения частоты сердечных сокращений в экспериментальных группах

С целью выявления статистической зависимости между способом лечения, временем и полученными результатами АД и ЧСС был применен многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). В качестве «Фактора 1» был выбран способ лечения (эмболизация микросферами и жидким склерозантом), а «Фактор 2» был представлен временем проведения мониторинга показателей АД и ЧСС. Зависимость результата от способа лечения и времени рассматривались

как «Главный эффект», а взаимосвязь между способами лечения и временем, выраженным в результате лечения (показатели САД, ДАД, ЧСС) принимались за «Эффект взаимодействия».

Было проведено три F-теста:

- 1) для способа лечения;
- 2) для временного интервала;
- 3) для взаимодействия между этими двумя переменными.

Достоверный результат для способа лечения означает, что эмболизация микросферами и этоксисклеролом различаются по их влиянию на уровень САД, ДАД и ЧСС. Достоверный результат для временного интервала свидетельствует о том, что САД, ДАД и ЧСС после окончания операции и спустя сутки после этого различаются. Достоверное взаимодействие между временем и лечением значит, что два способа эмболизации имеют разные временные эффекты (то есть изменения уровня САД, ДАД и ЧСС за время между исследованиями различаются для двух способов лечения).

Выполненный F-тест для оценки влияния типа эмболизирующего агента на САД сразу после операции показал, что эмболизация микросферами обеспечивает более высокий уровень послеоперационного САД (Рисунок 30).

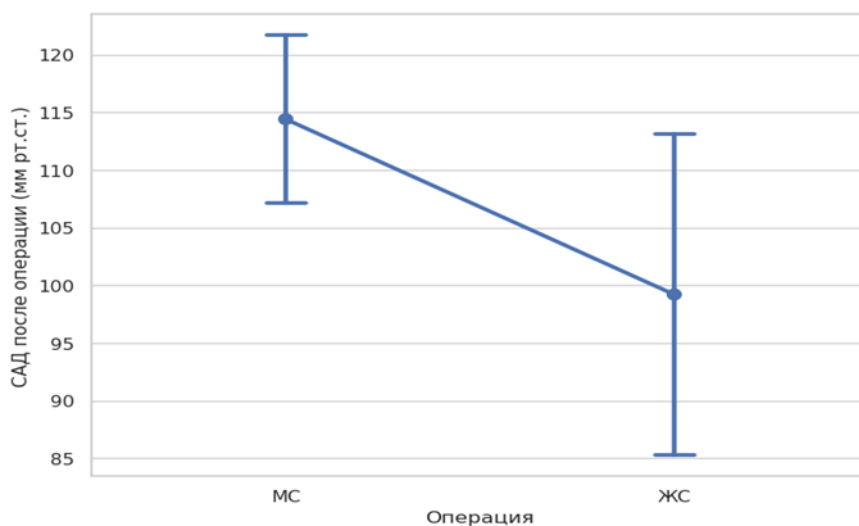


Рисунок 30 – Диаграмма средних значений и 95 % доверительного интервала САД для двух типов операции

F-тест показал, что Prob (F-statistic): 0,00678, т. е. регрессия прогнозирования САД от типа операции в целом является значимой. Множественный коэффициент регрессии R-squared: 0,342, т. е. 34,2 % вариации САД после операции объясняется типом операции, что указывает на значимые различия в типах.

Для САД спустя сутки после операции выполнено аналогичная проверка F-тестом (Рисунок 31).

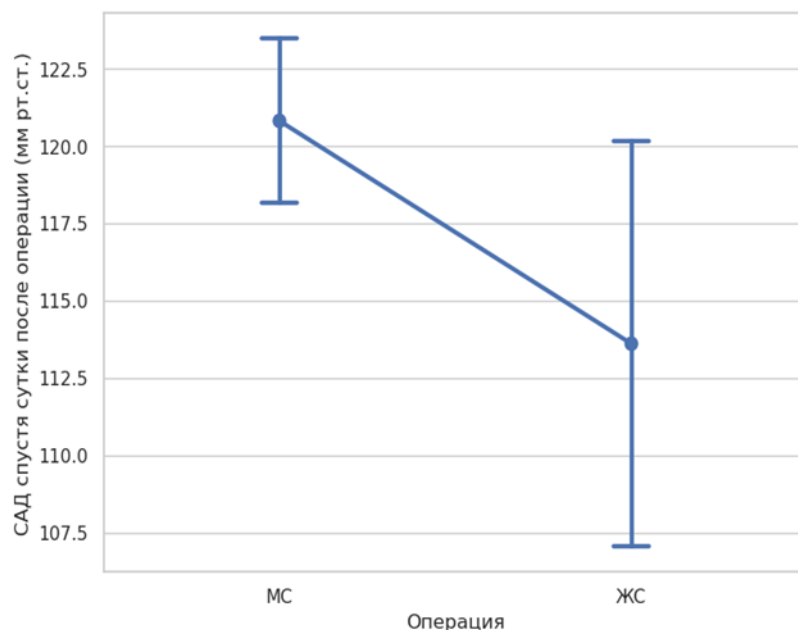


Рисунок 31 – Диаграмма средних значений и 95 % доверительного интервала САД спустя сутки после операции для двух типов операции

Prob (F-statistic) – 0,00475, что подтверждает уровень значимых различий. Для проверки сделаем F-тест для САД до операции (Рисунок 32).

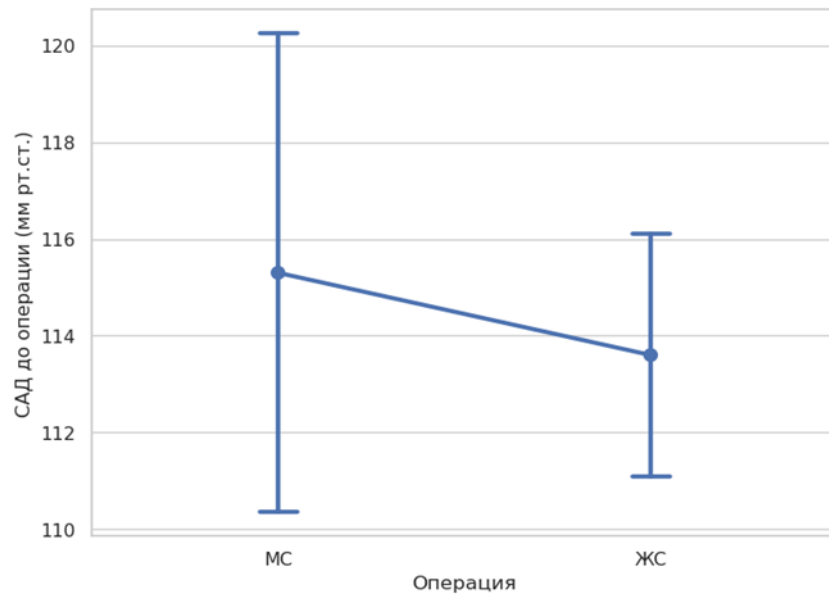


Рисунок 32 – Диаграмма САД до операции

Prob (F-statistic) – 0,345 подтверждает отсутствие разницы САД до операции для двух групп.

Далее был выполнен аналогичный F-тест для оценки влияния типа эмболизирующего агента на ДАД и ЧСС.

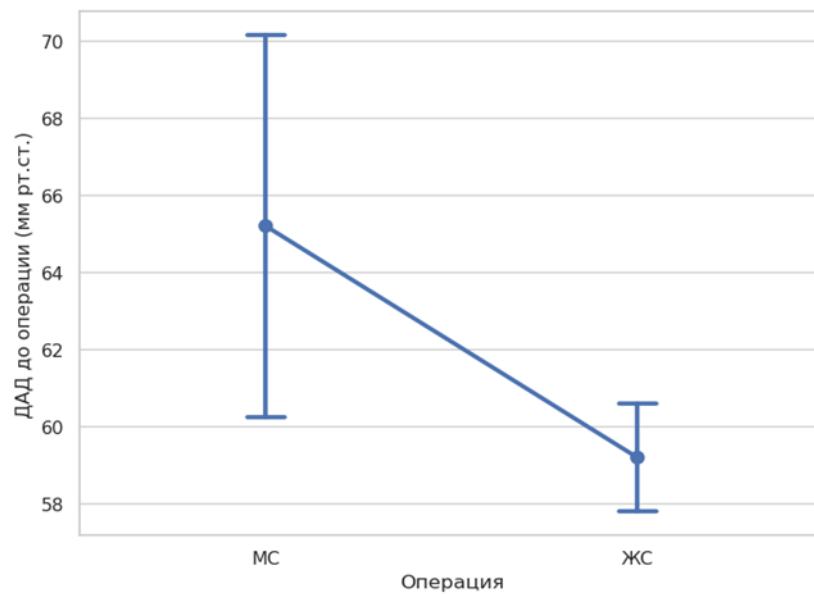


Рисунок 33 – Диаграмма ДАД до операции

Prob (F-statistic) – 0,00165 показывает наличие значимых различий ДАД в группах, которым делали разные операции (Рисунок 33).

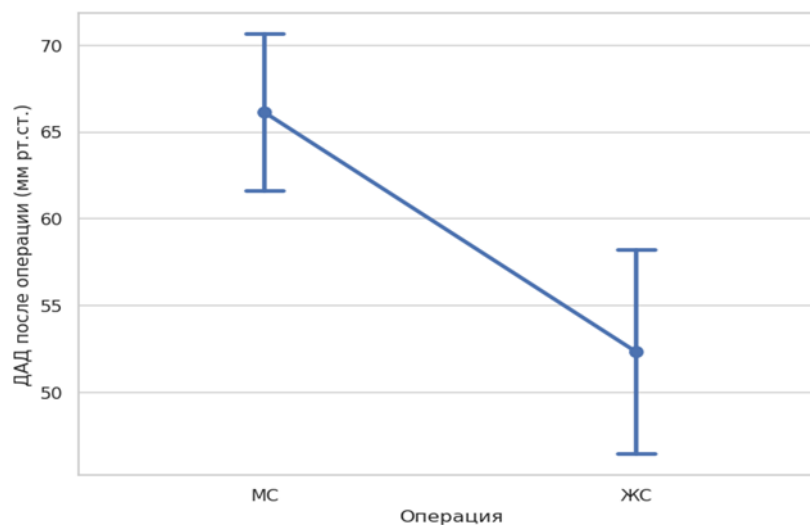


Рисунок 34 – Диаграмма ДАД после операции

Prob (F-statistic) – 0,0000143 показывает значимые различия в послеоперационном ДАД, вероятность ошибиться здесь ниже, чем до операции в 100 раз, что позволяет считать наличие значимых различий в группах сравнения (Рисунок 34).

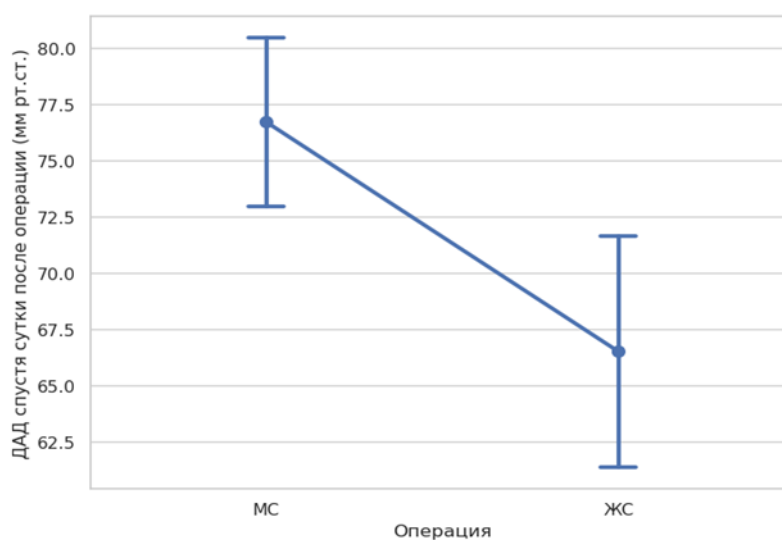


Рисунок 35 – Диаграмма ДАД спустя сутки после операции

Prob (F-statistic) – 0,0000802 показывает значимые различия в ДАД спустя сутки после операции, вероятность ошибиться здесь ниже, чем до операции в 60 раз, что позволяет считать наличие значимых различий в группах сравнения (Рисунок 35).

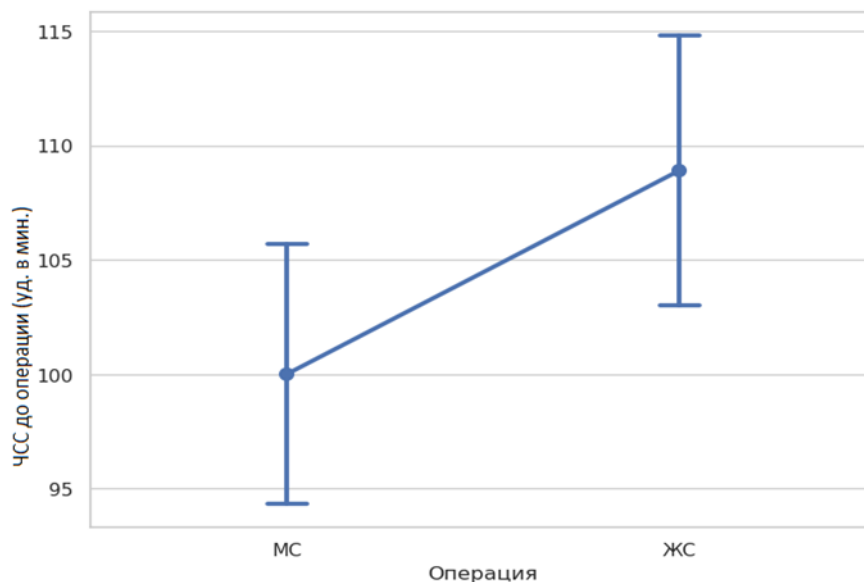


Рисунок 36 – Диаграмма ЧСС до операции

Prob (F-statistic) – 0,00293 демонстрирует наличие значимых различий ЧСС до операции в двух группах (Рисунок 36).

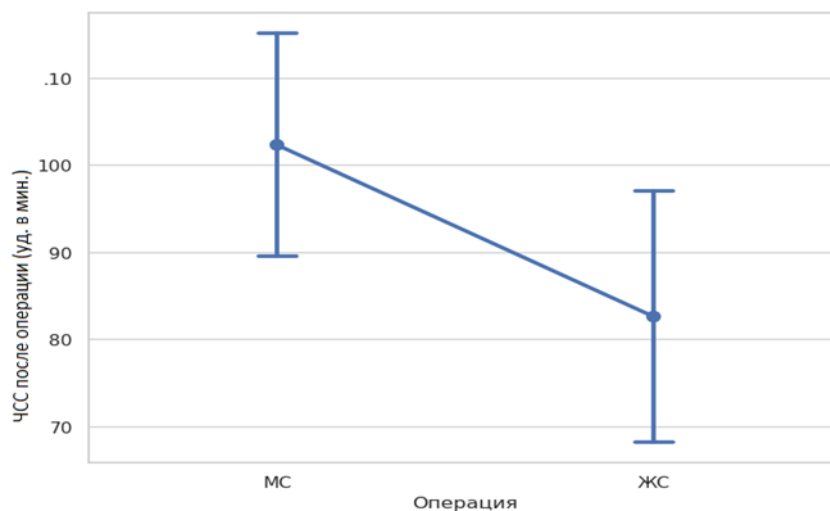


Рисунок 37 – Диаграмма ЧСС после операции

Prob (F-statistic) – 0,00464 показывает значимые различия, при этом соотношение изменилось, ЧСС выше в группе МС, хотя первоначально было ниже (Рисунок 37).

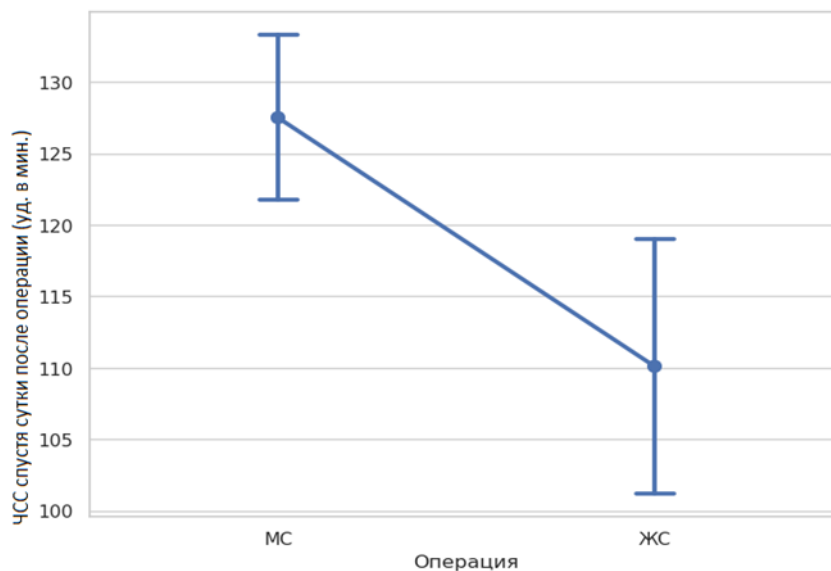


Рисунок 38 – Диаграмма ЧСС спустя сутки после операции

Prob (F-statistic) – 0,0000636 демонстрирует, что ЧСС спустя сутки после операции стал еще больше отличаться в группах сравнения (Рисунок 38). Согласно F-тесту (Prob (F-statistic) – 0,163) показатели ЧСС до операции и после операции, а также до операции и спустя сутки после операции (Prob (F-statistic) – 0,254) никак не связаны, т. е. все изменения в ЧСС связаны только с типом операции.

Таблица 5 – Оценка главных эффектов и взаимосвязей F-тестом (p-value)

| Зависимые переменные | Тип операции<br>p-value | До операции<br>p-value | Prob (F-statistic)<br>Операция + До<br>операции | p-value<br>(Операция + До<br>операции) |
|----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------|
| САД до операции      | 0,345                   | —                      | —                                               | —                                      |
| САД после операции   | 0,00678                 | 0,481                  | 0,028                                           | Операция 0,011<br>САД – 0,85           |
| САД спустя сутки     | 0,00475                 | 0,335                  | 0,0185                                          | Операция 0,009<br>САД – 0,627          |
| ДАД до операции      | 0,00165                 | —                      | —                                               | —                                      |
| ДАД после операции   | 0,0000143               | 0,000149               | 0,0000109                                       | Операция 0,003<br>ДАД – 0,034          |
| ДАД спустя сутки     | 0,0000802               | 0,00231                | 0,000261                                        | Операция 0,007<br>ДАД – 0,238          |
| ЧСС до операции      | 0,00293                 | —                      | —                                               | —                                      |
| ЧСС после операции   | 0,00464                 | 0,163                  | 0,0191                                          | Операция 0,015<br>ЧСС – 0,706          |
| ЧСС спустя сутки     | 0,0000636               | 0,254                  | 0,0000657                                       | Операция 0,000<br>ЧСС – 0,056          |

Таблица 5 демонстрирует:

1) САД после операции и спустя сутки после операции определяется исключительно методом лечения, это следует из:

а) сравнения САД до операции в группах + САД до и после операции,

б) многофакторная дисперсионная модель с типом операции и САД до операции;

2) ДАД сразу после операции частично связан с ДАД до операции и с типом операции. ДАД спустя сутки после операции связан в основном с типом операции;

3) ЧСС после операции и спустя сутки после операции зависят только от типа операции.



