

*На правах рукописи*

**ЛУКЬЯНОВ СЕРГЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ  
ПОДГОТОВКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ**

14.01.17 –хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Сергийко Сергей Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,

**профессор, член-корреспондент РАН Ромашенко Павел Николаевич**

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра факультетской хирургии имени С.П.Федорова, заместитель начальника кафедры

доктор медицинских наук, доцент

**Краснов Леонид Михайлович**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, начальник научно-образовательного отдела, профессор кафедры факультетской хирургии

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Защита состоится 18 мая 2017 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г.Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ (г.Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте [www.psmu.ru](http://www.psmu.ru), а авторефератом на сайтах [www.psmu.ru](http://www.psmu.ru) и [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

*Малютина Наталья Николаевна*

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы исследования.** Синдром артериальной гипертензии является ведущим клиническим проявлением феохромоцитомы. Ориентируясь на его выраженность, клиницисты выделяют постоянную, пароксизмальную, смешанную и бессимптомную или «немую» формы феохромоцитомы [И.И. Дедов и др., 2005]. Артериальная гипертензия является важным, но не единственным симптомом заболевания. Многообразие клинических форм и проявлений феохромоцитомы приводит нередко к поздней диагностике данного заболевания [J.W. Lenders, 2014].

Гиперсекреция катехоламинов, синтезируемых феохромоцитомой, повышает системный сосудистый тонус, увеличивает частоту сердечных сокращений и сократительную способность миокарда, приводит к развитию недостаточности кровообращения [I. Pias, 2008]. В наиболее тяжелых случаях может развиваться смертельно - опасное состояние – синдром «неуправляемой гемодинамики» [М.А. Лысенко, 2013]. При этом структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных феохромоцитомой (ФХЦ) изучены недостаточно [С.В. Сергийко, 2011] и без учета вариантов её клинического течения.

Своевременная диагностика и адекватное хирургическое удаление феохромоцитомы, в большинстве случаев приводит к полному излечению пациентов и предупреждает развитие осложнений, связанных с артериальной гипертензией [Д.Г. Бельцевич, 2007]. Опасность оперативного лечения феохромоцитомы заключается в массивном выбросе катехоламинов опухолью в общий кровоток на этапе её мобилизации и внезапном резким уменьшением их концентрации в крови после перевязки сосудистой ножки и удаления феохромоцитомы, приводящим к развитию гемодинамических осложнений [А.П. Колеватов, 2013]. Особо опасны не диагностированные до операции «немые» феохромоцитомы, которые могут сопровождаться неожиданными тяжелыми нарушениями кровообращения во время и после операции [E.L. Bravo, 2003].

### **Степень разработанности темы исследования**

Предоперационная подготовка  $\alpha$ -адреноблокаторами, снижающая избыточное влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему, считается необходимым этапом подготовки больных феохромоцитомой к операции [K. Pasak et al., 2007]. В настоящее время отсутствуют единые общепризнанные критерии эффективности такой предоперационной подготовки [Г.А. Мельниченко и др., 2015]. Нередко адекватность предоперационной подготовки при феохромоцитоме по-прежнему оценивается лишь по показателям частоты пульса и уровня артериального давления, частоте и выраженности кризовых эпизодов артериальной гипертензии [М.Ф. Заривчацкий, 2013]. При этом

используемый оценочный тезис – «уменьшения, либо исчезновения гипертензивных кризов» является достаточно «размытым» и лишенным конкретных объективных критериев.

Существующие алгоритмы предоперационной подготовки не конкретны, не учитывают особенностей клинического течения различных форм феохромоцитом, что вызывает ряд вопросов: Как оценить исчезновение гипертензивных кризов на фоне проводимой предоперационной подготовки у больных с постоянным повышением АД при феохромоцитоме? Как долго готовить больных к операции с пароксизмальной формой феохромоцитомы при наличии редких гипертензивных кризов? Нужно ли проводить предоперационную  $\alpha$ -адреноблокаду у пациентов с подозрением на «немую» феохромоцитому и как оценивать её эффективность?

Остается малоизученным влияние операционного доступа и технологии адреналэктомии на показатели кровообращения у больных феохромоцитомой [С.В. Сергийко, 2010]. Все вышеизложенное послужило поводом для проведения настоящего исследования.

**Цель исследования** - улучшение результатов лечения больных феохромоцитомой путем оптимизации тактики предоперационной подготовки.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-морфологические особенности феохромоцитом у больных с различными вариантами её клинического течения.
2. Уточнить особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных феохромоцитомой с различными вариантами клинического течения при помощи биоимпедансной реографии, суточного мониторинга артериального давления и эхокардиографии.
3. Оценить влияние предоперационной подготовки  $\alpha$ -адреноблокаторами на показатели гемодинамики и разработать алгоритм ее проведения у больных феохромоцитомой с различными вариантами её клинического течения.
4. Изучить влияние предоперационной подготовки и операционного доступа на периоперационные показатели кровообращения у больных феохромоцитомой.

#### **Научная новизна работы**

На основании комплексной оценки параметров кровообращения впервые выявлены структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, характерные для

больных с различными вариантами клинического течения феохромоцитомы. Максимальные нарушения микроциркуляции обнаружены у больных с постоянной и смешанной формами артериальной гипертензии, скрытая дисфункция симпатoadrenalовой системы - у пациентов с «немой» феохромоцитомой.