### **3.3 Результаты проведенной тотальной и частичной адреналэктомии**

Одной из исследовательских задач научной работы было проведение сравнительной оценки проявления надпочечниковой недостаточности после эмболизации и адреналэктомии на основании мониторинга АД и ЧСС в экспериментальных группах. Для этого во второй серии исследования, отобранные ЭЖ были разделены на 2 группы по 5 особей. Выбор целевого надпочечника не имел каких-либо научных оснований и изысканий, проводился по предпочтению оперирующего хирурга. Во всех случаях проводилось одностороннее вмешательство для сопоставимости результатов с экспериментальными группами из первой серии исследования. В первой группе была выполнена тотальная адреналэктомия левого надпочечника в 2 случаях и правого – в 3. Во второй группе 4 ЭЖ проведена частичная адреналэктомия правого надпочечника и одному левого. Всем ЭЖ также выполнялся мониторинг АД и ЧСС до и после операции. Также в послеоперационном периоде велось наблюдение за поведенческими признаками такими, как повседневная активность, аппетит и реакция на внешние раздражители. У 3 особей, которым была выполнена ТА наблюдалось значительное снижение активности и аппетита, которые проявлялись длительным нахождением в лежачем состоянии, отказом от корма и потерей веса. Данные проявления продолжались в течение 6–8 дней, после чего наблюдалось ухудшение состояния, которое приводило к летальному исходу ЭЖ. В группе ЭЖ, которым была выполнена ЧА, значимых изменений поведенческих признаков не наблюдалось.

#### **3.3.1 Анализ данных мониторинга показателей гемодинамики**

При анализе данных мониторинга АД и ЧСС до и после операции, также были выявлены явные различия, как внутригрупповых, так и межгрупповых показателей на различных этапах наблюдения. С точки зрения возраста и веса свиньи были разбиты на две группы корректно ( $p\text{-value} > 0,05$ ) (Таблица 6).

Таблица 6 – Динамика изменений АД и ЧСС у ЭЖ до и после двух видов оперативного вмешательства, МЕ (95 % ДИ)

| Переменная                                       | Операция ТА, n = 5     | Операция ЧА, n = 5     | p-value  |
|--------------------------------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Возраст, недель                                  | 18,6 (17,18–20,02)     | 18,4 (18,18–19,2)      | 0,9      |
| Вес, кг                                          | 22,22 (20,6–23,83)     | 22,8 (20,96–24,64)     | 0,529    |
| САД, мм рт. ст. До вмешательства                 | 117,4 (114–120,8)      | 118,2 (115,8–120,59)   | 0,604    |
| ДАД, мм рт. ст. До вмешательства                 | 60,2 (58,36–62,04)     | 60,20 (58,36–62,04)    | 0,867    |
| ЧСС уд/мин. До вмешательства                     | 112,40 (108,42–116,38) | 114,00 (111,37–116,63) | 0,380    |
| САД, мм рт.ст. Через 5 мин. после вмешательства  | 100,60 (96,81–104,39)  | 114,20 (111,81–116,59) | 0,000030 |
| ДАД, мм рт. ст. Через 5 мин. после вмешательства | 53,00 (47,59–58,41)    | 57,40 (53,72–61,08)    | 0,099    |
| ЧСС уд/мин. Через 5 мин. после вмешательства     | 103,80 (92,27–115,33)  | 102,40 (95,45–109,35)  | 0,780    |
| САД, мм рт. ст. Через сутки после вмешательства  | 101,40 (96,54–106,26)  | 117,20 (113,64–120,76) | 0,000085 |
| ДАД, мм рт. ст. Через сутки после вмешательства  | 52,40 (47,70–57,10)    | 59,20 (56,51–61,89)    | 0,0082   |
| ЧСС уд/мин. Через сутки после вмешательства      | 122,20 (119,24–125,16) | 110,80 (107,59–114,01) | 0,000089 |

Для сравнения полученных результатов также был проведен многофакторный дисперсионный анализ ANOVA с расчетом простых эффектов. В исследовании оценивалось влияние двух способов лечения свиней (ТА и ЧА) на три зависимые переменные: САД, ДАД и ЧСС. Измерения проводились до операции, сразу после операции и спустя 1 сутки (Таблица 7).

Таблица 7 – Межгрупповые факторы

| Фактор   | Уровень фактора | Значение уровня            | N (количество измерений) |
|----------|-----------------|----------------------------|--------------------------|
| Операция | 1               | ТА                         | 15                       |
|          | 2               | ЧА                         | 15                       |
| Время    | 1               | до операции                | 10                       |
|          | 2               | после операции             | 10                       |
|          | 3               | через сутки после операции | 10                       |

Целью исследования было определить, существует ли взаимодействие между способом лечения и временем измерения, а также как каждый из факторов влияет на зависимые переменные. Для каждого зависимого параметра были сформулированы следующие гипотезы:

Основные эффекты:

- $H_0$ : способ лечения не влияет на зависимую переменную;
- $H_0$ : время не влияет на зависимую переменную.

Взаимодействие:

- $H_0$ : нет взаимодействия между способом лечения и временем, выраженным в результате лечения (показатели САД, ДАД, ЧСС).

Проведен двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для каждой из зависимых переменных (САД, ДАД, ЧСС). Были рассчитаны основные эффекты каждого фактора и их взаимодействие. Также проведен анализ простых эффектов для детального рассмотрения взаимодействия эффектов (Таблица 8).

Таблица 8 – Описание статистики зависимых и независимых переменных по уровням

| Зависимая переменная | Операция | Время                      | $\mu$    | $\sigma$ (SD) | N<br>(количество измерений) |
|----------------------|----------|----------------------------|----------|---------------|-----------------------------|
| САД                  | ТА       | до операции                | 117,4000 | 2,70185       | 5                           |
|                      |          | после операции             | 100,6000 | 3,04959       | 5                           |
|                      |          | через сутки после операции | 101,4000 | 3,91152       | 5                           |
|                      |          | всего                      | 106,4667 | 8,55960       | 15                          |
|                      | ЧА       | до операции                | 118,2000 | 1,92354       | 5                           |
|                      |          | после операции             | 114,2000 | 1,92354       | 5                           |
|                      |          | через сутки после операции | 117,2000 | 2,86356       | 5                           |
|                      |          | всего                      | 116,5333 | 2,74816       | 15                          |
|                      | Всего    | до операции                | 117,8000 | 2,25093       | 10                          |
|                      |          | после операции             | 107,4000 | 7,56013       | 10                          |
|                      |          | через сутки после операции | 109,3000 | 8,93246       | 10                          |
|                      |          | всего                      | 111,5000 | 8,07615       | 30                          |
| ДАД                  | ТА       | до операции                | 60,2000  | 1,48324       | 5                           |
|                      |          | после операции             | 53,0000  | 4,35890       | 5                           |
|                      |          | через сутки после операции | 52,4000  | 3,78153       | 5                           |
|                      |          | всего                      | 55,2000  | 4,85798       | 15                          |
|                      | ЧА       | до операции                | 60,0000  | 2,12132       | 5                           |
|                      |          | после операции             | 57,4000  | 2,96648       | 5                           |
|                      |          | через сутки после операции | 59,2000  | 2,16795       | 5                           |
|                      |          | всего                      | 58,8667  | 2,53170       | 15                          |
|                      | Всего    | до операции                | 60,1000  | 1,72884       | 10                          |
|                      |          | после операции             | 55,2000  | 4,21110       | 10                          |
|                      |          | через сутки после операции | 55,8000  | 4,61399       | 10                          |
|                      |          | всего                      | 57,0333  | 4,23844       | 30                          |

## Продолжение Таблицы 8

| Зависимая переменная | Операция | Время                      | $\mu$    | $\sigma$ (SD) | N<br>(количество измерений) |
|----------------------|----------|----------------------------|----------|---------------|-----------------------------|
| ЧСС                  | ТА       | до операции                | 112,4000 | 3,20936       | 5                           |
|                      |          | после операции             | 103,8000 | 9,28440       | 5                           |
|                      |          | через сутки после операции | 122,2000 | 2,38747       | 5                           |
|                      |          | всего                      | 112,8000 | 9,47327       | 15                          |
|                      | ЧА       | до операции                | 114,0000 | 2,12132       | 5                           |
|                      |          | после операции             | 102,4000 | 5,59464       | 5                           |
|                      |          | через сутки после операции | 110,8000 | 2,58844       | 5                           |
|                      |          | всего                      | 109,0667 | 6,14662       | 15                          |
|                      | Всего    | до операции                | 113,2000 | 2,69979       | 10                          |
|                      |          | после операции             | 103,1000 | 7,26407       | 10                          |
|                      |          | через сутки после операции | 116,5000 | 6,45067       | 10                          |
|                      |          | всего                      | 110,9333 | 8,07266       | 30                          |

Как видно из таблицы 9, основной эффект способа лечения показывает, что выбранный метод (ЧА или ТА) значительно влияет на все три зависимые переменные (САД, ДАД, ЧСС). Особенно выражено влияние на САД ( $\eta_p^2 = 0,800$ ). Также основной эффект времени значительно влияет на все три зависимые переменные, но наибольшее влияние наблюдается на САД ( $\eta_p^2 = 0,764$ ) и ЧСС ( $\eta_p^2 = 0,627$ ). Значительное взаимодействие между способом лечения и временем измерения отмечается для всех трех зависимых переменных, но наибольшее взаимодействие наблюдается для САД ( $\eta_p^2 = 0,633$ ).

Таблица 9 – Критерии межгрупповых эффектов дисперсионного анализа

| Фактор              | Зависимая переменная | SS         | df | MS      | F      | p-value   | $\eta_p^2$ |
|---------------------|----------------------|------------|----|---------|--------|-----------|------------|
| Операция            | САД                  | 760,033    | 1  | 760,033 | 96,004 | p < 0,001 | 0,800      |
|                     | ДАД                  | 100,833    | 1  | 100,833 | 11,308 | 0,003     | 0,320      |
|                     | ЧСС                  | 104,533    | 1  | 104,533 | 4,334  | 0,048     | 0,153      |
| Время               | САД                  | 613,400    | 2  | 306,700 | 38,741 | p < 0,001 | 0,764      |
|                     | ДАД                  | 142,867    | 2  | 71,433  | 8,011  | 0,002     | 0,400      |
|                     | ЧСС                  | 974,867    | 2  | 487,433 | 20,211 | p < 0,001 | 0,627      |
| Операция<br>* Время | САД                  | 328,067    | 2  | 164,033 | 20,720 | p < 0,001 | 0,633      |
|                     | ДАД                  | 63,267     | 2  | 31,633  | 3,548  | 0,045     | 0,228      |
|                     | ЧСС                  | 231,667    | 2  | 115,833 | 4,803  | 0,018     | 0,286      |
| Ошибка              | САД                  | 190,000    | 24 | 7,917   | —      | —         | —          |
|                     | ДАД                  | 214,000    | 24 | 8,917   | —      | —         | —          |
|                     | ЧСС                  | 578,800    | 24 | 24,117  | —      | —         | —          |
| Всего               | САД                  | 374859,000 | 30 | —       | —      | —         | —          |
|                     | ДАД                  | 98105,000  | 30 | —       | —      | —         | —          |
|                     | ЧСС                  | 371076,000 | 30 | —       | —      | —         | —          |

Результаты двухфакторного дисперсионного анализа показывают, что способ лечения и временной интервал имеют значительное влияние на зависимые переменные (САД, ДАД и ЧСС). Значимые взаимодействия между способом лечения и временем указывают на сложные взаимосвязи, требующие выполнения парного теста, при выполнении которого мы поочередно зафиксируем каждый фактор и оценим его влияние на уровни другого (Таблица 10).

Таблица 10 – Фиксация фактора «операция»

| Зависимая переменная | Операция | (I) Время                  | (J) Время                  | Средняя разность (I-J) | SE    | p-value   | 95 % CI для разности |         |
|----------------------|----------|----------------------------|----------------------------|------------------------|-------|-----------|----------------------|---------|
|                      |          |                            |                            |                        |       |           | min                  | max     |
| САД                  | ТА       | до операции                | после операции             | 16,800                 | 1,780 | p < 0,001 | 12,220               | 21,380  |
|                      |          |                            | через сутки после операции | 16,000                 | 1,780 | p < 0,001 | 11,420               | 20,580  |
|                      |          | после операции             | до операции                | -16,800                | 1,780 | p < 0,001 | -21,380              | -12,220 |
|                      |          |                            | через сутки после операции | -0,800                 | 1,780 | 1,000     | -5,380               | 3,780   |
|                      |          | через сутки после операции | до операции                | -16,000                | 1,780 | p < 0,001 | -20,580              | -11,420 |
|                      |          |                            | после операции             | 0,800                  | 1,780 | 1,000     | -3,780               | 5,380   |
|                      | ЧА       | до операции                | после операции             | 4,000                  | 1,780 | 0,102     | -0,580               | 8,580   |
|                      |          |                            | через сутки после операции | 1,000                  | 1,780 | 1,000     | -3,580               | 5,580   |
|                      |          | после операции             | до операции                | -4,000                 | 1,780 | 0,102     | -8,580               | 0,580   |
|                      |          |                            | через сутки после операции | -3,000                 | 1,780 | 0,314     | -7,580               | 1,580   |
|                      |          | через сутки после операции | до операции                | -1,000                 | 1,780 | 1,000     | -5,580               | 3,580   |
|                      |          |                            | после операции             | 3,000                  | 1,780 | 0,314     | -1,580               | 7,580   |

Продолжение Таблицы 10

| Зависимая переменная | Операция | (I) Время                  | (J) Время                  | Средняя разность (I-J) | SE    | p-value | 95 % CI для разности |        |
|----------------------|----------|----------------------------|----------------------------|------------------------|-------|---------|----------------------|--------|
| ДАД                  | ТА       | до операции                | после операции             | 7,200                  | 1,889 | 0,003   | 2,340                | 12,060 |
|                      |          |                            | через сутки после операции | 7,800                  | 1,889 | 0,001   | 2,940                | 12,660 |
|                      |          | после операции             | до операции                | -7,200                 | 1,889 | 0,003   | -12,060              | -2,340 |
|                      |          |                            | через сутки после операции | 0,600                  | 1,889 | 1,000   | -4,260               | 5,460  |
|                      |          | через сутки после операции | до операции                | -7,800                 | 1,889 | 0,001   | -12,660              | -2,940 |
|                      |          |                            | после операции             | -0,600                 | 1,889 | 1,000   | -5,460               | 4,260  |
|                      | ЧА       | до операции                | после операции             | 2,600                  | 1,889 | 0,544   | -2,260               | 7,460  |
|                      |          |                            | через сутки после операции | 0,800                  | 1,889 | 1,000   | -4,060               | 5,660  |
|                      |          | после операции             | до операции                | -2,600                 | 1,889 | 0,544   | -7,460               | 2,260  |
|                      |          |                            | через сутки после операции | -1,800                 | 1,889 | 1,000   | -6,660               | 3,060  |
|                      |          | через сутки после операции | до операции                | -0,800                 | 1,889 | 1,000   | -5,660               | 4,060  |
|                      |          |                            | после операции             | 1,800                  | 1,889 | 1,000   | -3,060               | 6,660  |



Окончание Таблицы 10

| Зависимая переменная | Операция | (I) Время                  | (J) Время                  | Средняя разность (I-J) | SE    | p-value   | 95 % CI для разности |         |
|----------------------|----------|----------------------------|----------------------------|------------------------|-------|-----------|----------------------|---------|
| ЧСС                  | ТА       | до операции                | после операции             | 8,600                  | 3,106 | 0,032     | 0,607                | 16,593  |
|                      |          |                            | через сутки после операции | -9,800                 | 3,106 | 0,013     | -17,793              | -1,807  |
|                      |          | после операции             | до операции                | -8,600                 | 3,106 | 0,032     | -16,593              | -0,607  |
|                      |          |                            | через сутки после операции | -18,400                | 3,106 | p < 0,001 | -26,393              | -10,407 |
|                      |          | через сутки после операции | до операции                | 9,800                  | 3,106 | 0,013     | 1,807                | 17,793  |
|                      |          |                            | после операции             | 18,400                 | 3,106 | p < 0,001 | 10,407               | 26,393  |
|                      | ЧА       | до операции                | после операции             | 11,600                 | 3,106 | 0,003     | 3,607                | 19,593  |
|                      |          |                            | через сутки после операции | 3,200                  | 3,106 | 0,939     | -4,793               | 11,193  |
|                      |          | после операции             | до операции                | -11,600                | 3,106 | 0,003     | -19,593              | -3,607  |
|                      |          |                            | через сутки после операции | -8,400                 | 3,106 | 0,037     | -16,393              | -0,407  |
|                      |          | через сутки после операции | до операции                | -3,200                 | 3,106 | 0,939     | -11,193              | 4,793   |
|                      |          |                            | после операции             | 8,400                  | 3,106 | 0,037     | 0,407                | 16,393  |

Проведение парного теста САД до операции и после операции в группе ТА показало его значительное понижение после операции со средней разностью 16,800,  $p < 0,001$  (доверительный интервал (ДИ) 12,220–21,380 (95 % CI). Сравнение показателей до операции и через сутки после операции, также продемонстрировало значимое снижение САД через сутки после операции, средняя разность 16,000,  $p < 0,001$ , ДИ 11,420–20,580 (95 % CI). Вместе с тем, сравнение САД сразу после операции и через сутки после операции изменений не выявило. Средняя разность – 0,800,  $p = 1,000$ , ДИ –5,380–3,780 (95 % CI). Проведение идентичного теста в группе ЧА не выявило значимых изменений САД: до операции/после операции: средняя разность: 4,000,  $p = 0,102$ , ДИ –0,580–8,580 (95 % CI); до операции/через сутки после операции: средняя разность: 1,000,  $p = 1,000$ , ДИ –3,580–5,580 (95 % CI); после операции/через сутки после операции: средняя разность: –3,000,  $p = 0,314$ , ДИ –7,580–1,580 (95 % CI) (Рисунок 39).

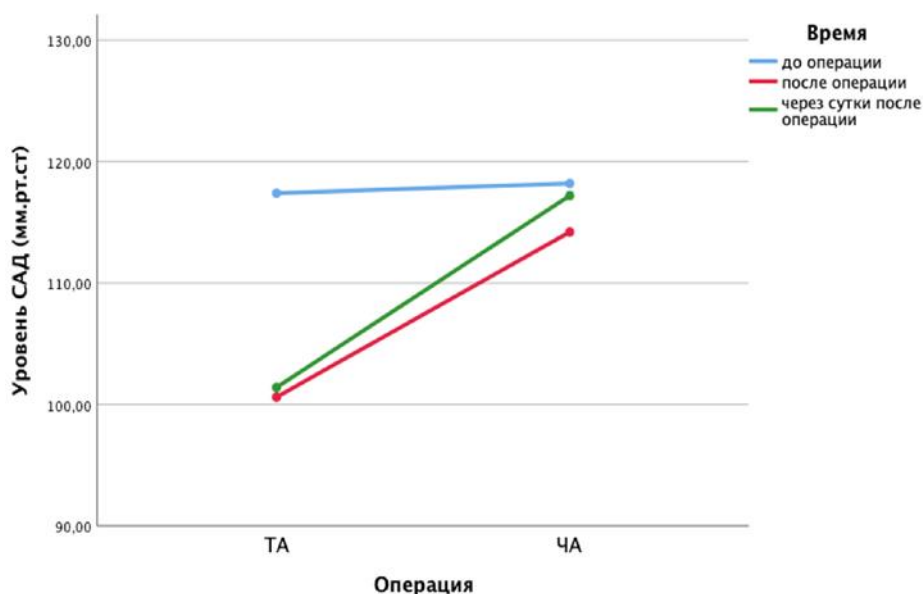


Рисунок 39 – Диаграмма динамики САД в экспериментальных группах при проведении парного сравнения с фиксацией фактора «операция»

Парный тест для ДАД в группе ТА, продемонстрировал явное его снижение сразу после операции при сравнении с показателями до операции, средняя разность составила 7,200,  $p = 0,003$  (ДИ  $-2,340-12,060$  (95 % CI). Значительное повышение ДАД наблюдалось через сутки после операции, по сравнению с показателями до операции: средняя разность 7,800,  $p = 0,001$  (ДИ  $-2,940-12,660$  (95 % CI). Между показателями ДАД сразу после операции и через сутки после операции видимых изменений выявлено не было. Средняя разность составила 0,600,  $p = 1,000$  (ДИ  $-4,260-5,460$  (95 % CI). В группе ЧА изменений ДАД выявлено не было: до операции/после операции: средняя разность: 2,600,  $p = 0,544$ , ДИ  $-2,260-7,460$  (95 % CI); до операции/через сутки после операции: средняя разность: 0,800,  $p = 1,000$ , ДИ  $-4,060-5,660$  (95 % CI); после операции/через сутки после операции: средняя разность:  $-1,800$ ,  $p = 1,000$ , ДИ  $-6,660-3,060$  (95 % CI) (Рисунок 40).

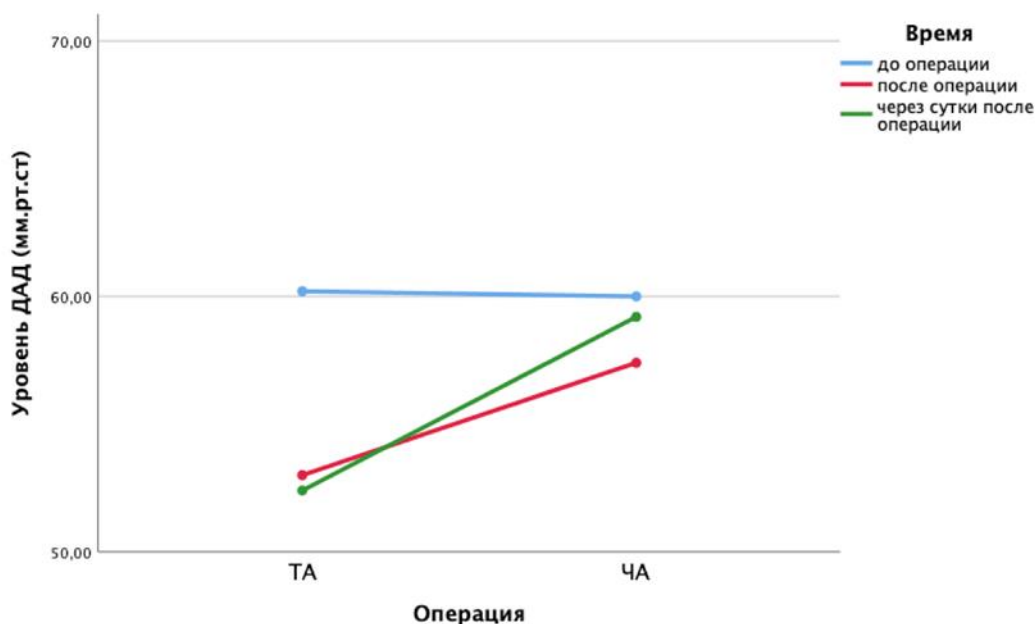


Рисунок 40 – Диаграмма динамики ДАД в экспериментальных группах при проведении парного сравнения с фиксацией фактора «операция»

Проведение парного теста для ЧСС до операции и после операции в группе ТА также показало его значительное понижение после операции со средней

разностью 8,600,  $p = 0,032$  (ДИ 0,607–16,593 (95 % CI). Сравнение показателей до операции и через сутки после операции, продемонстрировало значимое повышение ЧСС через сутки после операции, средняя разность –9,800,  $p = 0,013$ , ДИ –17,793...–1,807 (95 % CI). Также было выявлено повышение ЧСС через сутки после операции по сравнению с показателями сразу после операции: средняя разность –18,400,  $p < 0,001$ , ДИ –26,393–10,407 (95 % CI). Проведение теста в группе ЧА продемонстрировало снижение ЧСС сразу после операции и через сутки после операции: до операции/после операции – средняя разность 11,600,  $p = 0,003$ , ДИ 3,607–19,593 (95 % CI); до операции/через сутки после операции: средняя разность 3,200,  $p = 0,939$ , ДИ –16,393...–0,407 (95 % CI); после операции/через сутки после операции: средняя разность: –8,400,  $p = 0,037$ , ДИ –16,393... –0,407 (95 % CI) (Рисунок 41).

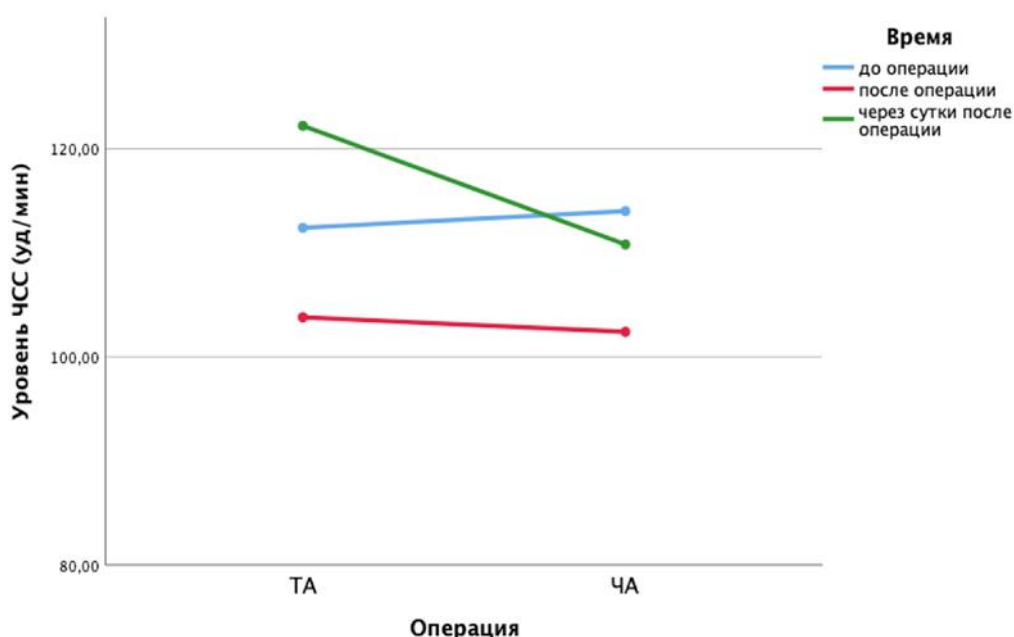


Рисунок 41 – Диаграмма динамики ЧСС в экспериментальных группах при проведении парного сравнения с фиксацией фактора «операция»

Тем самым анализ результатов парного сравнения главных эффектов методом наименьшей значимой разности с поправкой Бонферрони показал, что в

группе ТА наблюдается значительное понижение САД сразу после операции и через сутки после нее, в то время как в группе ЧА не было выявлено его значимых изменений в различные временные интервалы. Также отмечается явное понижение ДАД после операции и его повышение через сутки после операции в группе ТА, а в группе ЧА не наблюдается видимых изменений. При анализе результатов ЧСС выявлено его снижение после операции и дальнейшее повышение через сутки в группе ТА. Тем временем в группе ЧА также отмечается снижение ЧСС после операции, но с дальнейшим восстановлением через сутки после операции, без значимого отличия от дооперационных показателей. Эти результаты позволяют сделать вывод о том, что метод лечения ТА оказывает более значительное влияние на физиологические показатели свиней, чем метод лечения ЧА.

Таблица 11 – Парные сравнения с фиксацией фактора «время»

| Зависимая переменная | Время                         | (I)<br>Вмешательство | (J)<br>Вмешательство | Средняя<br>разность (I-J) | Стандартная<br>ошибка | Значение<br>b | 95 % доверительный<br>интервал для разности<br>b |                    |
|----------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------|---------------|--------------------------------------------------|--------------------|
|                      |                               |                      |                      |                           |                       |               | нижняя<br>граница                                | верхняя<br>граница |
| САД                  | до операции                   | ТА                   | ТА                   | -0,800                    | 1,780                 | 0,657         | -4,473                                           | 2,873              |
|                      |                               | ЧА                   | ЧА                   | 0,800                     | 1,780                 | 0,657         | -2,873                                           | 4,473              |
|                      | после операции                | ТА                   | ТА                   | -13,600*                  | 1,780                 | 0,000         | -17,273                                          | -9,927             |
|                      |                               | ЧА                   | ЧА                   | 13,600*                   | 1,780                 | 0,000         | 9,927                                            | 17,273             |
|                      | через сутки<br>после операции | ТА                   | ТА                   | -15,800*                  | 1,780                 | 0,000         | -19,473                                          | -12,127            |
|                      |                               | ЧА                   | ЧА                   | 15,800*                   | 1,780                 | 0,000         | 12,127                                           | 19,473             |
| ДАД                  | до операции                   | ТА                   | ТА                   | 0,200                     | 1,889                 | 0,917         | -3,698                                           | 4,098              |
|                      |                               | ЧА                   | ЧА                   | -0,200                    | 1,889                 | 0,917         | -4,098                                           | 3,698              |
|                      | после операции                | ТА                   | ТА                   | -4,400*                   | 1,889                 | 0,029         | -8,298                                           | -0,502             |
|                      |                               | ЧА                   | ЧА                   | 4,400*                    | 1,889                 | 0,029         | 0,502                                            | 8,298              |
|                      | через сутки<br>после операции | ТА                   | ТА                   | -6,800*                   | 1,889                 | 0,001         | -10,698                                          | -2,902             |
|                      |                               | ЧА                   | ЧА                   | 6,800*                    | 1,889                 | 0,001         | 2,902                                            | 10,698             |



Далее был проведен сравнительный анализ между методами лечения в различные временные интервалы для каждого из показателей (САД, ДАД и ЧСС). Результаты парных сравнений с поправкой Бонферрони показывают, что до операции показатели САД, ДАД и ЧСС не имеют существенных различий между группами ТА и ЧА, однако сразу после операции и через сутки после операции отмечается значительное снижение САД и ДАД в группе ТА по сравнению с группой ЧА. Относительно ЧСС было выявлено повышение показателей в группе ТА через сутки после операции (Рисунки 42, 43 и 44). Эти результаты указывают на более выраженное влияние способа лечения ТА на изменения физиологических показателей свиней по сравнению с лечением ЧА (Таблица 11).



Рисунок 42 – Диаграмма динамики САД в экспериментальных группах при проведении парного сравнения с фиксацией фактора «время»

САД до операции: ТА/ЧА: Средняя разность:  $-0,800$ ,  $p = 0,657$ ;  
Доверительный интервал (95 % CI)  $[-4,473, 2,873]$ ;

После операции: ТА/ЧА: Средняя разность:  $-13,600$ ,  $p < 0,001$ ;  
Доверительный интервал (95 % CI):  $[-17,273, -9,927]$ ;



Через сутки после операции: ТА/ЧА: Средняя разность:  $-15,800$ ,  $p < 0,001$ ;  
 Доверительный интервал (95 % CI):  $[-19,473, -12,127]$ .

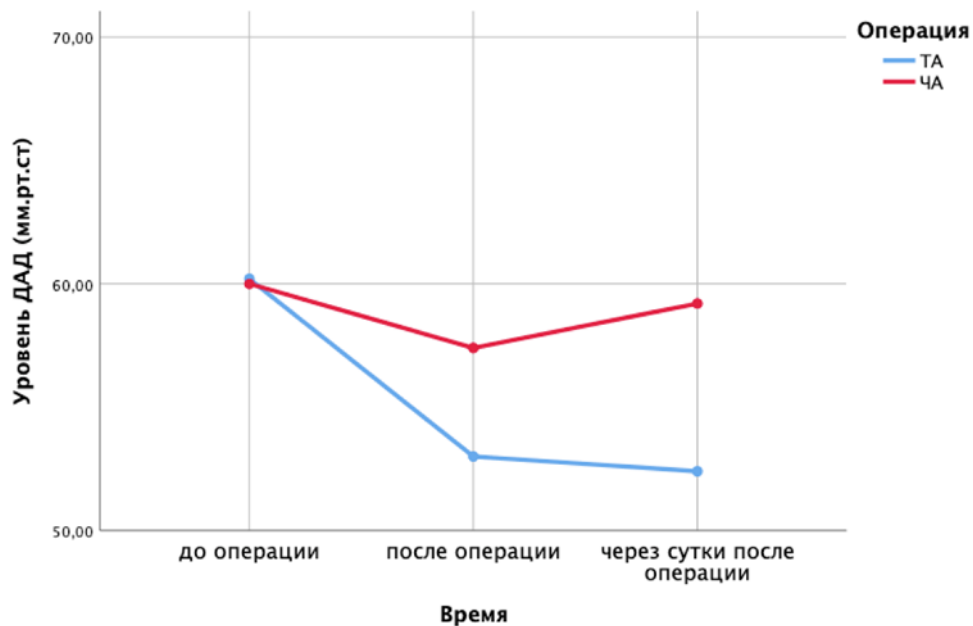


Рисунок 43 – Диаграмма динамики ДАД в экспериментальных группах при проведении парного сравнения с фиксацией фактора «время»

ДАД до операции: ТА/ЧА: Средняя разность:  $-0,200$ ,  $p = 0,917$ ;  
 Доверительный интервал (95 % CI):  $[-3,698, 4,098]$ ;

После операции: ТА/ЧА: Средняя разность:  $-4,400$ ,  $p = 0,029$ ;  
 Доверительный интервал (95 % CI):  $[-8,298, -0,502]$ ;

Через сутки после операции: ТА/ЧА: Средняя разность:  $-6,800$ ,  $p = 0,001$ ;  
 Доверительный интервал (95 % CI):  $[-10,698, -2,902]$ .

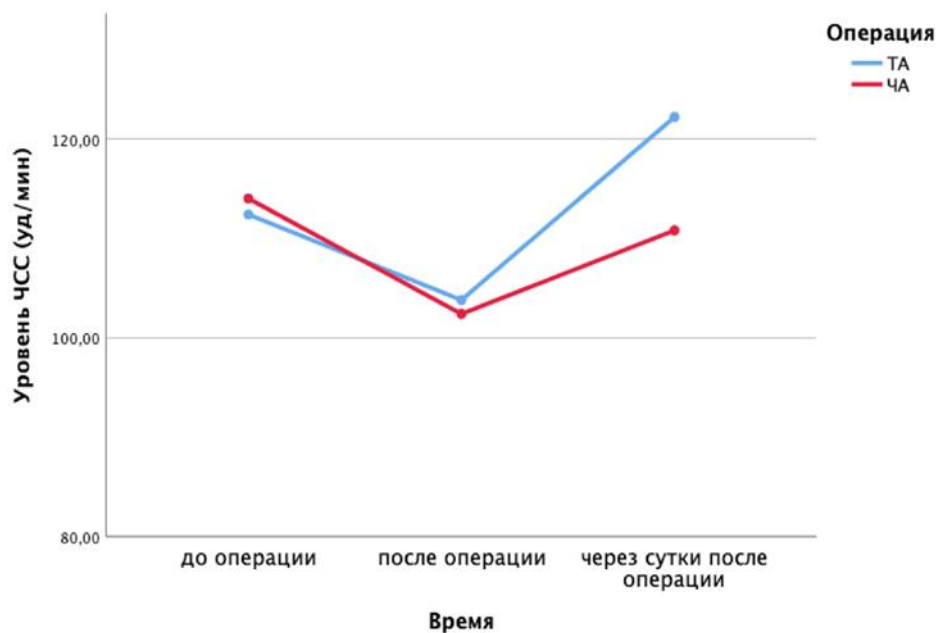


Рисунок 44 – Диаграмма динамики ЧСС в экспериментальных группах при проведении парного сравнения с фиксацией фактора «время»

ЧСС до операции: ТА/ЧА: Средняя разность:  $-1,600$ ,  $p = 0,611$ ;  
Доверительный интервал (95 % CI):  $[-8,010, 4,810]$ ;

После операции: ТА/ЧА: Средняя разность:  $-1,400$ ,  $p = 0,656$ ;  
Доверительный интервал (95 % CI):  $[-7,810, 5,010]$ ;

Через сутки после операции: ТА/ЧА: Средняя разность:  $11,400$ ,  $p < 0,001$ ;  
Доверительный интервал (95 % CI):  $[4,990, 17,810]$ .

Также был проведен анализ одномерных критериев простых эффектов, который подтверждает, что способ лечения (ТА и ЧА) оказывает значительное влияние на изменения САД, ДАД и ЧСС после операции и через сутки после операции. Группа ТА показывает значительные различия по всем трем параметрам после вмешательства, что свидетельствует о более выраженном воздействии данного способа лечения на САД, ДАД и ЧСС (Таблица 12; Рисунки 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52 и 53).