Представлены объективные критерии эффективности предоперационной подготовки больных феохромоцитомой в зависимости от варианта клинического течения, основанные на нормализации показателей биоимпедансной реографии (индекса общего периферического сопротивления и амплитуды фотоплетизмографии).

Разработан лечебно-диагностический алгоритм предоперационной подготовки больных с различными формами клинического течения феохромоцитомы, включающий мониторинг показателей биоимпедансной реографии в процессе её проведения.

На основании выраженности нарушений кровообращения в периоперационном периоде доказано преимущество объективных критериев оценки эффективности предоперационной  $\alpha$ -адреноблокады с использованием неинвазивных методов гемодинамических исследований.

Изучено влияние операционного доступа на периоперационные параметры кровообращения в зависимости от качества предоперационной подготовки. Обоснована возможность выполнения адреналэктомии при феохромоцитоме из мини-доступа после адекватной предоперационной подготовки.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Определены объективные критерии оценки качества предоперационной подготовки больных феохромоцитомой с различными вариантами клинического течения, основанные на мониторинге показателей неинвазивных методов оценки кровообращения.

Установлено, что продолжительность предоперационной подготовки у больных феохромоцитомой должна регламентироваться выраженностью исходных нарушений кровообращения до их нормализации под контролем показателей реографии в динамике. Разработан алгоритм предоперационной подготовки больных феохромоцитомой, учитывающий её клиническую форму, под объективным контролем эффективности лечения.

Рекомендовано выполнять оперативные вмешательства при феохромоцитомах лишь при условии адекватно проведенной предоперационной подготовки: снижении индекса общего периферического сопротивления сосудов ниже  $1600 \text{ дин.с.см}^{-5}$  и повышении амплитуды пульсации периферических сосудов выше 40 перф.ед. соответственно без ущерба для других звеньев кровообращения.

Доказана возможность выполнения адреналэктомии при феохромоцитоме из мини-доступа после адекватной предоперационной подготовки, позволяющая начинать операцию не с выделения и перевязки надпочечниковой вены, а с мобилизации опухоли без отрицательного влияния на показатели интраоперационной гемодинамики.

### **Методология и методы исследования**

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объект исследования – больные феохромоцитомой. Предмет исследования – результаты лечения больных феохромоцитомой, включающие предоперационную подготовку и оперативное лечение.

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

1. Наиболее выраженные нарушения кровообращения, а также клиническая симптоматика выявлены у пациентов со смешанной и постоянной формами феохромоцитом. Для пациентов с «немой» феохромоцитомой характерна скрытая дисфункция симпато-адреналовой системы.

2. После достижения клинической нормализации АД и ЧСС в процессе предоперационной подготовки, у больных феохромоцитомой сохраняются опасные скрытые нарушения кровообращения, требующие продолжения приема  $\alpha$ -адреноблокаторов до нормализации показателей реографии. Более продолжительная предоперационная подготовка необходима пациентам со смешанной и постоянной формой феохромоцитомы.

3. Объективная оценка адекватности предоперационной подготовки, основанная на комплексном анализе показателей кровообращения, обеспечивает безопасное течение операции и периоперационного периода, при этом вид хирургического доступа не оказывает существенного влияния на показатели интраоперационной гемодинамики.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены в практическую деятельность муниципального автономного учреждения здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени городская клиническая больница №1 города Челябинск (акт о внедрении «способ предоперационной подготовки больного с феохромоцитомой», выдан 3.02.2016 муниципальным автономным учреждением здравоохранения Ордена Трудового Красного Знамени городская клиническая больница №1 города Челябинск) и используются в учебном процессе на кафедре Общей хирургии Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 1.09.2015 года (протокол №1 от 30.08.2015 г.).

### **Связь работы с научными программами**

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР совершенствование многокомпонентных лучевых и комбинированных технологий диагностики и лечения злокачественных новообразований различных органов и систем (№ государственной регистрации 01201255860). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Специальность, которой соответствует диссертация**

Областью исследования представленной научной работы является изучение причин, механизмов развития и распространенности феохромоцитом, разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения феохромоцитомы, клиническая разработка методов лечения феохромоцитомы и их внедрение в клиническую практику.

Указанная область и способы исследования соответствуют специальности 14.01.17 - хирургия.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании. Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей (Бельцевич Д.Г. 2013; Краснов Л.М. 2005; Ромащенко П.Н. 2007; Ветшев П.С.2005; Дедов И.И. 2005; Калинин А.П. 2007). Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ Excel и Statistica 10.

Основные положения диссертации представлены на международном симпозиуме по малоинвазивным технологиям в хирургической эндокринологии (Санкт-Петербург, 2008), XVII Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с международным участием (Пермь, 2008), XVIII Российском симпозиуме с международным участием (Ижевск, 2009), XIX Российском симпозиуме с международным участием (Челябинск,

2010), международном научном форуме «Новообразования надпочечников и нейроэндокринные опухоли» (Санкт-Петербург, 2011), втором Украинско-Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии (Харьков, 2011), 1-ой научно-практической конференции эндокринологов Уральского Федерального округа (Екатеринбург, 2011), XX Российском симпозиуме по хирургической эндокринологии с международным участием (Казань, 2012), III Украинско-Российском симпозиуме «Аспекты хирургической эндокринологии» (Запорожье, 2013), Российском симпозиуме с международным участием «Хирургия эндокринных желез» (Санкт-Петербург 2014), XXV Российском симпозиуме с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения» (Самара, 2015).