Таблица 12 – Анализ простых эффектов

| Зависимая переменная                                                                                                                                                                                                               | Время                      | Степень свободы (df) | Средний квадрат | F      | Значение |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|-----------------|--------|----------|
| САД                                                                                                                                                                                                                                | до операции                | 1                    | 1,600           | 0,202  | 0,657    |
|                                                                                                                                                                                                                                    |                            | 24                   | 7,917           | —      | —        |
|                                                                                                                                                                                                                                    | после операции             | 1                    | 462,400         | 58,408 | 0,000    |
|                                                                                                                                                                                                                                    |                            | 24                   | 7,917           | —      | —        |
|                                                                                                                                                                                                                                    | через сутки после операции | 1                    | 624,100         | 78,834 | 0,000    |
|                                                                                                                                                                                                                                    |                            | 24                   | 7,917           | —      | —        |
| ДАД                                                                                                                                                                                                                                | до операции                | 1                    | 0,100           | 0,011  | 0,917    |
|                                                                                                                                                                                                                                    |                            | 24                   | 8,917           | —      | —        |
|                                                                                                                                                                                                                                    | после операции             | 1                    | 48,400          | 5,428  | 0,029    |
|                                                                                                                                                                                                                                    |                            | 24                   | 8,917           | —      | —        |
|                                                                                                                                                                                                                                    | через сутки после операции | 1                    | 115,600         | 12,964 | 0,001    |
|                                                                                                                                                                                                                                    |                            | 24                   | 8,917           | —      | —        |
| ЧСС                                                                                                                                                                                                                                | до операции                | 1                    | 6,400           | 0,265  | 0,611    |
|                                                                                                                                                                                                                                    |                            | 24                   | 24,117          | —      | —        |
|                                                                                                                                                                                                                                    | после операции             | 1                    | 4,900           | 0,203  | 0,656    |
|                                                                                                                                                                                                                                    |                            | 24                   | 24,117          | —      | —        |
|                                                                                                                                                                                                                                    | через сутки после операции | 1                    | 324,900         | 13,472 | 0,001    |
|                                                                                                                                                                                                                                    |                            | 24                   | 24,117          | —      | —        |
| Примечание: Каждый F проверяет критерии простых эффектов вмешательства в каждом сочетании уровней других показанных эффектов. Эти критерии основаны на линейно независимых парных сравнениях среди оценочных маргинальных средних. |                            |                      |                 |        |          |

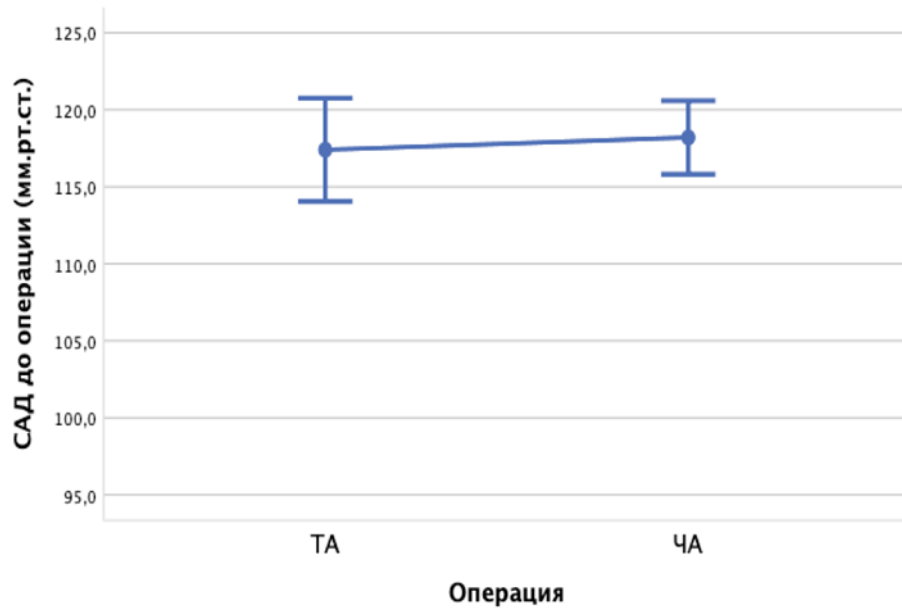


Рисунок 45 – Диаграмма показателей САД до операции:  $F(1, 24) = 0,202$ ,  $p = 0,657$ , частичная  $\eta^2 = 0,008$ ; нет значительного различия САД до операции между группами

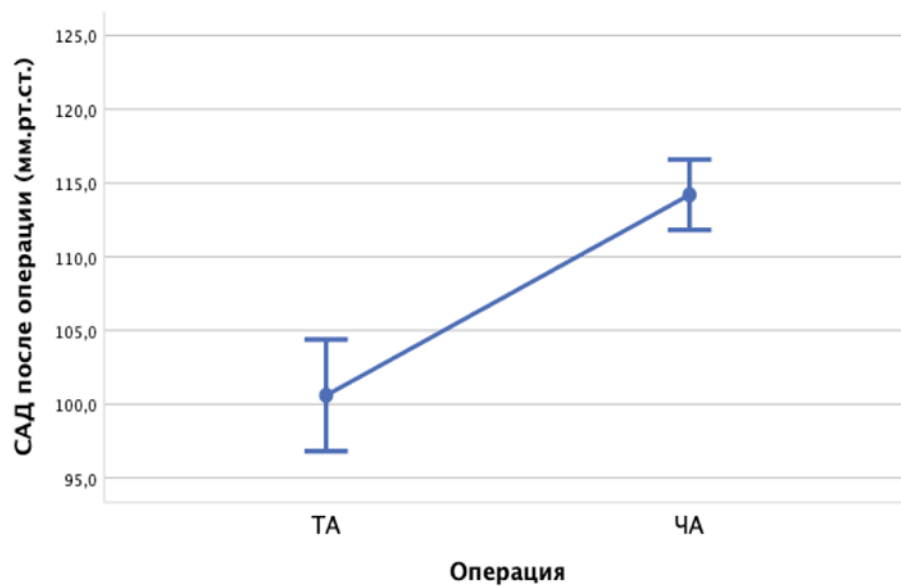


Рисунок 46 – Диаграмма показателей САД после операции:  $F(1, 24) = 58,408$ ,  $p = 0,000$ , частичная  $\eta^2 = 0,709$ ; значительное различие САД после операции между группами. Высокая величина эффекта (70,9 %)

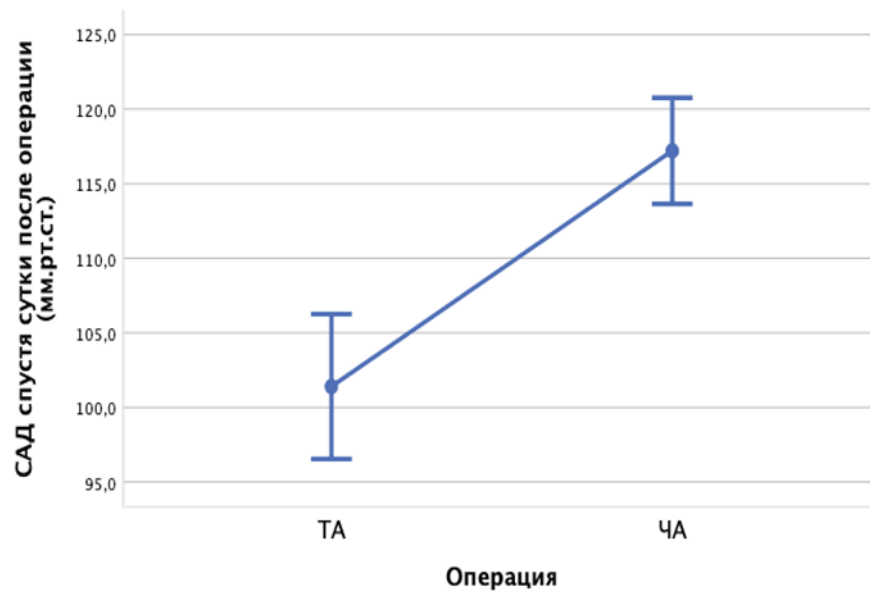


Рисунок 47 – Диаграмма показателей САД через сутки после операции:  $F(1, 24) = 78,834$ ,  $p = 0,000$ , частичная  $\eta^2 = 0,767$ ; Значительное различие САД через сутки после операции между группами. Очень высокая величина эффекта (76,7 %)

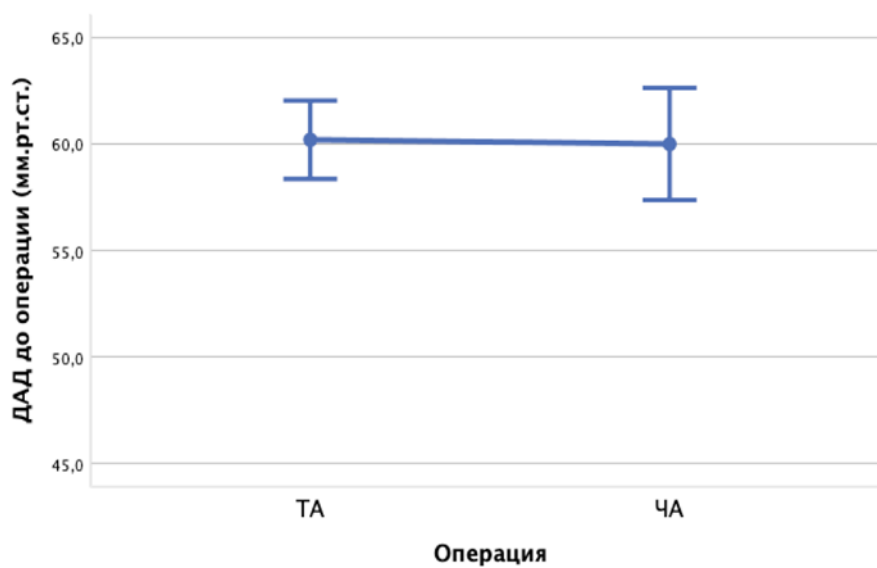


Рисунок 48 – Диаграмма показателей ДАД до операции:  $F(1, 24) = 0,011$ ,  $p = 0,917$ , частичная  $\eta^2 = 0,000$ ; нет значительного различия ДАД до операции между группами

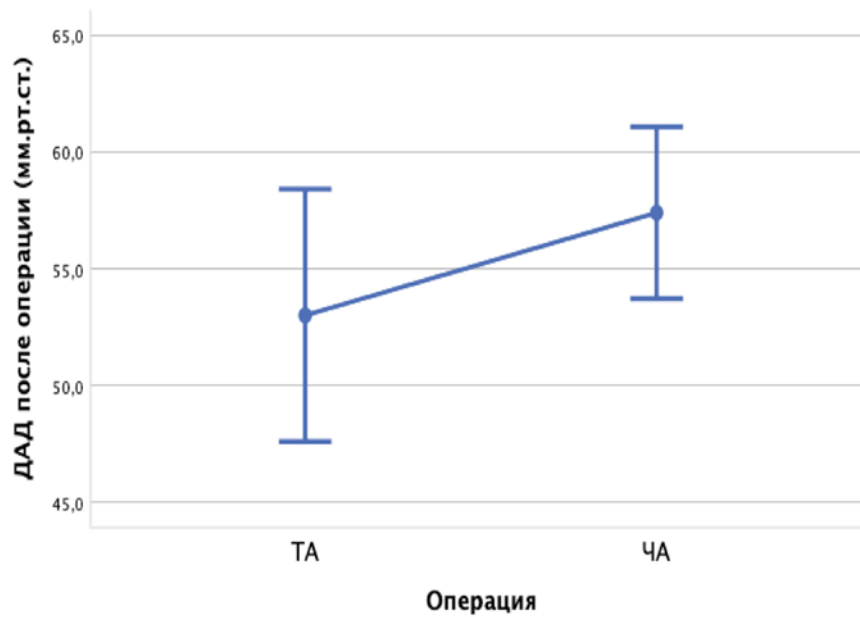


Рисунок 49 – Диаграмма показателей ДАН после операции:  $F(1, 24) = 5,428$ ,  $p = 0,029$ , частичная  $\eta^2 = 0,184$ ; Значительное различие ДАН после операции между группами. Умеренная величина эффекта (18,4 %)

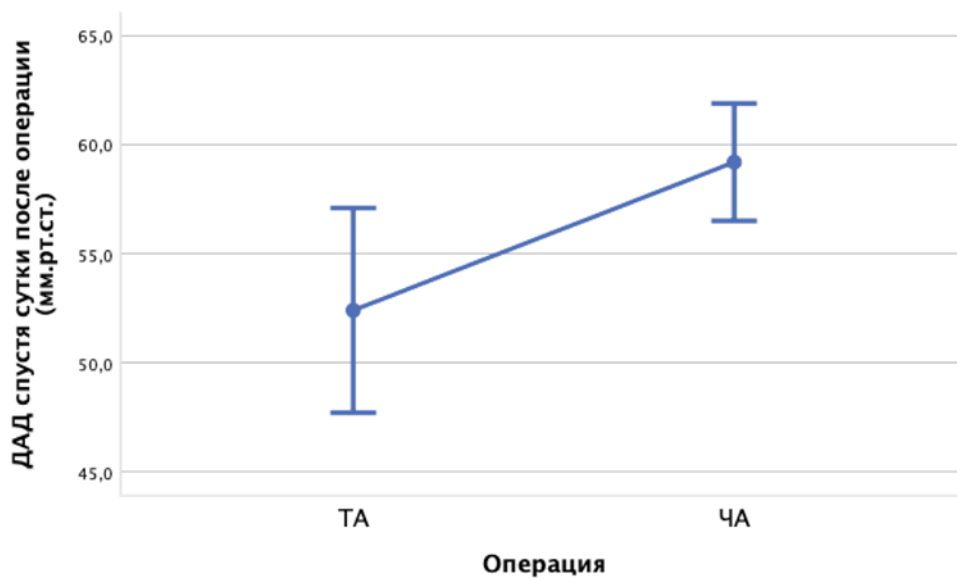


Рисунок 50 – Диаграмма показателей ДАН через сутки после операции:  $F(1, 24) = 12,964$ ,  $p = 0,001$ , частичная  $\eta^2 = 0,351$ ; значительное различие ДАН через сутки после операции между группами. Умеренная величина эффекта (35,1 %)

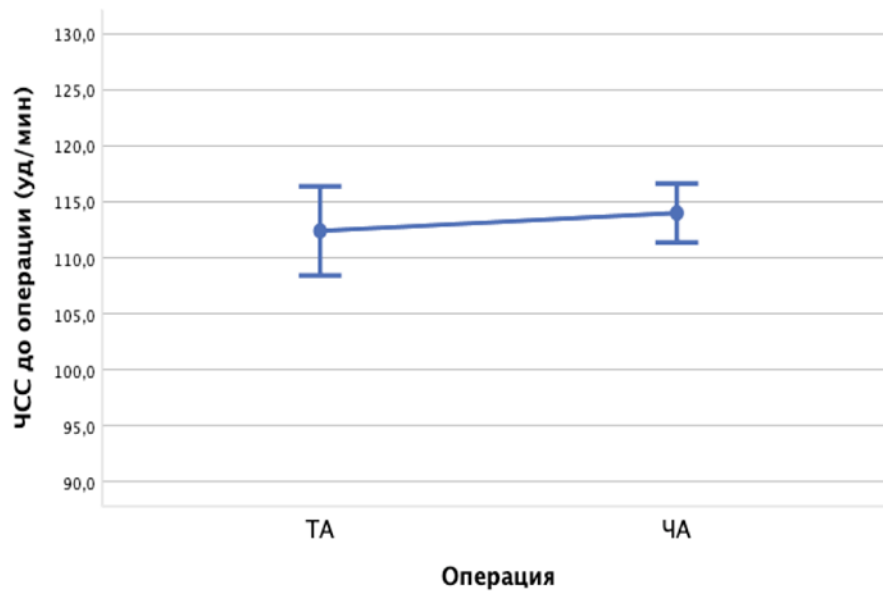


Рисунок 51 – Диаграмма показателей ЧСС до операции:  $F(1, 24) = 0,265$ ,  $p = 0,611$ , частичная  $\eta^2 = 0,011$ ; Нет значительного различия ЧСС до операции между группами

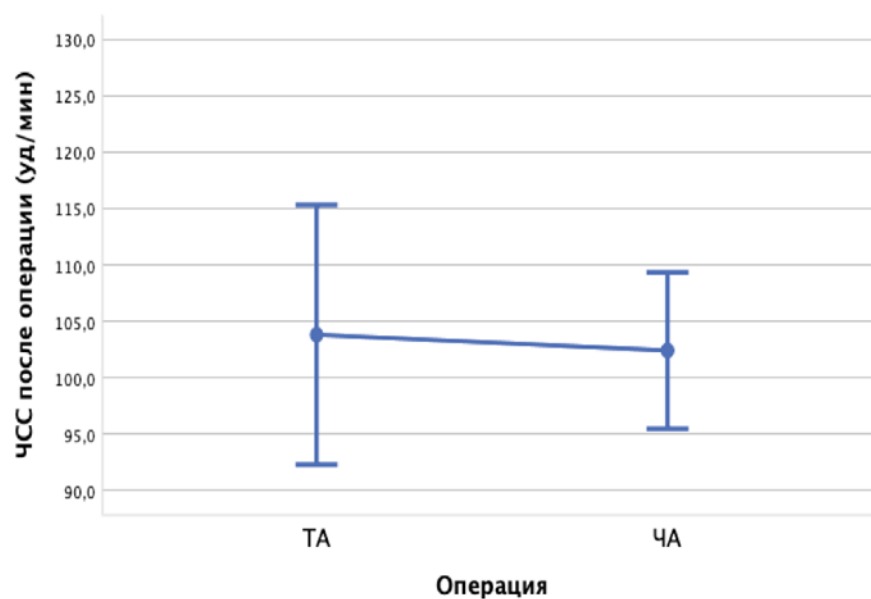


Рисунок 52 – Диаграмма показателей ЧСС после операции:  $F(1, 24) = 0,203$ ,  $p = 0,656$ , частичная  $\eta^2 = 0,008$ ; Нет значительного различия ЧСС после операции между группами

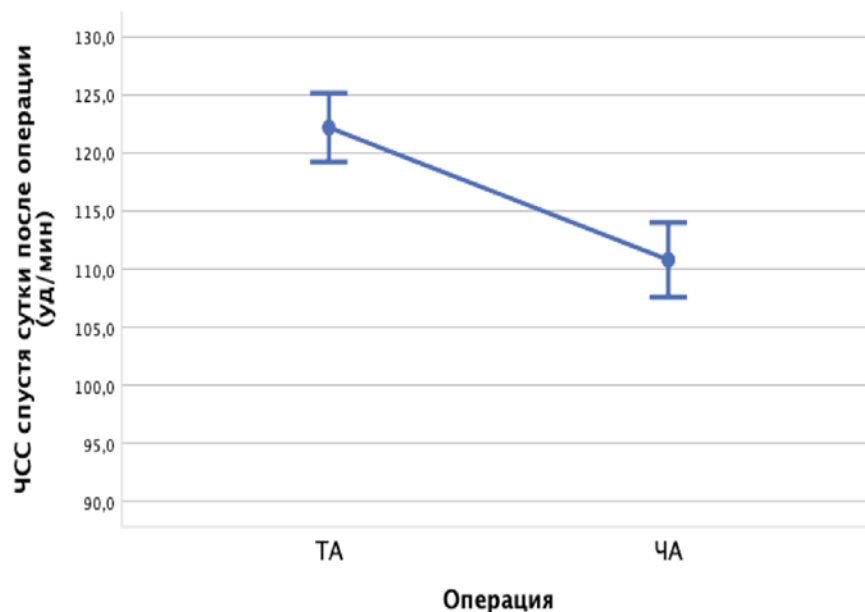


Рисунок 53 – Диаграмма показателей ЧСС через сутки после операции:  $F(1, 24) = 13,472$ ,  $p = 0,001$ , частичная  $\eta^2 = 0,360$ ; Значительное различие ЧСС через сутки после операции между группами. Умеренная величина эффекта (36,0 %)

### 3.4 Сравнительный анализ результатов эмболизации этоксисклеролом и частичной адреналэктомии

Так как одной из задач исследовательской работы была сравнительная оценка влияния эмболизации и адреналэктомии на работу сердечно-сосудистой системы был проведен дальнейший межгрупповой анализ показателей АД и ЧСС. В группы сравнения были включены показатели АД и ЧСС, полученные после ЧА и эмболизации этоксисклеролом (ЖС). Показатели, полученные в ходе эмболизации микросферами и ТА, были исключены из дальнейшего анализа в связи с тем, что микросферы не оказывают никакого влияния на паренхиму надпочечников, а ТА не рассматривается как малоинвазивная органосохраняющая методика лечения.

С точки зрения возраста и веса ЭЖ не имели значимые межгрупповые различия. Несмотря на то, что показатели САД до операции и сразу после имели статистически значимые отличия, через сутки после вмешательства наблюдалось



их выравнивание. В случае с ДАД, наоборот если до и сразу после операции показатели были идентичны, то через сутки было выявлено их значимое отличие. Показатели ЧСС в свою очередь имели статистически значимое расхождение сразу после операции, которые через сутки после вмешательства возвращались в одинаковые пределы (Таблица 13).

Таблица 13 – Динамика изменений АД и ЧСС у ЭЖ до и после двух видов оперативного вмешательства, МЕ (95 % ДИ)

| Переменная                                       | Операция ЖС, n = 10 | Операция ЧА, n = 5     | p-value |
|--------------------------------------------------|---------------------|------------------------|---------|
| Возраст, недель                                  | 17,8 (16,18–17,75)  | 18,4 (18,18–19,2)      | 0,08    |
| Вес, кг                                          | 20,26 (19,125–21,5) | 22,8 (20,96–24,64)     | 0,008   |
| САД, мм рт. ст. До вмешательства                 | 113,5 (112–118,5)   | 118,2 (115,8–120,59)   | 0,005   |
| ДАД, мм рт. ст. До вмешательства                 | 66 (62,5–69)        | 60,20 (58,36–62,04)    | 0,513   |
| ЧСС уд./мин. До вмешательства                    | 100 (92,25–104,75)  | 114,00 (111,37–116,63) | 0,075   |
| САД, мм рт. ст. Через 5 мин. после вмешательства | 115 (110–119,75)    | 114,20 (111,81–116,59) | 0,005   |
| ДАД, мм рт. ст. Через 5 мин. после вмешательства | 68 (64,25–68,75)    | 57,40 (53,72–61,08)    | 0,075   |
| ЧСС уд./мин. Через 5 мин. после вмешательства    | 100 (96,5–103,5)    | 102,40 (95,45–109,35)  | 0,003   |
| САД, мм рт. ст. Через сутки после вмешательства  | 116,5 (114–118,5)   | 117,20 (113,64–120,76) | 0,371   |
| ДАД, мм рт. ст. Через сутки после вмешательства  | 70 (68–72)          | 59,20 (56,51–61,89)    | 0,008   |
| ЧСС уд./мин. Через сутки после вмешательства     | 98 (95,25–101,5)    | 110,80 (107,59–114,01) | 1.00    |

Для оценки влияния двух способов лечения (ЖС и ЧА) на три зависимые переменные – САД, ДАД и ЧСС был проведен многофакторный дисперсионный анализ ANOVA с расчетом парных сравнений. Целью исследования было определить, взаимосвязь между способом лечения и временем измерения, а также как каждый из факторов влияет на зависимые переменные (Таблица 14).

Таблица 14 – Парные сравнения влияния метода лечения и времени на зависимые переменные

| Зависимая переменная | Время                      | Вмешательство (I) | Вмешательство (J) | Средняя разность (I-J) | Стандартная ошибка | p-value. |
|----------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|------------------------|--------------------|----------|
| САД                  | до операции                | ЧА                | ЖС                | 4,600                  | 4,163              | 0,276    |
|                      |                            | ЖС                | ЧА                | –4,600                 | 4,163              | 0,276    |
|                      | после операции             | ЧА                | ЖС                | 15,000                 | 4,163              | 0,001    |
|                      |                            | ЖС                | ЧА                | –15,000                | 4,163              | 0,001    |
|                      | через сутки после операции | ЧА                | ЖС                | 3,600                  | 4,163              | 0,392    |
|                      |                            | ЖС                | ЧА                | –3,600                 | 4,163              | 0,392    |
| ДАД                  | до операции                | ЧА                | ЖС                | 0,800                  | 2,219              | 0,720    |
|                      |                            | ЖС                | ЧА                | –0,800                 | 2,219              | 0,720    |
|                      | после операции             | ЧА                | ЖС                | 5,100                  | 2,219              | 0,027    |
|                      |                            | ЖС                | ЧА                | –5,100                 | 2,219              | 0,027    |
|                      | через сутки после операции | ЧА                | ЖС                | –7,300                 | 2,219              | 0,002    |
|                      |                            | ЖС                | ЧА                | 7,300                  | 2,219              | 0,002    |
| ЧСС                  | до операции                | ЧА                | ЖС                | 5,100                  | 4,863              | 0,301    |
|                      |                            | ЖС                | ЧА                | –5,100                 | 4,863              | 0,301    |
|                      | после операции             | ЧА                | ЖС                | 19,800                 | 4,863              | 0,000    |
|                      |                            | ЖС                | ЧА                | –19,800                | 4,863              | 0,000    |
|                      | через сутки после операции | ЧА                | ЖС                | 0,700                  | 4,863              | 0,886    |
|                      |                            | ЖС                | ЧА                | –0,700                 | 4,863              | 0,886    |

Проведенный анализ показал, что методика эмболизации надпочечниковой артерии оказывает одинаковое влияние на показатели САД и ЧСС через сутки после вмешательства, в то время как показатели ДАД были значительно ниже сразу после и через сутки после частичной адреналэктомии (Рисунки 54, 55 и 56).

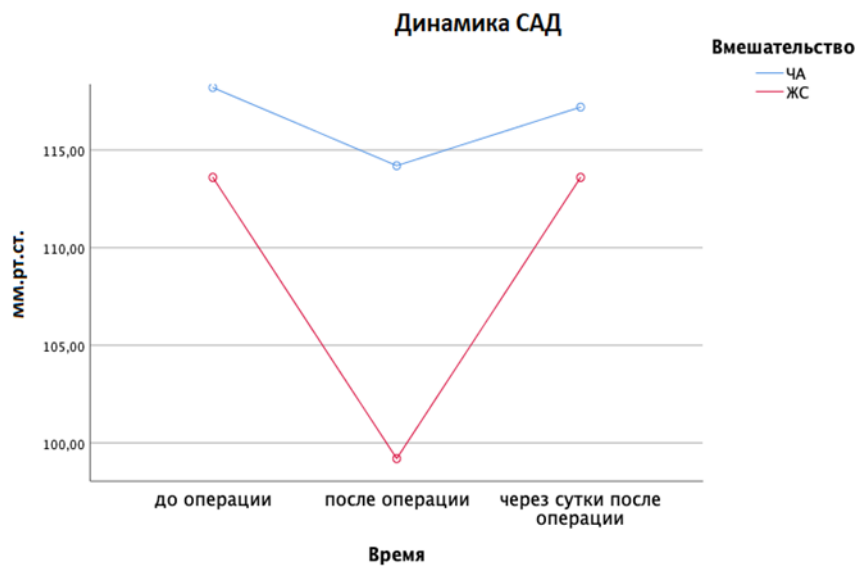


Рисунок 54 – Диаграмма динамики САД в группах сравнения

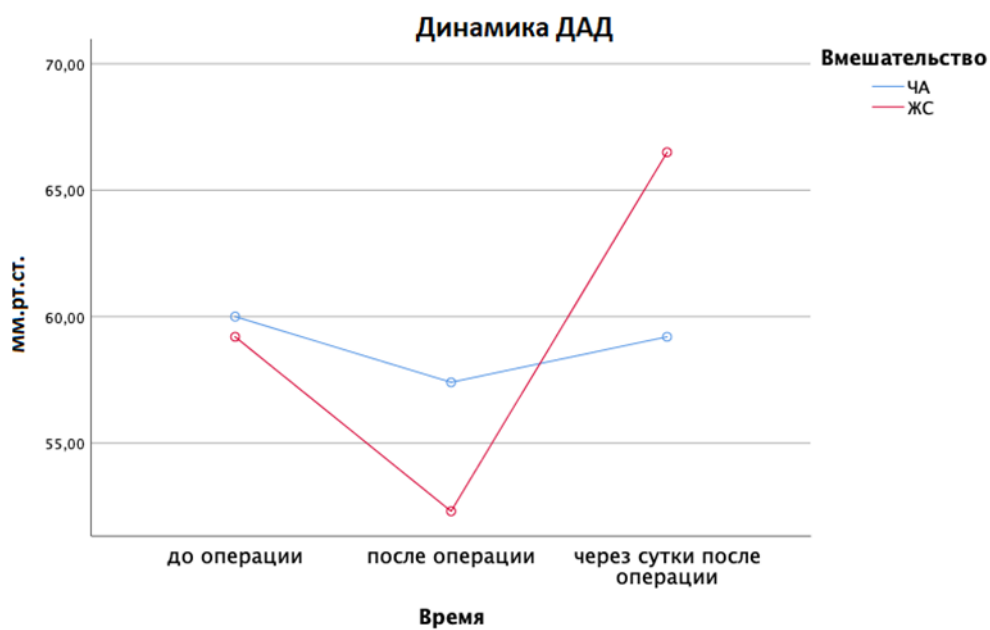


Рисунок 55 – Диаграмма динамики ДАД в группах сравнения

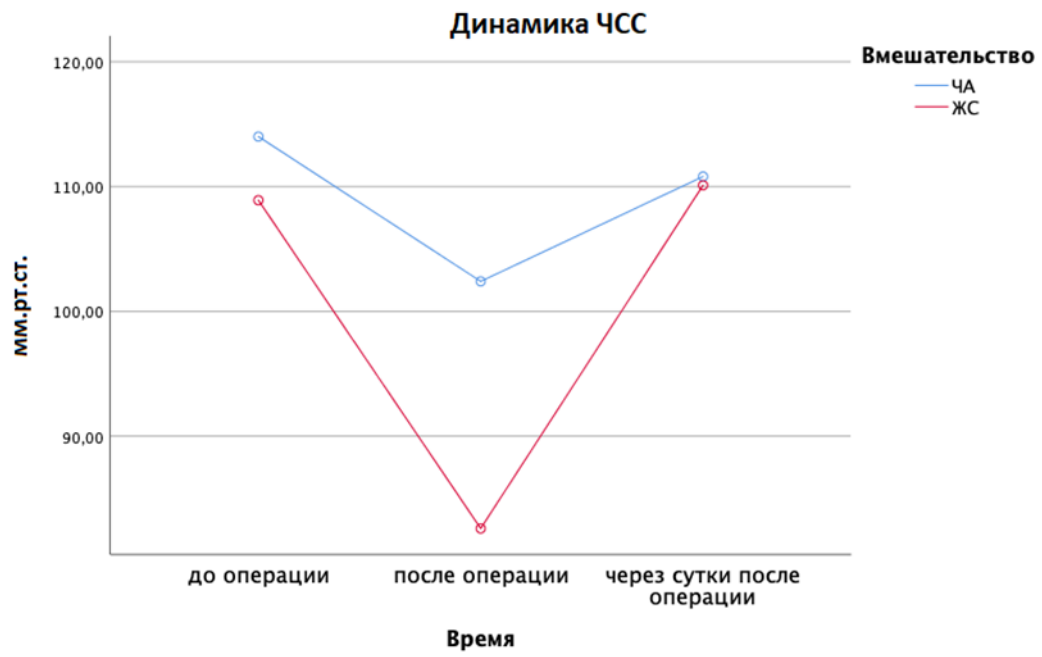


Рисунок 56 – Диаграмма динамики ЧСС в группах сравнения

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе развития рентгенэндоваскулярной хирургии эмболизация артерий, питающих органы, становится все более распространенной и рассматривается хирургами как один из предпочтительных малотравматичных методов лечения доброкачественных новообразований. Таким образом, учитывая эффективность и безопасность эмболизации, возникает необходимость в значительном и объективном расширении показаний к этому методу. На сегодняшний день остаётся не изученным вопрос возможности применения данной методики при очаговых заболеваниях надпочечников. В этой связи было проведено экспериментальное исследование, направленное на изучение влияния различных эмболизирующих агентов на морфофункциональные характеристики надпочечников и возможности применения технологии эмболизации надпочечниковой артерии в качестве альтернативного органосохраняющего хирургического метода лечения.

Исследование включало анализ изменений, происходящих в надпочечниках после эмболизации, с акцентом на морфологические изменения, такие как наличие некроза, воспалительных процессов и фиброзных изменений. Мы также оценили клинические исходы у ЭЖ, которым была проведена эмболизация, чтобы определить эффективность и безопасность данной методики по сравнению с традиционными хирургическими вмешательствами.

В качестве ЭЖ были отобраны свиньи-самцы породы вьетнамская вислобрюхая, в возрасте  $(18,2 \pm 1)$  неделя и весом  $(21,4 \pm 2)$  кг. В рамках настоящего исследования было организовано две серии экспериментов. На первом этапе была проведена сравнительная оценка влияния двух эмболизирующих агентов на паренхиму надпочечников, с учетом особенностей их ангиоархитектоники. В двух группах экспериментальных животных использовались два вида эмболизирующих агентов: микросферы и 1 % раствор Этоксисклерола. Введение эмболизирующих агентов осуществлялось селективно, в одну из артерий, питающих надпочечники. Процедура проводилась под общим

наркозом с использованием трансфеморального артериального доступа, что обеспечивало необходимую точность и безопасность вмешательства.

Как говорилось ранее, у млекопитающих, включая человека, кровообращение надпочечников осуществляется из бассейнов 3 артерий диаметром 0,5–3 мм: верхней, средней и нижней. Внутриорганный кровоток происходит в центропитальном направлении: от коры к мозговому веществу. В этом процессе участвуют два вида сосудов, которые обеспечивают кровоток, и оба типа формируются из капсулярного артериального сплетения. Артериолы мозгового вещества в количестве 4–6 штук, размером 15–30 мкм, проникая через всю толщу коркового слоя, не отдавая ветвей, образуют сосудистые сплетения в центральном слое надпочечников. Кровообращение коры надпочечников, в свою очередь, осуществляется за счет многочисленных капиллярных синусоидов, диаметром от 5 до 25 мкм, которые пронизывают все слои коркового вещества [18, 72]. Таким образом, уникальная ангиоархитектоника надпочечников при введении эмболизирующих агентов позволяет воздействовать преимущественно на паренхиму их коркового слоя. Вместе с тем в нашем исследовании имеющиеся на сегодняшний день микросферы малых размеров после инъекции в питающую орган артерию, локализовались непосредственно в жировой клетчатке и капсуле надпочечника, не оказывая влияния ни на мозговую, ни на корковую слои, которые хорошо дифференцировались. Полученные результаты можно объяснить тем, что диаметр питающих артерий ЭЖ ( $0,9 \pm 0,1$ ) мм в устье – проксимальном сегменте и ( $0,5 \pm 0,02$ ) мм ближе к воротам надпочечника) позволяет достичь микросферам капсулы органа, но размер капилляров, осуществляющих внутриорганный кровоток, не дает возможности проникнуть в более глубокие слои надпочечника. Иначе говоря, окклюзия экстраорганный магистральной артерии, питающей надпочечник агентами не способными повлиять на микроциркуляцию, не приведет к деструктивным изменениям, так как интенсивный коллатеральный кровоток компенсирует дефицит кровоснабжения ишемизированной зоны органа, предупреждая тем самым развитие его структурных нарушений. Вместе с тем анализ морфологической

картины у ЭЖ второй группы демонстрировал выраженные изменения коркового слоя надпочечника после эмболизации питающей артерии жидким склерозантом. Известно, что этоксисклерол будучи детергентом при взаимодействии с кровью и эндотелием сосуда вызывает его окклюзию и выраженный периваскулярный фиброз [8]. На рисунке 27 при окраске гематоксилином и эозином в паренхиме коркового слоя выявляются фокальные кровоизлияния различной степени давности, очаги продуктивного гранулематозного воспаления вокруг инородного вещества, представленные гигантоклеточными гранулемами с формированием склеротических изменений, что подтверждается при окраске материала по Ван Гизону (см. Рисунок 31). При этом ни в одном препарате, полученном из надпочечников ЭЖ второй группы, не наблюдалось видимых изменений мозгового вещества. Тем самым становится ясно, что Этоксисклерол при его селективном введении в питающую надпочечники артерию, оказывает влияние не только на магистральные сосуды, но также проникает в микроциркуляторное русло и вызывает некроз железистой ткани коркового слоя, с последующим формированием очагов склероза, что в свою очередь приводит к уменьшению объема функциональной части органа. Как известно, клинически инфаркт надпочечника проявляется возникновением острой надпочечниковой недостаточности в следствии резкого снижения его гормональной активности, что в первую очередь отражается на работе сердечно-сосудистой системы [19]. Поэтому для оценки функционального статуса эмболизированного органа в нашем исследовании проводился мониторинг показателей гемодинамики, который указывал на более заметное снижение САД, ДАД и ЧСС в группе ЭЖ, где в качестве эмболизирующего агента использовался этоксисклерол.

Как было описано ранее, возникновение надпочечниковой недостаточности является одним из основных послеоперационных осложнений хирургического вмешательства. Для проведения сравнительной оценки выраженности проявлений надпочечниковой недостаточности после эмболизации и адреналэктомии была организована вторая серия исследования. В двух группах ЭЖ были проведены ТА и ЧА с использованием эндовидеохирургического комплекса компании «Карл

Шторц». Для оценки функциональных изменений, возникших в результате выполненного вмешательства, также проводился мониторинг САД, ДАД и ЧСС как до, так и после операции. Дальнейший сравнительный анализ полученных показателей продемонстрировал значительное снижение всех трех параметров после вмешательства в группе, где была проведена тотальная адреналэктомия. Это свидетельствует о более выраженном воздействии данного способа лечения на функциональные свойства надпочечников. Более того, в группе с тотальной адреналэктомией проявления надпочечниковой недостаточности были настолько выраженными, что это привело к летальному исходу у трех экспериментальных животных до окончания срока наблюдения. Эти результаты подчеркивают высокие риски, связанные с радикальными хирургическими вмешательствами на надпочечниках, и необходимость тщательной оценки возможных осложнений.