### **Личный вклад автора в исследование**

Работа является самостоятельным трудом соискателя. Автором разработан дизайн исследования, реализованы основные его этапы, систематизирован материал, проведены статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов. Автор принимал участие в обследовании и оперативном лечении 32 (28,6%) больных, включенных в диссертационное исследование.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлена заявка на патент РФ «Способ предоперационной подготовки больного с феохромоцитомой» (Заявка № 2016103350 от 02.02.2016).

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация представлена на 137 страницах. Материал иллюстрирован 31 таблицей и 20 рисунками. Библиография включает 91 отечественных и 74 зарубежных источника (всего 165).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на кафедре общей хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета на базе МАУЗ ГKB № 1 (Челябинской городской клинической больницы № 1). Настоящее клиническое исследование проведено на основании анализа результатов хирургического лечения 112 больных с

феохромоцитомами в период с 2000 по 2015 годы. Дизайн исследования: одноцентровое ретроспективное прямое сравнительное клиническое исследование (рис. 1).



Рисунок. 1. Дизайн исследования

В зависимости от клинических проявлений синдрома АГ, больные феохромоцитомой были разделены на 4 группы сравнения – с постоянной, пароксизмальной, смешанной и «немой» формой.

Контрольные группы составили 64 больных с гипертонической болезнью I – III ст. и 30 здоровых людей. Пациенты контрольных групп были обследованы в отделении функциональной диагностики МАУЗ ЧГКБ №1 (заведующая отделением функциональной диагностики Палько Н.Н.). В первой контрольной группе АГ I степени имели 38 (59,4 %) человек, II степени - 24 (37,5 %), III степени – 2 (3,1 %). У здоровых людей величина АД не превышала 130/90 мм. рт. ст.

**Критерии для включения больных в исследование:** 1. Мужчины и женщины с доброкачественными хромаффинными опухолями надпочечниковой локализации в возрасте от 18 до 67 лет. 2. Оперативное лечение - адреналэктомия с использованием различных хирургических доступов и технологий. 3. Морфологическое подтверждение феохромоцитомы в удаленной опухоли. **Критерии исключения больных из исследования:** 1. Возраст больных младше 18 и старше 67 лет. 2. Двухсторонние феохромоцитомы. 3. Злокачественные феохромоцитомы (феохромобластомы). 4. Вненадпочечниковые хромаффинномы.

**На первом этапе** исследования изучались клинико-морфологические особенности в основных клинических группах больных феохромоцитомой (клиническое течение, результаты лабораторной диагностики, патоморфологические изменения). При обследовании больных учитывали клинические и анамнестические данные. Использовали лабораторные, лучевые, ультразвуковые и морфологические методы исследования.

**На втором этапе** работы оценивалось структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных ФХЦ в сравниваемых группах (исходно, на этапе предоперационной подготовки и в периоперационном периоде). Для изучения сердечно-сосудистой системы у больных с феохромоцитомой проведено комплексное гемодинамическое исследование, включающее эхокардиографию (ЭхоКГ), биоимпедансную реографию, суточный мониторинг артериального давления (СМАД). ЭхоКГ осуществляли на аппарате "Siemens G-50". Исследование суточного мониторинга артериального давления (СМАД) проводили на аппарате АВРМ 01 Meditech. Реографию проводили с применением монитора МАРГ 10-01 («Микролюкс», Челябинск, Россия. Регистрационное удостоверение Минздрава РФ № 29/08050902/4634-02 от 27.10.2002, сертификат соответствия № РОСС. RU. АЮ 45.В00211). Оценивали следующие показатели: систолический индекс (СИ), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), амплитуду пульсации периферических сосудов (АФПГ), конечный диастолический индекс (КДИ), индекс общего периферического сопротивления сосудов (иОПСС), сатурацию тканей кислородом. Также фиксировалась частота сердечных сокращений (ЧСС). Интерпретация данных реографии проводилась совместно с заведующим кафедрой анестезиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России д.м.н. Астаховым А.А.

Предоперационная подготовка, включающая применение селективного  $\alpha$ -адреноблокатора (доксазозин), проводилась у 102 (91,1%) из 112 пациентов с феохромоцитомами. Предоперационная подготовка не применялась у 10 больных с «немыми» феохромоцитомами. Об эффективности и достаточности  $\alpha$ -адреноблокады в сравниваемых группах больных судили по традиционным клиническим критериям и по данным реографии. На начальных этапах нашего исследования, готовность больных к оперативному лечению оценивали на основании субъективных ощущений пациентов и данных аутометрии АД и ЧСС. Доза и продолжительность приёма  $\alpha$ -адреноблокаторов подбирались индивидуально до нормализации ЧСС и достижения нормального значения уровня артериального давления без гемодинамических кризов. Терминологически такой способ проведения предоперационной подготовки мы назвали «**традиционным**». У другой части больных для оценки готовности к оперативному лечению дополнительно исследовали показатели биоимпедансной реографии, которую проводили исходно и после

достижения традиционных клинических критериев достаточности предоперационной подготовки. В дальнейший прием  $\alpha$ -адреноблокатора продолжали под контролем РВГ каждые 3 дня. Данный способ предоперационной подготовки с использованием биоимпедансной реографии терминологически мы назвали «гемодинамическим». На основании полученных результатов создали алгоритм дифференцированной предоперационной подготовки больных ФХЦ в зависимости от варианта её клинического течения.