Дальнейший сравнительный анализ полученных результатов продемонстрировал почти идентичную динамику показателей гемодинамики в группах ЭЖ, где была проведена эмболизация питающей орган артерии жидким склерозантом и частичная адреналэктомия. Данное наблюдение свидетельствует о том, что обе методики сопоставимы по отдалённым результатам.

Однако, несмотря на схожесть результатов, эмболизация представляет собой менее инвазивное вмешательство, что связано с меньшим риском осложнений по сравнению с частичной адреналэктомией. Это делает эмболизацию более предпочтительным вариантом в случаях, когда необходимо минимизировать хирургическую травму и связанные с ней риски. Кроме того, меньшая инвазивность СЭНА может способствовать более быстрому восстановлению и снижению послеоперационных осложнений, что является важным аспектом в клинической практике.

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют возможность выполнения селективной эмболизации надпочечниковой артерии с использованием этоксисклерола у экспериментальных животных. Полученные данные могут послужить основанием для дальнейшего изучения данной технологии в клинической практике, которая сможет конкурировать с традиционными хирургическими подходами.



## ВЫВОДЫ

1. Анализ анатомического строения надпочечниковых артерий с использованием витальной ангиографии показал, что вьетнамская вислобрюхая свинья является подходящим экспериментальным животным для проведения исследований, связанных с изучением влияния различных эмболизирующих агентов на паренхиму надпочечников. Анатомические особенности кровоснабжения надпочечников у данной породы свиней позволяют проводить эмболизацию с высокой степенью точности и минимальной травматичностью. Кроме того, небольшой размер животного делает его удобным в качестве экспериментального объекта, что способствует более легкому доступу и манипуляциям во время процедур.

2. Селективное введение микросфер Lifeparl размером  $(100 \pm 25)$  микрометров в питающую надпочечники артерию приводит к окклюзии магистрального кровотока, но не оказывает влияния на внутриорганное кровообращение и не вызывает специфических морфологических изменений в паренхиме органа.

3. Селективное введение 1 % раствора этоксисклерола в питающую надпочечники артерию приводит не только к окклюзии магистрального кровотока, но и к нарушению микроциркуляции органа, развитию дегенеративных изменений его коркового слоя с последующим формированием очагов склероза и уменьшением объема железистой ткани.

4. Тотальная адреналэктомия приводит к значительному снижению показателей гемодинамики, что свидетельствует о возникновении выраженной надпочечниковой недостаточности. В свою очередь выполнение частичной адреналэктомии не оказало выраженного влияния на сердечно-сосудистую систему.

5. Эмболизация надпочечниковой артерии с использованием 1 % раствора этоксисклерола, как и частичная адреналэктомия не вызывали выраженных изменений гемодинамических показателей в послеоперационном

периоде. Однако, в отличие от частичной адреналэктомии, эмболизация является более безопасной и легко управляемой процедурой.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании исследований, связанных с изучением методики эмболизации надпочечниковых артерий в качестве экспериментальной модели, рекомендуем рассмотреть свинью-самца породы вьетнамская вислобрюхая в возрасте 18–20 недель. Анатомическое сходство в строении сердечно-сосудистой системы и надпочечников с человеческими, а также небольшие размеры и простота в уходе являются основными качествами, которые определяют оптимальность данного животного. В свою очередь диаметр артерий, питающих надпочечники, позволяет проводить их селективную катетеризацию с использованием современного инструментария, что даёт возможность добиться более точной доставки эмболизирующего агента и избежать его нецелевого попадания.

2. При проведении идентичных исследований для селективной катетеризации надпочечниковых артерий рекомендуем использовать микрокатетер Corsair – Asahi (Япония). Такие технические характеристики, как небольшой диаметр и гидрофильный зауженный дистальный конец, позволяют максимально легко и селективно завести его в артерии диаметром до 0,5 мм.

3. Морфологический анализ клеточного материала надпочечников, полученного в ходе работы, свидетельствует о том, что при планировании дальнейших исследований похожего характера следует отдавать предпочтение в пользу эмболизирующих агентов способных оказывать влияние на микроциркуляторное русло таких как этоксисклерол.

4. Рекомендуется изучить влияние различных доз и режимов введения этоксисклерола и других эмболизирующих агентов на морфологию и функцию надпочечников, в том числе и при одновременном двухстороннем вмешательстве.

5. Необходимо проводить дальнейшие исследования для оценки долгосрочных эффектов эмболизации на функцию надпочечников на основании анализа гормонального фона.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|        |                                                               |
|--------|---------------------------------------------------------------|
| АД     | артериальное давление                                         |
| АКР    | адренокортикальный рак                                        |
| А/КПА  | альдостерон-кортизол продуцирующая аденома                    |
| АКТГ   | адренокортикотропный гормон                                   |
| АМР    | антагонисты минералокортикоидных рецепторов                   |
| АПА    | альдостерон продуцирующая аденома                             |
| ДАД    | диастолическое артериальное давление                          |
| ДЭКТ   | двухэнергетическая компьютерная томография                    |
| ЗНО    | злокачественное новообразование                               |
| ЗТГ    | заместительная терапия гормонами                              |
| ИН     | инциденталомы надпочечников                                   |
| КТ     | компьютерная томография                                       |
| ЛНПВ   | левая надпочечниковая вена                                    |
| МРТ    | магнитно-резонансная томография                               |
| МСКТ   | мультиспиральная компьютерная томография                      |
| НН     | надпочечниковая недостаточность                               |
| НПВ    | нижняя полая вена                                             |
| ПГА    | первичный гиперальдостеронизм                                 |
| ПЭТКТ  | позитронно-эмиссионная и компьютерная томография              |
| САД    | систолическое артериальное давление                           |
| ССЗВК  | сравнительный селективный забор крови из надпочечниковой вены |
| СЭНА   | селективная эмболизация надпочечниковой артерии               |
| ТА     | тотальная адреналэктомия                                      |
| УЗИ    | ультразвуковое исследование                                   |
| ФХЦ/ПГ | феохромацитома/параганглиома                                  |
| ЧА     | частичная адреналэктомия                                      |
| ЧСС    | частота сердечных сокращений                                  |
| ЭЖ     | экспериментальное животное                                    |

|         |                               |
|---------|-------------------------------|
| 18F-ФДГ | 18F-фтордезоксиглюкоза        |
| NLST    | national lung screening trial |

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аникиенко, И. В. Анатомия и физиология сердечно-сосудистой системы животных: учебное пособие / И. В. Аникиенко, Н. И. Рядинская, В. Н. Тарасевич. – Москва : ООО «Издательско-книготорговый центр Колос-с», 2021. – 224 с.
2. Балахнин, П. В. Чрескожная энергетическая абляция опухолей: принципы, технологии, результаты / П. В. Балахнин, А. С. Шмелев, Е. Г. Шачинов // Практическая онкология. – 2016. – № 3 (17). – С. 129–153.
3. Белошицкий, М. Е. Особенности диагностики и выбора хирургической тактики при двухсторонних опухолях надпочечников / М. Е. Белошицкий, Т. А. Бритвин // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – № 3-2 (20). – С. 39–45.
4. Воронцова, З. А. Лабильность коры надпочечников после инкорпорации обедненного урана / З. А. Воронцова, Д. А. Лутфуллина // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 2. – С. 309–311.
5. Гайворонский, И. В. Функциональная анатомия эндокринной системы / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук. – СПб. : «ЭЛ БИ - СПб», 2006. – 56 с.
6. Гущин, Я. А. Сравнительная анатомия сердца человека и экспериментальных животных / Я. А. Гущин // Лабораторные животные для научных исследований. – 2021. – № 1. – С. 56–67.
7. Демьяненко, А. В. Эффективность ультразвуковой диагностики инциденталом надпочечников при скрининговом обследовании / А. В. Демьяненко, С. С. Рыбчинский, А. В. Бакасова // Военно-медицинский журнал. – 2020. – № 12 (341). – С. 55–57.
8. Долгушин, Б. И. Интервенционная радиология в онкологии : Национальное руководство в 3 томах / Б. И. Долгушин. – Москва : Издательский дом Видар-М, 2022. – 783 с.
9. Инциденталома надпочечника. Часть 1. Компьютерная томография инциденталом надпочечника: возможности и сложности дифференциальной

диагностики / С. А. Бурякина [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – № 12 (92). – С. 185–194.

10. Инциденталом надпочечника. Часть 2. Современные представления о компьютерно-томографической семиотике инциденталом надпочечника: алгоритм дифференциальной диагностики / С. А. Бурякина [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – № 11 (93). – С. 1381–1388.

11. Инциденталом надпочечников / Д. Г. Бельцевич [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2009. – № 1 (3). – С. 19–23.

12. Инциденталомы надпочечников: нерешенные вопросы диагностики / М. С. Аннаев [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2023. – № 3 (0). – С. 20–26.

13. Капанадзе, Г. Д. Использование миниатюрных свиней в биомедицинских экспериментах / Г. Д. Капанадзе // Биомедицина. – 2006. – № 2. – С. 40–51.

14. Козлов, А. С. Некоторые аспекты микрохирургической анатомии артерий надпочечников человека / А. С. Козлов, В. Д. Гвоздевич // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова, 2011. – № 2.

15. Корб Т. А. [и др.]. Визуализация надпочечников: в норме и при патологии (обзор литературы) // Проблемы Эндокринологии. 2021. № 3 (67). С. 26–36.

16. Лисицын, А. А. Субтотальная адреналэктомия как альтернатива тотальной адреналэктомии у больных с билатеральной феохромоцитомой / А. А. Лисицын, В. П. Земляной, М. М. Нахумов // Профилактическая и клиническая медицина. – 2021. – № 3 (80). – С. 47–52.

17. Метастатические опухоли надпочечников. Клинические проявления и результаты хирургического лечения / В. Р. Латыпов [и др.] // Онкоурология. – 2018. – № 2. – С. 79–87.

18. Милюков, В. Е. Современные представления о морфофункциональной организации гемомикроциркуляторного русла в надпочечниках / В. Е. Милюков,

А. В. Богданов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – № 3 (10). – С. 10–18.

19. Мкртумян, А. М. Неотложная эндокринология / А. М. Мкртумян, А. А. Нелаева. – 2-е изд., исправл. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 88 с.

20. Некоторые аспекты вариантной анатомии артерий надпочечника человека / А. С. Козлов [и др.]. – Самара : Инновационный центр развития образования и науки, 2015. – С. 34–35.

21. Новые морфофункциональные критерии профиля устойчивости при моделировании посттравматического стрессового расстройства – триггера дисфункции надпочечников / М. В. Кондашевская [и др.] // Доклады Российской академии наук Науки о жизни. – 2021. – № 1 (501). – С. 522–527.

22. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика) / Н. В. Молашенко [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2010. – № 1 (56). – С. 48–56.

23. Опыт применения органосохраняющих хирургических вмешательств на надпочечниках / А. А. Лисицын [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – № 75 (3). – С. 46–49.

24. Острая надпочечниковая недостаточность вследствие адреналэктомии по поводу кортикостеромы / В. В. Титова [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2023. – № 1 (18). – С. 25–28.

25. Первичный гиперальдостеронизм: выбор в пользу органосохраняющих операций / М. С. Аннаев [и др.] // Клиническая медицина. – 2023. – № 11 (101). – С. 525–530.

26. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма / Г. А. Мельниченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – № 4 (19). – С. 75–85.



27. Покровский, А. В. Рентгенэндоваскулярное лечение синдрома Конна / А. В. Покровский, Ю. Д. Волинский, Б. З. Турсунов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – № 3 (10). – С. 62.
28. Проблемы диагностики и лечения синдрома Конншинга / М. С. Аннаев [и др.] // Клиническая медицина. – 2024. – № 4 (102). – С. 367–374.
29. Проект клинических рекомендаций «Инциденталомы надпочечника» / Д. Г. Бельцевич [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2021. – № 1 (15). – С. 4–26.
30. Прохоров, А. М. Большая Советская энциклопедия / А. М. Прохоров. – Москва, 2022.
31. Пучков, К. В. Оптимизация хирургического лечения заболеваний надпочечников с использованием лапароскопической техники / В. Е. Милюков, А. В. Богданов // Московский хирургический журнал. – 2016. – № 2. – С. 34–38.
32. Роль и место миниинвазивных методов локальной деструкции опухолей в хирургии надпочечников / И. А. Курганов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – № 6 (27). – С. 43–55.
33. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации «Первичная надпочечниковая недостаточность» // Рубрикатор КР. – 2021. – № ID 524.
34. Сравнительная оценка различных объемов операций при опухолевых заболеваниях надпочечников / Д. Ю. Семенов [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2016. – № 2 (10). – С. 34–43.
35. Факторы риска развития осложнений при проведении лапароскопических вмешательств на надпочечниках / И. А. Курганов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2015. – № 2 (21). – С. 8–15.
36. Хвостиков, Е. И. Диагностика и рентгеноэндоваскулярная хирургия заболеваний коры надпочечников / Е. И. Хвостиков. – Алматы, 1992. – 104 с.
37. Хрипун А. И. [и др.]. Применение предоперационной эмболизации в качестве метода профилактики интраоперационных нарушений гемодинамики у пациента с феохромоцитомой // Эндокринная хирургия. 2020. № 1 (14). С. 22–29.
38. Чаусова, В. Г. Оценка отдаленных результатов радикальных и органосохраняющих операций при опухолях надпочечников / В. Г. Чаусова,

П. А. Панкова, Э. А. Рамазанова // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. – 2014. – № 2 (21). – С. 36–39.

39. Шевченко, Ю. В. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике инциденталом надпочечников / Ю. В. Шевченко, П. В. Селиверстов, Ю. А. Привалов // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – № 6 (4). – С. 133–136.

40. Эндохирургическая резекция надпочечника: кому, как, зачем? / И. А. Курганов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – № 3 (27). – С. 55–65.

41. 2023 Korean Endocrine Society Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Primary Aldosteronism / J. Ha [и др.] // Endocrinology and Metabolism. – 2023. – № 6 (38). – С. 597–618.

42. A case of cortisol producing adrenal adenoma associated with a latent aldosteronoma: usefulness of the ACTH loading test for the detection of covert aldosteronism in overt Cushing syndrome / D. Kukidome [и др.] // Internal Medicine (Tokyo, Japan). – 2012. – № 4 (51). – С. 395–400.

43. A case of successful management for spontaneous rupture of paraganglioma treated with preoperative transcatheter arterial embolization / M. Nakagawa [и др.] // Surgical Case Reports. – 2024. – № 1 (10). – С. 158.

44. A controlled trial of percutaneous adrenal arterial embolization for hypertension in patients with idiopathic hyperaldosteronism / Y. Zhou [и др.] // Hypertension Research. – 2024. – № 2 (47). – С. 311–321.

45. Accuracy of adrenal imaging and adrenal venous sampling in diagnosing unilateral primary aldosteronism / R. Ladurner [и др.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2017. – № 5 (47). – С. 372–377.

46. Addison, T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules / T. Addison // The British and Foreign Medico-Chirurgical Review. – 1856. – № 36 (18). – С. 404–413.

47. Adrenal ablation versus mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of primary aldosteronism: a single-center prospective cohort study / Y. Zhou [и др.] // American Journal of Hypertension. – 2022. – № 12 (35). – С. 1014–1023.

48. Adrenal adenomas versus metastases: diagnostic performance of dual-energy spectral CT virtual noncontrast imaging and iodine maps / Y. Nagayama [и др.] // Radiology. – 2020. – № 2 (296). – С. 324–332.
49. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature / G. Di Dalmazi [и др.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2014. – № 8 (99). – С. 2637–2645.
50. Adrenal glands hemorrhages: embolization in acute setting / F. Giurazza [и др.] // Gland Surgery. – 2019. – № 2 (8). – С. 115–122.
51. Adrenal incidentalomas are tied to increased risk of diabetes: findings from a prospective study / G. Reimondo [и др.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2020. – № 4 (105). – С. dgz284.
52. Adrenal insufficiency after unilateral adrenalectomy in primary aldosteronism: long-term outcome and clinical impact / D. A. Heinrich [и др.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2019. – № 11 (104). – С. 5658–5664.
53. Adrenal obliteration by balloon-occluded retrograde venous ethanol injection in a swine model / A. Inoue [и др.] // Minimally invasive therapy & allied technologies : MITAT : official journal of the Society for Minimally Invasive Therapy. – 2017. – № 6 (26). – С. 322–330.
54. Adrenal vein sampling versus CT scan to determine treatment in primary aldosteronism: an outcome-based randomised diagnostic trial / T. Dekkers [и др.] // The Lancet. Diabetes & Endocrinology. – 2016. – № 9 (4). – С. 739–746.
55. Adrenal venous sampling in primary aldosteronism: lessons from over 600 single-operator procedures / C. B. So [и др.] // Clinical Radiology. – 2022. – № 2 (77). – С. e170–e179.
56. Adrenalectomy using natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): a transvaginal retroperitoneal approach / S. Perretta [и др.] // Surgical endoscopy. – 2009. – № 6 (23). – С. 1390.

57. Adrenocortical hyperplasia: A multifaceted disease / I. Bourdeau, S. Parisien-La Salle, A. Lacroix // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2020. – № 3 (34). – С. 101386.
58. Aggarwal, A. Contrast-enhanced ultrasound in evaluation of adrenal lesions with CT/MRI correlation / A. Aggarwal, C. J. Das // The British Journal of Radiology. – 2021. – № 1120 (94). – С. 20201170.
59. Aldosterone- and cortisol-co-producing adrenal adenoma without clinical features of Cushing syndrome / K. Y. Chang [и др.] // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2014. – № 5 (29). – С. 679–682.
60. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: an uneasy sum of well-known parts (review) / B. M. Shifman [и др.] // Problemy Endokrinologii. – 2019. – № 2 (65). – С. 113–123.
61. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism / M. Späth [и др.] // European Journal of Endocrinology. – 2011. – № 4 (164). – С. 447–455.
62. Aldosterone as a mediator of cardiovascular damage / F. Buffolo [и др.] // Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). – 2022. – № 9 (79). – С. 1899–1911.
63. Aldosteronomas: experience with superselective adrenal arterial embolization in 33 cases / H. Hokotate [и др.] // Radiology. – 2003. – № 2 (227). – С. 401–406.
64. American association of endocrine surgeons guidelines for adrenalectomy / L. Yip [и др.] // JAMA Surgery. – 2022. – № 10 (157). – С. 870–877.
65. An update on addison's disease / Barthel A. [и др.] // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes // Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. – 2019. – № 2-03 (127). – С. 165–175.
66. Araujo-Castro, M. Cushing's syndrome due to bilateral adrenal cortical disease: Bilateral macronodular adrenal cortical disease and bilateral micronodular adrenal cortical disease / M. Araujo-Castro, M. Marazuela // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – № 13. – С. 913253.