Для уточнения эффективности предложенного способа предоперационной подготовки, была изучена динамика показателей АД и ЧСС во время операции у больных ФХЦ. Исследовались интенсивность эпизодов артериальной гипертензии и/или гипотензии, а также показатели ЧСС на различных этапах оперативного лечения: укладка пациента на операционный стол; доступ к надпочечнику; мобилизация опухоли; после лигирования центральной вены надпочечника; ушивание операционной раны. Сравнительная оценка влияния операционного доступа на показатели кровообращения в зависимости от способа оценки качества предоперационной подготовки («традиционный» или «гемодинамический») проведена у 65 больных, оперированных из торакофренолапаротомного доступа и 31 пациента, оперированного с использованием технологии мини-доступа.

Статистический анализ производили методами вариационной статистики на компьютере с использованием программ Excel и Statistica 10. Для проверки гипотезы о нормальном распределении выборки использован критерий Шапиро-Уилка и/или критерий Пирсона. Параметрические данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – доверительный интервал. Относительные частоты представлены в процентах (%). При сравнении несвязанных групп применяли критерий Манна-Уитни, для связанных групп использован критерий Вилксона. Непараметрические данные представлены в виде медианы ( $Me$ ), а в качестве меры дисперсии выбран межквартильный размах и/или доверительный интервал. Для сравнения дихотомических и категориальных показателей в двух группах использовались: при ожидаемых частотах в одной или более ячеек менее 5 - точный критерий Фишера, в противном случае - критерий  $\chi^2$ . Для сравнения категориальных показателей в более чем двух группах первоначально использовался критерий  $\chi^2$  для доказательства интегральных различий между группами с последующим их попарным сравнением с помощью точного теста Фишера. Во всех случаях были использованы двусторонние варианты критериев. За уровень доверительной вероятности был выбран  $p=0,05$ . Оценка статистической значимости различий при сравнении трех и более групп проводилась с использованием критерия Фридмана с

последующим попарным сравнением групп с помощью критерия Манна-Уитни. Для оценки диагностической значимости лабораторных исследований определяли чувствительность метода = истинно-положительный результат/(истинно-положительный + ложно - отрицательный результат). Для оценки эффективности способа лечения рассчитывали: частоту неблагоприятных исходов в контрольной группе (ЧИК) и группе лечения (ЧИЛ) = числу неблагоприятных исходов / общее число наблюдений; снижение абсолютного риска развития неблагоприятного исхода (САР) = ЧИК-ЧИЛ; снижение относительного риска развития неблагоприятного исхода (СОР) = ЧИК/ЧИЛ; число больных, которых нужно лечить для предотвращения одного неблагоприятного события (ЧБНЛ) = 1/САР.

### Результаты исследования и их обсуждение

Синдром артериальной гипертензии, отмеченный у подавляющего большинства больных - 104 (92,9%), был основным, но не единственным проявлением ФХЦ (рис. 2).



Рисунок 2. Клинические проявления феохромоцитомы в зависимости от варианта клинического течения (Абс.)

Кроме АГ, наиболее часто больные жаловались на утомляемость и слабость – 104 (92,2%), потливость, боли в сердце, бледность кожных покровов, ощущение внутренней дрожи – 74 (66,1%), снижение остроты зрения – 36 (32,1%). Самая высокая частота встречаемости этих симптомов отмечена у пациентов со смешанной и постоянной формой артериальной гипертензии при ФХЦ. Несмотря на отсутствие артериальной гипертензии, пациенты с «немыми» феохромоцитомами также предъявляли различные пассивные жалобы (утомляемость (66,7%), головную боль (26,7%), бледность кожи (13,3%)).

Чувствительность метода определения конъюгированных метанефринов в суточной моче различалась в зависимости от варианта клинического течения феохромоцитомы. При смешанной форме феохромоцитомы чувствительность метода составила 100%, при пароксизмальной форме - 85,7%, а при постоянной и «немой» формах заболевания лишь 75%. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что нормальный уровень метанефринов в моче не может полностью исключить диагноз феохромоцитомы. При исследовании типа секреторной активности, было установлено, что для пароксизмальной формы феохромоцитомы характерен норадреналиновый тип секреции, а для постоянной и смешанной формы ФХЦ - адреналин-норадреналиновый (смешанный), что вероятно и обуславливает наиболее яркую клиническую симптоматику у этих больных. Размеры удаленных новообразований и гистологическое строение не оказывали влияние на клинические проявления феохромоцитом (табл. 1).

Таблица 1

**Гистологическая структура и размеры ФХЦ в сравниваемых группах**

Гистологический тип ФХЦ	Постоянная форма Абс (%)	Пароксизмальная форма Абс (%)	Смешанная форма Абс (%)	«немая» форма Абс (%)
Солидный	11(44)	24(57,1)	15(50)	8(53,3)
Альвеолярный	6(24)	8(19)	6(20)	4(26,7)
Трабекулярный	3(12)	6(14,3)	2(6,7)	0(0)
Смешанный	5(20)	4(9,6)	7(23,3)	3(20)
Размер опухоли M±σ	5,9±2,7	6,2±1,5	5,8±2,6	5,4±1,2

Примечание: Статистически значимых различий между группами не обнаружено (критерий Манна-Уитни).

По данным ЭхоКГ, у всех больных феохромоцитомами, за исключением группы «немых», имелась в различной степени выраженности гипертрофия миокарда левого желудочка (увеличение толщины задней стенки левого желудочка - ТЗСЛЖ и индекса массы миокарда левого желудочка - ИММЛЖ). Наиболее выраженная гипертрофия

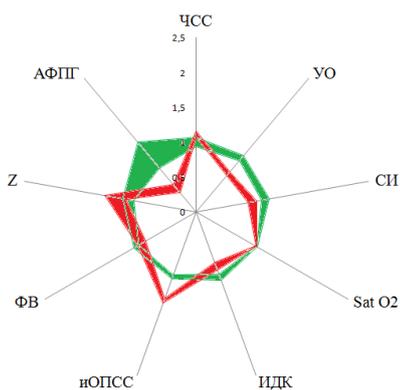
миокарда отмечалась у больных со смешанной формой АГ при ФХЦ, где она сочеталась с эхокардиографическими признаками объемной перегрузки правых отделов сердца (снижение конечного диастолического размера полости правого желудочка - КДРППЖ). У пациентов с «немыми» феохромоцитомами в отличие от здоровых людей и больных ГБ, имелась гипокинезия межжелудочковой перегородки (снижение экскурсии межжелудочковой перегородки – ЭксМЖП), (рис. 3).



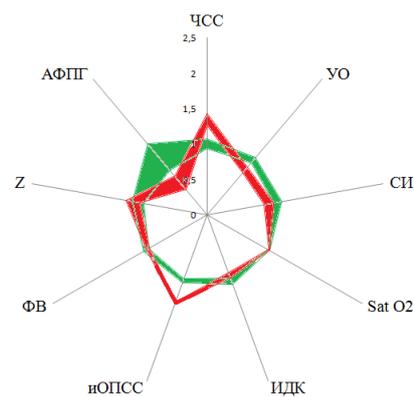
Рисунок 3. Статистически значимые различия показателей ЭхоКГ у больных ФХЦ

По данным РВГ (рис. 4) установлено, что в группе больных со смешанной формой АГ при феохромоцитоме имеется выраженный спазм микроциркуляторного русла, приводящий к увеличению постнагрузки на миокард и, как следствие, к снижению индекса доставки кислорода к тканям (ИДК).

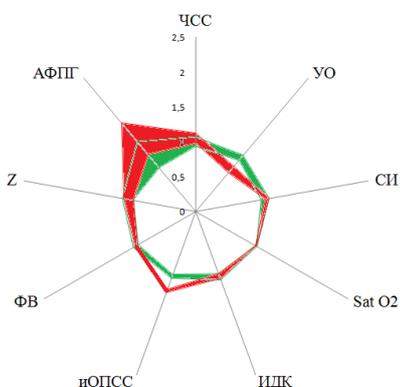
смешанная ФХЦ



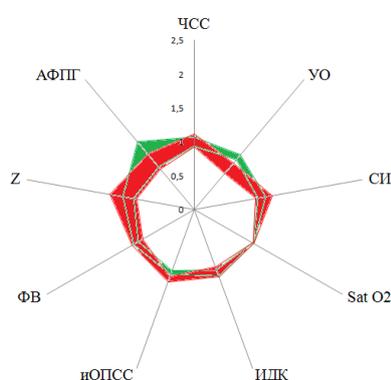
постоянная ФХЦ



пароксизмальная ФХЦ



«немая» ФХЦ



■ феохромоцитома ■ здоровые люди

Рисунок 4. Статистически значимые различия показателей РВГ у больных ФХЦ

У больных с постоянной формой АГ при феохромоцитоме также имеется снижение сердечного индекса (СИ) на фоне повышенного спазма периферических сосудов (иОПСС), но без развития гипоксии тканей. При пароксизмальной и «немой» формах феохромоцитомы, повышение иОПСС не приводило к нарушению сократительной функции миокарда. Характерные изменения показателей РВГ (повышение иОПСС и снижение АФПГ) позволили использовать их как косвенные диагностические критерии «немой» феохромоцитомы.

Избыточное повышение АД в ночное время, по данным СМАД, отмечалось во всех клинических группах больных ФХЦ. Кроме того, у части пациентов со смешанной и пароксизмальной формой феохромоцитомы, выявлено парадоксальное избыточное снижение ночного АД (Over-dipper) – у 15% с пароксизмальной формой и у 20% со смешанной ФХЦ. Таким образом, обнаруженные изменения сердечно-сосудистой системы у больных ФХЦ значительно отличались не только от здоровых людей и больных с гипертонической болезнью, но и зависели от варианта клинического течения феохромоцитомы. Этим обстоятельством была продиктована необходимость

дифференцированного подхода к предоперационной подготовке больных феохромоцитомой.

Установлено, что после достижения нормальных значений АД в процессе предоперационной подготовки, несмотря на мнимое «клиническое благополучие», у больных ФХЦ сохраняются скрытые серьезные нарушения кровообращения на уровне микроциркуляторного русла, что привело к необходимости увеличения сроков проведения предоперационной подготовки  $\alpha$ -адреноблокаторами до устранения этих нарушений по данным реографии (рис. 5).