67. Araujo-Castro, M. Diagnosis of primary hyperaldosteronism / M. Araujo-Castro, P. Parra-Ramírez // *Medicina Clinica*. – 2022. – № 9 (158). – С. 424–430.
68. Arterial embolization of adrenal tumors: results in nine cases / F. O’Keeffe [и др.] // *American journal of roentgenology*. – 1988. – № 4 (151). – С. 819–822.
69. Atrial fibrillation and aortic ectasia as complications of primary aldosteronism: focus on pathophysiological aspects / M. Bollati [и др.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – № 4 (23). – С. 2111.
70. Bancos, I. Adrenal incidentalomas: insights into prevalence / I. Bancos // *Annals of Internal Medicine*. – 2022. – № 10 (175). – С. 1481–1482.
71. Bancos, I. Approach to the patient with adrenal incidentaloma / I. Bancos, A. Prete // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – № 11 (106). – С. 3331–3353.
72. Bassett, J. R. Vascularization of the adrenal cortex: its possible involvement in the regulation of steroid hormone release / J. R. Bassett, S. H. West // *Microscopy Research and Technique*. – 1997. – № 6 (36). – С. 546–557.
73. Benefits of adrenal venous sampling with preoperative four-dimensional CT imaging / X. He [и др.] // *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)*. – 2023. – № 3 (64). – С. 1280–1289.
74. Benign adrenal adenomas secreting excess mineralocorticoids and glucocorticoids / V. Yoon [и др.] // *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. – 2013. – Vol. 2013. – С. 130042.
75. Bergen, W. G. Pigs (*Sus Scrofa*) in Biomedical Research / W. G. Bergen ; под ред. G. Wu. – Cham : Springer International Publishing, 2022. – С. 335–343.
76. Bilateral adrenocortical masses producing aldosterone and cortisol independently / S. E. Lee [и др.] // *Endocrinology and Metabolism (Seoul, Korea)*. – 2015. – № 4 (30). – С. 607–613.
77. Can incomplete adrenal venous sampling data be used in predicting the subtype of primary aldosteronism? / L. Lin [и др.] // *Annales D’endocrinologie*. – 2019. – № 5-6 (80). – С. 301–307.

78. Can radiomics provide additional diagnostic value for identifying adrenal lipid-poor adenomas from non-adenomas on unenhanced CT? / B. Zhang [и др.] // *Frontiers in Oncology*. – 2022. – № 12. – С. 888778.
79. Cao, L. Radiomics approach based on biphasic CT images well differentiate «early stage» of adrenal metastases from lipid-poor adenomas: A STARD compliant article / L. Cao, W. Xu // *Medicine*. – 2022. – № 38 (101). – С. e30856.
80. Cardiometabolic profile of non-functioning and autonomous cortisol-secreting adrenal incidentalomas. Is the cardiometabolic risk similar or are there differences? / M. Araujo-Castro [и др.] // *Endocrine*. – 2019. – № 3 (66). – С. 650–659.
81. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study / G. Di Dalmazi [и др.] // *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. – 2014. – № 5 (2). – С. 396–405.
82. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis / S. Monticone [и др.] // *The Lancet*. – 2018. – № 1 (6). – С. 41–50.
83. Carmichael, S. W. Rochester null The history of the adrenal medulla / S. W. Carmichael, Rochester // *Reviews in the Neurosciences*. – 1989. – № 2 (2). – С. 83–100.
84. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline / J. W. Funder [и др.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – № 9 (93). – С. 3266–3281.
85. Case report: Percutaneous adrenal arterial embolization cures resistant hypertension / Y. Zhou [и др.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – № 9. – С. 1013426.
86. Case report: primary aldosteronism and subclinical cushing syndrome in a 49-year-old woman with hypertension plus hypokalaemia / L. Hu [и др.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. (9). – С. 911333.

87. Case report: primary aldosteronism due to bilateral aldosterone-producing micronodules with HISTALDO classical and contralateral non-classical pathology / Y.-J. Chen [и др.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – № 13. – С. 816754.
88. Catheter-based adrenal ablation: an alternative therapy for patients with aldosterone-producing adenoma / F. Sun [и др.] // *Hypertension Research*. – 2023. – № 1 (46). – С. 91–99.
89. Ceccato, F. *The Adrenal glands* / F. Ceccato, C. Scaroni, M. Boscaro ; под ред. A. Belfiore, D. LeRoith. – Cham : Springer International Publishing, 2018. – С. 387–421.
90. Characterization of lipid-poor adrenal adenoma: chemical-shift MRI and washout CT / J. M. Seo [и др.] // *American journal of roentgenology*. – 2014. – № 5 (202). – С. 1043–1050.
91. Chatzellis, E. *Adrenal Incidentalomas* / E. Chatzellis, G. Kaltsas ; под ред. K. R. Feingold [и др.]. – South Dartmouth (MA) : MDText.com, Inc., 2000.
92. Clinical characteristics of aldosterone- and cortisol-coproducing adrenal adenoma in primary aldosteronism / L. Tang [и др.] // *International Journal of Endocrinology*. – 2018. – № 2018. – С. 4920841.
93. Clinical outcomes in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for unilateral aldosterone producing adenoma: partial versus total adrenalectomy / S.-F. Chen [и др.] // *Journal of Endourology*. – 2014. – № 9 (28). – С. 1103–1106.
94. Clinical outcomes of 1625 patients with primary aldosteronism subtyped with adrenal vein sampling / G. P. Rossi [и др.] // *Hypertension*. – 2019. – № 4 (74). – С. 800–808.
95. Clinical risk factors of postoperative hyperkalemia after adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenoma / K. S. Park [и др.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2015. – № 6 (172). – С. 725–731.
96. Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing's syndrome / K. Hiraishi [и др.] // *Endocrine Journal*. – 2011. – № 7 (58). – С. 543–551.

97. Combined primary aldosteronism and preclinical Cushing's syndrome: an unusual case presentation of adrenal adenoma / T. Honda [и др.] // Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension. – 2001. – № 6 (24). – С. 723–726.

98. Concurrence of overt Cushing's syndrome and primary aldosteronism accompanied by aldosterone-producing cell cluster in adjacent adrenal cortex: case report / Y. Fushimi [и др.] // BMC endocrine disorders. – 2021. – № 1 (21). – С. 163.

99. Contrast-enhanced ultrasound for imaging of adrenal masses / C. F. Dietrich [и др.] // Ultraschall in Der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980). – 2010. – № 2 (31). – С. 163–168.

100. Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy / M. Brauckhoff [и др.] // Surgery. – 2003. – № 6 (134). – С. 1020–1027; discussion 1027–1028.

101. Cushing's syndrome by left adrenocortical adenoma synchronously associated with primary aldosteronism by right adrenocortical adenoma: report of a case / N. Onoda [и др.] // Endocrine Journal. – 2009. – № 3 (56). – С. 495–502.

102. CXCR4-directed [68Ga]Ga-PentixaFor PET/CT versus adrenal vein sampling performance: a study protocol for a randomised two-step controlled diagnostic Trial Ultimately comparing hypertension outcome in primary aldosteronism (CASTUS) / A. H. Chaman Baz [и др.] // BMJ open. – 2022. – № 8 (12). – С. e060779.

103. Dagdemir, A. N. Lifestyle and anthropometric parameters in patients with nonfunctional adrenal incidentalomas / A. N. Dagdemir, A. Akalin // Acta Endocrinologica (Bucharest, Romania: 2005). – 2023. – № 1 (19). – С. 25–30.

104. Diagnostic utility of data from adrenal venous sampling for primary aldosteronism despite failed cannulation of the right adrenal vein / J. D. Pasternak [и др.] // Surgery. – 2016. – № 1 (159). – С. 267–273.

105. Different cell compositions and a novel somatic KCNJ5 variant found in a patient with bilateral adrenocortical adenomas secreting aldosterone and cortisol / L. Zhao [и др.] // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – № 14. – С. 1068335.



106. Differentiation between benign and malignant adrenal mass using contrast-enhanced ultrasound / M. Friedrich-Rust [и др.] // *Ultraschall in Der Medizin* (Stuttgart, Germany: 1980). – 2011. – № 5 (32). – С. 460–471.

107. Difficult-to-control hypertension due to bilateral aldosterone-producing adrenocortical microadenomas associated with a cortisol-producing adrenal macroadenoma / R. Morimoto [и др.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2011. – № 2 (25). – С. 114–121.

108. Direct retroperitoneoscopic adrenalectomy in the porcine model / D. M. Hoenig [и др.] // *Journal of laparoendoscopic surgery*. – 1995. – № 6 (5). – С. 385–388.

109. Doppman, J. Adrenal ablation by retrograde venous ethanol injection: an ineffective and dangerous procedure / J. Doppman, M. Girton // *Radiology*. – 1984. – № 3 (150). – С. 667–672.

110. Efficacy and safety of adrenal arterial embolization for primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis / F. Sen [и др.] // *Gland Surgery*. – 2024. – № 6 (13). – С. 825.

111. European society of endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the european network for the study of adrenal tumors / M. Fassnacht [и др.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2023. – № 1 (189). – С. G1–G42.

112. Extrapulmonary findings and malignancies in participants screened with chest CT in the national lung screening trial / X. V. Nguyen [и др.] // *Journal of the American College of Radiology*. – 2017. – № 3 (14). – С. 324–330.

113. Feasibility, safety and effectiveness of robot-assisted retroperitoneal partial adrenalectomy with a new robotic surgical system: A prospective clinical study / J. Dong [и др.] // *Frontiers in Surgery*. – 2023. – Vol. 10. – С. 1071321.

114. Fowler, A. M. Adrenal artery embolization: anatomy, indications, and technical considerations / A. M. Fowler, J. F. Burda, S. K. Kim // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2013. – № 1 (201). – С. 190–201.

115. Frequency of lipid-poor adrenal adenomas in magnetic resonance imaging examinations of the abdomen / V. G. Martins [и др.] // *Radiologia Brasileira*. – 2022. – № 3 (55). – С. 145–150.
116. Grajewski, K. G. Adrenal washout CT: counterpoint-remains a valuable tool for radiologists characterizing indeterminate nodules / K. G. Grajewski, E. M. Caoili // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2021. – № 5 (216). – С. 1168–1169.
117. Haq, N. Adrenal cortical nodular hyperplasia / N. Haq, M. Taherian, P. Rout. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024.
118. Herndon, J. Diagnosing and managing adrenal incidentalomas / J. Herndon, I. Bancos // *JAAPA*. – 2023. – № 5 (36). – С. 12.
119. High prevalence of adrenal cortical adenomas in patients with cerebral meningiomas / L. di Filippo [и др.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2023. – № 4 (46). – С. 763–768.
120. High prevalence of autonomous cortisol and aldosterone secretion from adrenal adenomas / G. P. Piaditis [и др.] // *Clinical Endocrinology*. – 2009. – № 6 (71). – С. 772–778.
121. High prevalence of smoking in patients with adrenal incidentalomas: causality or case selection? / H. Olsen [и др.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2020. – № 3 (183). – С. 335–341.
122. Hla, D. A. Improving adrenalectomies: Safe outcomes of partial adrenalectomies and suitable characteristics / D. A. Hla, N. B. Celik, E. F. Elli // *Surgery Open Science*. – 2024. – № 20. – С. 230–235.
123. Hogan, M. J. Concurrent hypercortisolism and hypermineralocorticoidism / M. J. Hogan, M. Schambelan, E. G. Biglieri // *The American Journal of Medicine*. – 1977. – № 5 (62). – С. 777–782.
124. Hypercortisolism and primary aldosteronism caused by bilateral adrenocortical adenomas: a case report / K. Ren [и др.] // *BMC endocrine disorders*. – 2019. – № 1 (19). – С. 63.

125. Hypertension with unilateral adrenal aldosterone and cortisol cosecreting adenoma: A case report / Z. Hu [и др.] // *Journal of Clinical Hypertension* (Greenwich, Conn.). – 2021. – № 11 (23). – С. 1987–1991.

126. Ishikawa, T. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on sex hormones and body composition in patients with primary aldosteronism / T. Ishikawa, S. Morimoto, A. Ichihara // *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*. – 2022. – № 3 (45). – С. 496–506.

127. Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021 / M. Naruse [и др.] // *Endocrine Journal*. – 2022. – № 4 (69). – С. 327–359.

128. Kumar, R. Adrenal insufficiency / R. Kumar, W. S. Wassif // *Journal of Clinical Pathology*. – 2022. – № 7 (75). – С. 435–442.

129. Kumasaka, S. Difficulty factors of adrenal venous sampling based on patient characteristics and imaging findings / S. Kumasaka, H. Tokue, Y. Tsushima // *Acta Radiologica* (Stockholm, Sweden: 1987). – 2022. – № 9 (63). – С. 1276–1282.

130. Laparoscopic partial adrenalectomy / A. Miron [и др.] // *Chirurgia*. – 2017. – № 1 (112). – С. 77–81.

131. Laparoscopic partial versus total adrenalectomy in nonhereditary unilateral adrenal masses / M. Balci [и др.] // *Urologia Internationalis*. – 2020. – № 1-2 (104). – С. 75–80.

132. Laparoscopic vs. open adrenalectomy: perioperative data and survival analysis in 70 dogs with an adrenal tumor / K. L. van Bokhorst [и др.] // *Frontiers in Veterinary Science*. – 2023. – № 10. – С. 1156801.

133. Lenard, A. The history of research on the adrenals; 1563–1900 / A. Lenard // *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*. – 1951. – № 4 (6). – С. 496–505.

134. Limitations of intraoperative adrenal remnant volume measurement in patients undergoing subtotal adrenalectomy / M. Brauckhoff [и др.] // *World Journal of Surgery*. – 2008. – № 5 (32). – С. 863–872.

135. Long-term results of laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma / J. H. Liu [и др.] // *Urology Journal*. – 2020. – № 4 (17). – С. 4981.

136. Low yield of chemical shift MRI for characterization of adrenal lesions with high attenuation density on unenhanced CT / R. Sebro [и др.] // *Abdominal Imaging*. – 2015. – № 2 (40). – С. 318–326.

137. Maillet, M. Update on primary micronodular bilateral adrenocortical diseases / M. Maillet, I. Bourdeau, A. Lacroix // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. – 2020. – № 3 (27). – С. 132–139.

138. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the european network for the study of adrenal tumors / M. Fassnacht [и др.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2016. – № 2 (175). – С. G1–G34.

139. Management of endocrine disease: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas / I. Bourdeau [и др.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2018. – № 2 (179). – С. R57–R67.

140. Management of incidental adrenal masses: a white paper of the ACR incidental findings committee / W. W. Mayo-Smith [и др.] // *Journal of the American College of Radiology: JACR*. – 2017. – № 8 (14). – С. 1038–1044.

141. Management of primary aldosteronism in patients with adrenal hemorrhage following adrenal vein sampling: A brief review with illustrative cases / F. Hannah-Shmouni [и др.] // *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*. – 2017. – № 12 (19). – С. 1372–1376.

142. Miller, S. Benign and malignant neoplasms of the adrenal glands from the perspective of pathology / S. Miller, T. Schaller // *Chirurgie (Heidelberg, Germany)*. – 2022. – № 9 (93). – С. 831–839.

143. Miller, W. L. History of adrenal research: from ancient anatomy to contemporary molecular biology / W. L. Miller, P. C. White // *Endocrine Reviews*. – 2022. – № 1 (44). – С. 70–116.

144. Minimally invasive partial versus total adrenalectomy for unilateral primary hyperaldosteronism-a retrospective, multicenter matched-pair analysis using the new international consensus on outcome measures / F. Billmann [и др.] // *Surgery*. – 2021. – № 6 (169). – С. 1361–1370.

145. Minimally invasive partial vs. total adrenalectomy for the treatment of unilateral primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis / R. S. Flammia [и др.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – № 5 (11). – С. 1263.

146. Miron, A. Partial adrenalectomy – how far can we go? / A. Miron, E. A. Toma, O. Enciu // *Acta Endocrinologica*. – 2022. – № 3 (18). – С. 401–405.

147. Nakamura, T. Accumulating evidence suggests the potential of selective adrenal artery embolization as a standard treatment for primary aldosteronism / T. Nakamura, K. Hayashi // *Hypertension Research*. – 2024. – № 6 (47). – С. 1744–1746.

148. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography / H. S. Glazer [и др.] // *AJR. American journal of roentgenology*. – 1982. – № 1 (139). – С. 81–85.

149. Optimization of left adrenal vein sampling in primary aldosteronism: Coping with asymmetrical cortisol secretion / M. Kishino [и др.] // *Endocrine Journal*. – 2017. – № 3 (64). – С. 347–355.

150. Outcome of partial adrenalectomy in MEN2 syndrome: personal experience and systematic review of literature / P. F. Procopio [и др.] // *Life*. – 2023. – № 2 (13). – С. 425.

151. Overview of the 2022 WHO classification of adrenal cortical tumors / O. Mete [и др.] // *Endocrine Pathology*. – 2022. – № 1 (33). – С. 155–196.

152. Parmar, M. S. Conn syndrome Treasure Island (FL) / M. S. Parmar, S. Singh. – StatPearls Publishing, 2024.

153. Partial adrenalectomy – arguments for the minimally invasive surgical approach / I. Balescu [и др.] // *Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990)*. – 2019. – № 5 (114). – С. 611–621.

154. Partial adrenalectomy carries a considerable risk of incomplete cure in primary aldosteronism / E. C. J. van de Wiel [и др.] // *The Journal of Urology*. – 2021. – № 2 (206). – С. 219–228.
155. Partial adrenalectomy: underused first line therapy for small adrenal tumors / D. R. Kaye [и др.] // *The Journal of Urology*. – 2010. – № 1 (184). – С. 18–25.
156. Partial versus total adrenalectomy for the treatment of unilateral aldosterone-producing adenoma: a systematic review and meta-analysis / K.-P. Li [и др.] // *Updates in Surgery*. – 2021. – № 6 (73). – С. 2301–2313.
157. Percutaneous radiofrequency ablation of adrenal metastases from hepatocellular carcinoma: a single-center experience / J. Huang [и др.] // *Cancer Imaging*. – 2019. – № 1 (19). – С. 1–8.
158. Precise mapping of intra-adrenal aldosterone activities provides a novel surgical strategy for primary aldosteronism / T. Kitamoto [и др.] // *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. – 2020. – № 3 (76). – С. 976–984.
159. Preoperative adrenal artery embolization followed by surgical excision of giant hypervascular adrenal masses: report of three cases / I. Sormaz [и др.] // *Acta chirurgica Belgica*. – 2018. – № 2 (118). – С. 113–119.
160. Presence of subclinical hypercortisolism in clinical aldosterone-producing adenomas predicts lower clinical success / K.-Y. Peng [и др.] // *Hypertension*. – 2020. – № 5 (76). – С. 1537–1544.
161. Prevalence and incidence of atrial fibrillation in a large cohort of adrenal incidentalomas: a long-term study / G. Di Dalmazi [и др.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2020. – № 8 (105). – С. dgaa270.
162. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series / S. Bovio [и др.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2006. – № 4 (29). – С. 298–302.
163. Prevalence of cardiovascular disease and its risk factors in primary aldosteronism: a multicenter study in Japan / Y. Ohno [и др.] // *Hypertension*. – 2018. – № 3 (71). – С. 530–537.

164. Prevalence of functioning adrenal incidentalomas: a systematic review and meta-analysis / E. Sconfienza [и др.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2023. – № 7 (108). – С. 1813–1823.

165. Primary aldosteronism combined with preclinical Cushing's syndrome in an elderly patient / H. Fujii [и др.] // Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society. – 2005. – № 11 (69). – С. 1425–1427.

166. Primary aldosteronism concurrent with subclinical Cushing's syndrome: a case report and review of the literature / Y. Zhang [и др.] // Journal of Medical Case Reports. – 2020. – № 14. – С. 32.

167. Prolonged adrenal insufficiency after unilateral adrenalectomy for Cushing's Syndrome / B. Kulshreshtha [и др.] // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2015. – № 3 (19). – С. 430–432.

168. Prolonged zona glomerulosa insufficiency causing hyperkalemia in primary aldosteronism after adrenalectomy / E. Fischer [и др.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012. – № 11 (97). – С. 3965–3973.

169. Quencer, K. B. Adrenal vein sampling: technique and protocol, a systematic review / K. B. Quencer // CVIR endovascular. – 2021. – № 1 (4). – С. 38.

170. Radiomics in the characterization of lipid-poor adrenal adenomas at unenhanced CT: time to look beyond usual density metrics / G. Feliciani [и др.] // European Radiology. – 2024. – № 1 (34). – С. 422–432.

171. Retroperitoneal endoscopic adrenalectomy: an experimental study / L. M. Brunt [и др.] // Surgical laparoscopy & endoscopy. – 1993. – № 4 (3). – С. 300–306.

172. Robot-assisted partial adrenalectomy for the treatment of Conn's syndrome: surgical technique, and perioperative and functional outcomes / G. Simone [и др.] // European Urology. – 2019. – № 5 (75). – С. 811–816.

173. Role of adrenal vein sampling in guiding surgical decision in primary aldosteronism / N. Younes [и др.] // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. – 2023. – № 7/8 (131). – С. 418–434.

174. Safety and efficacy of bilateral superselective adrenal arterial embolization for treatment of idiopathic hyperaldosteronism: a prospective single-center study / M. Mao [и др.] // BMC Surgery. – 2024. – № 24. – С. 242.
175. Screening for primary aldosteronism among hypertensive adults with obstructive sleep apnea: a retrospective population-based study / G. L. Hundemer [и др.] // American Journal of Hypertension. – 2023. – № 7 (36). – С. 363–371.
176. Shibata, H. Adrenal ablation therapy for unilateral primary aldosteronism: pros and cons / H. Shibata // Hypertension Research. – 2023. – № 3 (46). – С. 787–789.
177. Song, J. H. The incidental indeterminate adrenal mass on CT (> 10 H) in patients without cancer: is further imaging necessary? Follow-up of 321 consecutive indeterminate adrenal masses / J. H. Song, F. S. Chaudhry, W. W. Mayo-Smith // AJR. American journal of roentgenology. – 2007. – № 5 (189). – С. 1119–1123.
178. Standards of ultrasound imaging of the adrenal glands / R. Z. Słapa [и др.] // Journal of Ultrasonography. – 2015. – № 63 (15). – С. 377–387.
179. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism / W. Arlt [и др.] // JCI insight. – 2017. – № 8 (2). – С. e93136.
180. Subtype diagnosis of primary aldosteronism: is adrenal vein sampling always necessary? / F. Buffolo [и др.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – № 4 (18). – С. 848.
181. Superselective adrenal arterial embolization for idiopathic hyperaldosteronism: 12-month results from a proof-of-principle trial / H. Dong [и др.] // Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions. – 2021. – Vol. 97 (Suppl 2). – С. 976–981.
182. Superselective adrenal arterial embolization for primary aldosteronism without lateralized aldosterone secretion: an efficacy and safety, proof-of-principle study / J. Qiu [и др.] // Official Journal of the Japanese Society of Hypertension. – 2023. – № 5 (46). – С. 1297–1310.
183. Symptom resolution and recurrence outcomes after partial versus total laparoscopic adrenalectomy: 13 years of experience with medium-long term follow up / N. Simforoosh [и др.] // Urology journal. – 2020. – № 2 (18). – С. 165–170.



184. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism / M. J. E. Kempers [и др.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2009. – № 5 (151). – С. 329–337.

185. Tailored approach in adrenal surgery: retroperitoneoscopic partial adrenalectomy / P. F. Alesina [и др.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – № 13. – С. 855326.

186. Texture analysis as a radiomic marker for differentiating benign from malignant adrenal tumors / Yu H. [и др.] // *Journal of Computer Assisted Tomography*. – 2020. – № 5 (44). – С. 766–771.

187. Tezuka, Y. Real-world effectiveness of mineralocorticoid receptor antagonists in primary aldosteronism / Y. Tezuka, A. F. Turcu // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – № 12. – С. 625457.

188. The 2020 Italian society of arterial hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism / G. P. Rossi [и др.] // *International Journal of Cardiology Hypertension*. – 2020. – № 5. – С. 100029.

189. The current state of animal models in research: A review / N. B. Robinson [и др.] // *International Journal of Surgery*. – 2019. – № 72. – С. 9–13.

190. The development and anatomy of adrenal glands / R. K. Narayan [и др.]. – IntechOpen, 2022.

191. The etiological profile of adrenal incidentalomas / F.-Z. Lahmamssi [и др.] // *Cureus*. – 2024. – № 12 (14). – С. e32564.

192. The functional vascular anatomy of the swine for research / J. Edwards [и др.] // *Vascular*. – 2022. – № 2 (30). – С. 392–402.

193. The impact of superselective adrenal artery embolization on renal function in patients with primary aldosteronism: a prospective cohort study / Z.-Q. Lai [и др.] // *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*. – 2024. – № 47 (4). – С. 944–958.

194. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline / J. W. Funder [и др.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – № 5 (101). – С. 1889–1916.

195. The outcomes of transcatheter adrenal ablation in patients with primary aldosteronism: a systematic review and meta-analysis / S. Yang [и др.] // *BMC Endocrine Disorders*. – 2023. – № 1 (23). – С. 1–8.

196. Themes, U. F. O. Adrenal gland embryology, anatomy, and physiology / U. F. O. Themes. – Текст электронный // *Oncohemakey*. – URL: <https://oncohemakey.com/adrenal-gland-embryology-anatomy-and-physiology/> (дата обращения: 03.03.2024).

197. Transvenous radiofrequency ablation of adrenal gland: experimental study / H. Sakakibara [и др.] // *Cardiovascular and Interventional Radiology*. – 2022. – № 8 (45). – С. 1178–1185.

198. Transvenous radiofrequency catheter ablation for an aldosterone-producing tumor of the left adrenal gland: A first in human case report / S. Oguro [и др.] // *Cardiovascular and Interventional Radiology*. – 2023. – № 12 (46). – С. 1666–1673.

199. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline / L. K. Nieman [и др.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – № 8 (100). – С. 2807.

200. Treatment of primary aldosteronism: Clinical practice guidelines of the Taiwan Society of Aldosteronism / C.-S. Tseng [и др.] // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2023. – Vol. 123 (suppl 2). – С. S125–S134.

201. Two nomograms based on radiomics models using triphasic CT for differentiation of adrenal lipid-poor benign lesions and metastases in a cancer population: an exploratory study / G. Wang [и др.] // *European Radiology*. – 2023. – № 3 (33). – С. 1873–1883.

202. Use of plasma metanephrine to aid adrenal venous sampling in combined aldosterone and cortisol over-secretion / R. Goupil [и др.] // *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. – 2015. – № 2015. – С. 150075.

203. Van der Walt, I. S. Adrenal gland-sparing transcatheter embolisation of an aldosteronoma for the treatment of refractory hypertension / I. S. Van der Walt, M. Brown, S. Lodh // *Radiology Case Reports*. – 2022. – № 4 (17). – С. 1088–1094.

204. Vinson, G. P. The mammalian adrenal circulation and the relationship between adrenal blood flow and steroidogenesis / G. P. Vinson, J. A. Pudney, B. J. Whitehouse // The Journal of Endocrinology. – 1985. – № 2 (105). – C. 285–294.

205. Walz, M. K. Adrenalectomy for preservation of adrenocortical function. Indication and results / M. K. Walz // Der Chirurg; Zeitschrift Fur Alle Gebiete Der Operativen Medizen. – 2009. – № 2 (80). – C. 99–104.

206. Yokota, K. Adrenal arterial embolization: a possible new treatment for patients with primary aldosteronism / K. Yokota // Hypertension Research. – 2024. – № 2 (47). – C. 358–360.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|     |                                                                                          |       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1.  | Рисунок 1 – Проведение МСКТ кроликам. ....                                               | С. 41 |
| 2.  | Рисунок 2 – Проведение МСКТ свиньям вьетнамской<br>вислобрюхой породы. ....              | С. 42 |
| 3.  | Рисунок 3 – Инвазивная ангиография аорты и висцеральных<br>сосудов у кролика. ....       | С. 44 |
| 4.  | Рисунок 4 – Инвазивная ангиография висцеральных сосудов<br>свиньи. ....                  | С. 45 |
| 5.  | Рисунок 5 – Рентген установка С-дуга, Siemens Healthineers Cios<br>Spin. ....            | С. 48 |
| 6.  | Рисунок 6 – Инструменты для эндоваскулярной эмболизации<br>надпочечниковой артерии. .... | С. 49 |
| 7.  | Рисунок 7 – Катетеризация правой надпочечниковой артерии. ....                           | С. 50 |
| 8.  | Рисунок 8 – Катетеризация левой надпочечниковой артерии. ....                            | С. 51 |
| 9.  | Рисунок 9 – Эмболизация правой и левой надпочечниковых<br>артерий. ....                  | С. 53 |
| 10. | Рисунок 10 – Набор инструментов для эндовидеохирургии. ....                              | С. 56 |
| 11. | Рисунок 11 – LigaSure (электрохирургический блок ForceTriad). ....                       | С. 57 |
| 12. | Рисунок 12 – Отведение и фиксация печени. ....                                           | С. 58 |
| 13. | Рисунок 13 – Рассечение брюшины электрохирургическим<br>крючком. ....                    | С. 59 |
| 14. | Рисунок 14 – Расширение трансперитонеального доступа<br>ножницами. ....                  | С. 60 |
| 15. | Рисунок 15 – Мобилизация надпочечника. ....                                              | С. 61 |
| 16. | Рисунок 16 – Выполнение частичной резекции надпочечника. ....                            | С. 62 |
| 17. | Рисунок 17 – Ложе надпочечника после его полного удаления. ....                          | С. 62 |
| 18. | Рисунок 18 – МСКТ ангиография аорты и висцеральных сосудов у<br>кролика. ....            | С. 65 |
| 19. | Рисунок 19 – МСКТ ангиография аорты и висцеральных сосудов у                             |       |

|                                                                                                                                                 |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| свиньи. ....                                                                                                                                    | С. 67 |
| 20. Рисунок 20 – Органокomплекс, включающий почки, надпочечники, нижнюю полую вену и абдоминальную часть аорты с её висцеральными ветвями. .... | С. 70 |
| 21. Рисунок 21 – Макропрепараты надпочечников ЭЖ. ....                                                                                          | С. 71 |
| 22. Рисунок 22 – Микроскопическая картина надпочечника человека в норме, окраска гемотоксилином-эозином. ....                                   | С. 72 |
| 23. Рисунок 23 – Микроскопическая картина надпочечника свиньи в норме. ....                                                                     | С. 72 |
| 24. Рисунок 24 – Гистологическая картина паренхимы надпочечника после эмболизации микросферами. ....                                            | С. 73 |
| 25. Рисунок 25 – Гистологическая картина надпочечника после эмболизации Этоксисклеролом. Окрашивание гематоксилином и эозином. ....             | С. 74 |
| 26. Рисунок 26 – Гистологическая картина надпочечника в норме. ....                                                                             | С. 76 |
| 27. Рисунок 27 – Диаграмма динамики изменения систолического артериального давления в экспериментальных группах. ....                           | С. 79 |
| 28. Рисунок 28 – Диаграмма динамики изменения диастолического артериального давления в экспериментальных группах. ....                          | С. 80 |
| 29. Рисунок 29 – Диаграмма динамики изменения частоты сердечных сокращений в экспериментальных группах. ....                                    | С. 81 |
| 30. Рисунок 30 – Диаграмма средних значений и 95 % доверительного интервала САД для двух типов операции. ....                                   | С. 82 |
| 31. Рисунок 31 – Диаграмма средних значений и 95 % доверительного интервала САД спустя сутки после операции для двух типов операции. ....       | С. 83 |
| 32. Рисунок 32 – Диаграмма САД до операции. ....                                                                                                | С. 84 |
| 33. Рисунок 33 – Диаграмма ДАД до операции. ....                                                                                                | С. 84 |
| 34. Рисунок 34 – Диаграмма ДАД после операции. ....                                                                                             | С. 85 |
| 35. Рисунок 35 – Диаграмма ДАД спустя сутки после операции. ....                                                                                | С. 85 |

36. Рисунок 36 – Диаграмма ЧСС до операции. . . . . С. 86
37. Рисунок 37 – Диаграмма ЧСС после операции. . . . . С. 86
38. Рисунок 38 – Диаграмма ЧСС спустя сутки после операции. . . . . С. 87
39. Рисунок 39 – Диаграмма динамики САД в экспериментальных группах при проведении парного сравнения с фиксацией фактора «операция». . . . . С. 98
40. Рисунок 40 – Диаграмма динамики ДАД в экспериментальных группах при проведении парного сравнения с фиксацией фактора «операция». . . . . С. 99
41. Рисунок 41 – Диаграмма динамики ЧСС в экспериментальных группах при проведении парного сравнения с фиксацией фактора «операция». . . . . С. 100
42. Рисунок 42 – Диаграмма динамики САД в экспериментальных группах при проведении парного сравнения с фиксацией фактора «время». . . . . С. 104
43. Рисунок 43 – Диаграмма динамики ДАД в экспериментальных группах при проведении парного сравнения с фиксацией фактора «время». . . . . С. 105
44. Рисунок 44 – Диаграмма динамики ЧСС в экспериментальных группах при проведении парного сравнения с фиксацией фактора «время». . . . . С. 106
45. Рисунок 45 – Диаграмма показателей САД до операции:  $F(1, 24) = 0,202$ ,  $p = 0,657$ , частичная  $\eta^2 = 0,008$ ; нет значительного различия САД до операции между группами. . . . . С. 108
46. Рисунок 46 – Диаграмма показателей САД после операции:  $F(1, 24) = 58,408$ ,  $p = 0,000$ , частичная  $\eta^2 = 0,709$ ; значительное различие САД после операции между группами. Высокая величина эффекта (70,9 %). . . . . С. 108
47. Рисунок 47 – Диаграмма показателей САД через сутки после операции:  $F(1, 24) = 78,834$ ,  $p = 0,000$ , частичная  $\eta^2 = 0,767$ ;

- Значительное различие САД через сутки после операции между группами. Очень высокая величина эффекта (76,7 %). . . . . С. 109
48. Рисунок 48 – Диаграмма показателей ДАД до операции:  $F(1, 24) = 0,011$ ,  $p = 0,917$ , частичная  $\eta^2 = 0,000$ ; нет значительного различия ДАД до операции между группами. . . . . С. 109
49. Рисунок 49 – Диаграмма показателей ДАД после операции:  $F(1, 24) = 5,428$ ,  $p = 0,029$ , частичная  $\eta^2 = 0,184$ ; Значительное различие ДАД после операции между группами. Умеренная величина эффекта (18,4 %). . . . . С. 110
50. Рисунок 50 – Диаграмма показателей ДАД через сутки после операции:  $F(1, 24) = 12,964$ ,  $p = 0,001$ , частичная  $\eta^2 = 0,351$ ; значительное различие ДАД через сутки после операции между группами. Умеренная величина эффекта (35,1 %). . . . . С.110
51. Рисунок 51 – Диаграмма показателей ЧСС до операции:  $F(1, 24) = 0,265$ ,  $p = 0,611$ , частичная  $\eta^2 = 0,011$ ; Нет значительного различия ЧСС до операции между группами. . . . . С. 111
52. Рисунок 52 – Диаграмма показателей ЧСС после операции:  $F(1, 24) = 0,203$ ,  $p = 0,656$ , частичная  $\eta^2 = 0,008$ ; Нет значительного различия ЧСС после операции между группами. . . . . С. 111
53. Рисунок 53 – Диаграмма показателей ЧСС через сутки после операции:  $F(1, 24) = 13,472$ ,  $p = 0,001$ , частичная  $\eta^2 = 0,360$ ; Значительное различие ЧСС через сутки после операции между группами. Умеренная величина эффекта (36,0 %). . . . . С. 112
54. Рисунок 54 – Диаграмма динамики САД в группах сравнения. . . . . С. 115
55. Рисунок 55 – Диаграмма динамики ДАД в группах сравнения. . . . . С. 115
56. Рисунок 56 – Диаграмма динамики ЧСС в группах сравнения. . . . . С. 116
57. Таблица 1 – Встречаемость различного типа опухолей при случайном их выявлении (сводные данные литературы). . . . . С. 16
58. Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов с альдостерон-кортизолпродуцирующими поражениями

|                                                                                                                             |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| надпочечников. ....                                                                                                         | С. 29  |
| 59. Таблица 3 – Результаты ССЗБК пациентов с альдостерон-<br>кортизолпродуцирующими поражениями надпочечников. ....         | С. 31  |
| 60. Таблица 4 – Динамика изменений АД и ЧСС у ЭЖ до и после<br>окклюзии надпочечниковых артерий, МЕ ( $Q_1$ ; $Q_3$ ). .... | С. 78  |
| 61. Таблица 5 – Оценка главных эффектов и взаимосвязей F-тестом<br>(p-value). ....                                          | С. 88  |
| 62. Таблица 6 – Динамика изменений АД и ЧСС у ЭЖ до и после двух<br>видов оперативного вмешательства, МЕ (95 % ДИ). ....    | С. 90  |
| 63. Таблица 7 – Межгрупповые факторы. ....                                                                                  | С. 91  |
| 64. Таблица 8 – Описание статистики зависимых и независимых<br>переменных по уровням. ....                                  | С. 92  |
| 65. Таблица 9 – Критерии межгрупповых эффектов дисперсионного<br>анализа. ....                                              | С. 94  |
| 66. Таблица 10 – Фиксация фактора «операция». ....                                                                          | С. 95  |
| 67. Таблица 11 – Парные сравнения с фиксацией фактора «время». ...                                                          | С. 102 |
| 68. Таблица 12 – Анализ простых эффектов. ....                                                                              | С. 107 |
| 69. Таблица 13 – Динамика изменений АД и ЧСС у ЭЖ до и после<br>двух видов оперативного вмешательства, МЕ (95 % ДИ). ....   | С. 113 |
| 70. Таблица 14 – Парные сравнения влияния метода лечения и<br>времени на зависимые переменные. ....                         | С. 114 |