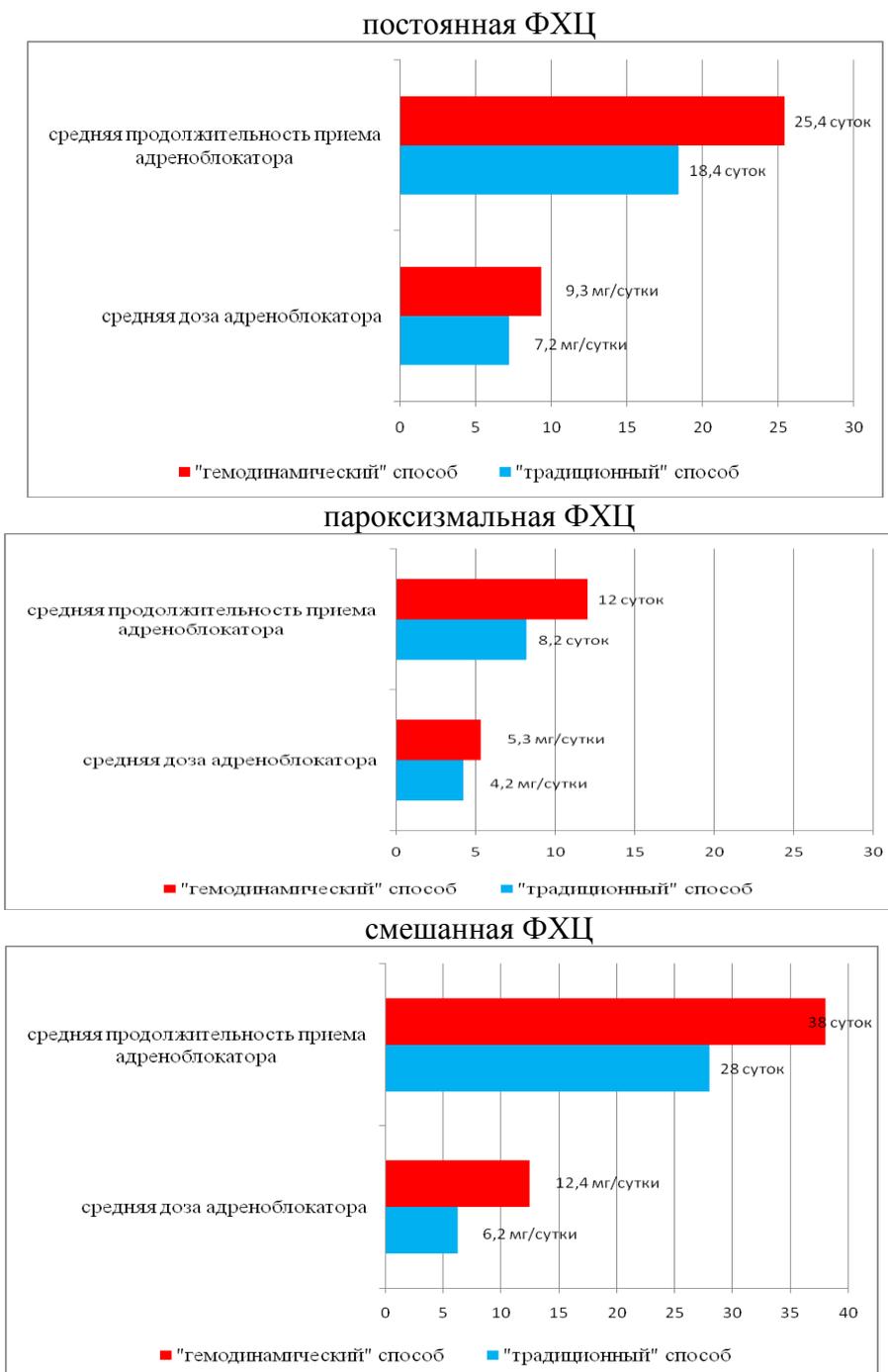


Рисунок 5. Продолжительность приема и дозы  $\alpha$ -адреноблокаторов у пациентов с феохромоцитомой в зависимости от способа проведения предоперационной подготовки

У пациентов с постоянной формой АГ при ФХЦ нормализация показателей биоимпедансной реографии наступала в среднем через  $25,4 \pm 2,7$  суток, при этом среднесуточная доза  $\alpha$ -адреноблокаторов достигала  $9,3 \pm 1,3$  мг/сутки.

При пароксизмальной форме, нормализация показателей РВГ наступала на 12-е сутки предоперационной подготовки, при среднесуточной дозе  $\alpha$ -адреноблокаторов  $5,3 \pm 0,9$  мг/сутки.

У больных со смешанной формой АГ при феохромоцитоме нормализация основных показателей РВГ наступала лишь через  $38 \pm 9,7$  суток, а среднесуточная доза препарата составила  $12,4 \pm 2,4$  мг/сутки.

Выявленные скрытые нарушения кровообращения у больных с «немыми» феохромоцитомами также потребовали медикаментозной коррекции в предоперационном периоде доксазозином в дозе 2 мг в течении 6 дней.

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм предоперационной подготовки больных феохромоцитомой и получена приоритетная справка на патент «Способ предоперационной подготовки больного феохромоцитомой». Формула изобретения состоит в следующем: пациентам с феохромоцитомой предоперационную подготовку начинали с назначения 2 мг доксазозина на ночь под контролем артериального давления (каждые 4 часа проводили контроль АД, за исключением периода ночного сна). При сохранении повышенного АД в течение 3 суток дозу доксазозина увеличивали на 2 мг каждые три дня до нормализации артериального давления (максимальная суточная доза 16 мг) и исчезновения гипертензивных кризов. После достижения нормального уровня утреннего артериального давления и ЧСС и стабилизации его в течении трех суток, проводили биоимпедансную реографию. При подозрении на «немую» феохромоцитому предоперационная подготовка состояла в назначении 2 мг доксазозина. Продолжительность приема доксазозина регламентировалась нормализацией показателей индекса общего периферического сопротивления сосудов (иОПСС) и амплитуды пульсации периферических сосудов (АФПГ) по данным реографии. Мониторинг показателей биоимпедансной реографии осуществляли исходно, после достижения клинической нормализации АД и ЧСС, и каждые последующие три дня, при этом дозу доксазозина не увеличивали. Предоперационную подготовку считали достаточной после нормализации иОПСС и АФПГ по данным реографии (рис. 6).



Рисунок 6. Алгоритм проведения предоперационной подготовки

Для оценки эффективности предложенного способа предоперационной подготовки, была изучена динамика показателей АД и ЧСС во время операции и в раннем послеоперационном периоде у больных феохромоцитомой, оперированных торакофренолапаротомным доступом (табл. 2) и с использованием технологии трансабдоминального мини-доступа (табл. 3). При сравнительном анализе было установлено, что предоперационная подготовка больных феохромоцитомой, эффективность которой оценивалась гемодинамическим способом (по данным биоимпедансной реографии), позволила избежать опасных гемодинамических осложнений в периоперационном периоде.

Анализ полученных результатов подтверждает, что главными критериями качества и эффективности предоперационной подготовки является достижение нормоволемии и исчезновение симпатикотонии (на основании нормализации показателей индекса общего периферического сопротивления сосудов и амплитуды фотоплетизмографии), судить о которых позволяет мониторинг реографии.

**Показатели АД и ЧСС на этапах адреналэктомии у пациентов, оперированных из торакофренолапаротомного доступа**

1 группа - традиционный способ оценки эффективности предоперационной подготовки, 2 группа – гемодинамический способ	1 группа (n = 39)	2 группа (n = 26)	Статистическая значимость различий, p
<b>Систолическое артериальное давление (САД)</b>			
Укладка на операционный стол	124,2±6,9	126,4±5,2	0,2
Доступ к надпочечнику	160,2±11,8	131,4±9,5	0,01
Выделение опухоли	216,4±12,5	135±10,2	0,02
Перевязка ЦВН	78,5±6,5	109±7,5	0,02
Ушивание операционной раны	98,5±4,5	118,7±7,4	0,01
<b>Диастолическое артериальное давление (ДАД)</b>			
Укладка на операционный стол	88,6±2,6	86,3±4,6	0,3
Доступ к надпочечнику	118,3±4,3	81,3±9,9	0,02
Выделение опухоли	137,5±5,9	108,2±3,5	0,03
Перевязка ЦВН	45,1±2,5	72,5±5,2	0,01
Ушивание операционной раны	67,2±6,3	68,5±6,5	0,15
<b>Частота сердечных сокращений (ЧСС)</b>			
Укладка на операционный стол	78±3,3	82±3,2	0,2
Доступ к надпочечнику	94,5±2,5	78±5,5	0,02
Выделение опухоли	105±2,9	101±2,5	0,07
Перевязка ЦВН	95±2,5	94±2,6	0,2
Ушивание операционной раны	91±4,5	87±5,2	0,07

Примечание: Здесь и далее в таблицах 3 и 4 представлены выборочное среднее и ошибка выборочного среднего. Для оценки статистической значимости различий использован критерий Манна-Уитни. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД в мм. рт. ст. ЧСС в уд/мин.

Таблица 3

**Показатели АД и ЧСС на этапах адреналэктомии у пациентов, оперированных из мини-доступа**

1 группа - традиционный способ оценки эффективности предоперационной подготовки, 2 группа – гемодинамический способ	1 группа (n = 11)	2 группа (n = 20)	Статистическая значимость различий, p
<b>Систолическое артериальное давление (САД)</b>			
Укладка на операционный стол	127,4±5,3	131±9,4	0,3
Доступ к надпочечнику	190,4±17,8	118±10,2	<0,01
Выделение опухоли	210,2±18,9	132±11,6	<0,01
Перевязка ЦВН	86,4±7,2	100±7,8	0,03
Ушивание операционной раны	109,4±9,7	123±8,5	0,02
<b>Диастолическое артериальное давление (ДАД)</b>			
Укладка на операционный стол	88,6±2,6	83±4,6	0,3
Доступ к надпочечнику	124,3±7,8	69±4,2	0,01
Выделение опухоли	138,7±14,9	105±7,5	0,01
Перевязка ЦВН	58,6±4,5	65±4,6	0,03
Ушивание операционной раны	68,2±5,4	80±7,7	0,1
<b>Частота сердечных сокращений (ЧСС)</b>			
Укладка на операционный стол	82±3,3	87±6,5	0,4
Доступ к надпочечнику	102,5±7,5	82±4,9	0,04
Выделение опухоли	101±3,9	106±2,6	0,07
Перевязка ЦВН	94±4,5	92±4,3	0,1
Ушивание операционной раны	90±5,5	84±4,5	0,1

После достижения критериев адекватности предоперационной подготовки по данным РВГ, произведено изучение влияния операционного доступа на показатели кровообращения, оперированных торакофренолапаротомным доступом и с использованием технологии трансабдоминального мини-доступа (табл. 4).

Таблица 4

**Показатели АД и ЧСС на этапах адреналэктомии у пациентов, оперированных торакофренолапаротомным доступом и из мини-доступа**

1 группа - выполнение операции из мини-доступа, 2 группа – выполнение операции из торакофренолапаротомного доступа	1 группа (n = 20)	2 группа (n = 26)	Статистическая значимость различий, p
Систолическое артериальное давление (САД)			
Укладка на операционный стол	131±9,4	126,4±5,2	0,24
Доступ к надпочечнику	118±10,2	131,4±9,5	0,02
Выделение опухоли	132±11,6	135±10	0,40
Перевязка ЦВН	100±7,8	109±7,5	0,25
Ушивание операционной раны	123±8,5	118,7±7,4	0,11
Диастолическое артериальное давление (ДАД)			
Укладка на операционный стол	83±4,6	86,3±4,6	0,65
Доступ к надпочечнику	69±4,2	81,3±9,9	0,05
Выделение опухоли	105±7,5	108,2±3,5	0,52
Перевязка ЦВН	65±4,6	72,5±5,2	0,06
Ушивание операционной раны	80±7,7	68,5±6,5	0,34
Частота сердечных сокращений (ЧСС)			
Укладка на операционный стол	87±6,5	82±3,2	0,36
Доступ к надпочечнику	82±4,9	78±5,5	0,09
Выделение опухоли	106±2,6	101±2,5	0,7
Перевязка ЦВН	92±4,3	94±2,6	0,52
Ушивание операционной раны	84±4,5	87±5,2	0,47

Установлено, что в условиях адекватной предоперационной подготовки, необходимости в быстром выделении и перевязке центральной вены надпочечника нет, что ранее считалось «ключевым моментом» выполнения адреналэктомии у больных феохромоцитомой.

Для прогнозирования неблагоприятных гемодинамических событий в периоперационном периоде определяли следующие показатели: частоты исходов лечения (ЧИК и ЧИЛ) в зависимости от способа проведения предоперационной подготовки («традиционный» и «гемодинамический»), снижение абсолютного риска (САР), снижение относительного риска (СОР) и число больных, которых нужно лечить для предотвращения одного неблагоприятного события (ЧБНЛ), (табл. 5).

**Эффективность предоперационной подготовки, основанной на показателях РВГ, в  
сравниваемых группах**

Число неблагоприятных гемодинамических событий в группе исследования (ЧИЛ)	13%
Число неблагоприятных гемодинамических событий в группе сравнения (ЧИК)	84%
Снижение абсолютного риска (САР) ЧИК-ЧИЛ	71%
Снижение относительного риска (СОР) ЧИК/ЧИЛ	6,46
Число больных, которых нужно лечить для предотвращения одного неблагоприятного события (ЧБНЛ) 1/САР	1,4

Предоперационная подготовка  $\alpha$ -адреноблокаторами, проведенная до нормализации показателей реографии, позволила добиться снижения абсолютного риска развития неблагоприятных интраоперационных гемодинамических событий на 71%, снижение относительного риска – в 6,5 раз.

Результаты проведенной работы показали эффективность предложенного способа предоперационной подготовки и хирургического лечения больных феохромоцитомой.

#### **Выводы**

1. Частота встречаемости патогномичных клинических симптомов ФХЦ самая высокая у пациентов со смешанной и постоянной формой артериальной гипертензии, для которых характерен преимущественно смешанный адреналин-норадреналиновый тип секреции. У больных с «немыми» феохромоцитомами клинически не всегда определяются симптомы дисфункции симпатoadреналовой системы. Размер и гистологическое строение феохромоцитомы не влияют на её клинические проявления.

2. Наиболее выраженные структурно-функциональные изменения сердца и гемодинамические нарушения имеют пациенты со смешанной формой АГ при феохромоцитоме. Для больных с «немыми» феохромоцитомами характерны нарушения гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла в виде повышения иОПСС и снижения АФПГ.

3. Продолжительность предоперационной подготовки и дозы  $\alpha$ -адреноблокаторов зависят от выявленных исходных гемодинамических нарушений и требуют индивидуального подбора в каждой клинической группе до нормализации показателей реографии – индекса общего периферического сопротивления и амплитуды фотоплетизмографии. У больных с постоянной формой феохромоцитомы продолжительность предоперационной подготовки составила  $25,4 \pm 2,7$  суток, при

среднесуточной дозе  $\alpha$ -адреноблокаторов  $9,3 \pm 1,3$  мг/сутки. У больных с пароксизмальной формой - 12 суток, при дозе  $5,3 \pm 0,9$  мг/сутки. При смешанной форме феохромоцитомы продолжительность  $\alpha$ -адреноблокады составила  $38 \pm 9,7$  суток и средней дозе в  $12,4 \pm 2,4$  мг/сутки.

4. Комплексная оценка адекватности предоперационной подготовки больных феохромоцитомой, основанная на нормализации показателей реографии (иОПСС и АФПГ), позволят добиться снижения абсолютного риска развития неблагоприятных интраоперационных гемодинамических событий на 71%, снижение относительного риска – в 6,5 раз.

5. Трансабдоминальный мини-доступ, сохраняя свои преимущества малотравматичности, не оказывает влияния на течение интраоперационного периода по сравнению с «традиционными» доступами у больных феохромоцитомой, при условии адекватной предоперационной подготовки.

#### **Практические рекомендации**

1. Для эффективного выявления феохромоцитом необходимо проводить комплексный анализ показателей системной гемодинамики, включающий ЭхоКГ, СМАД и биоимпедансную реографию.

2. Наиболее длительная предоперационная подготовка должна проводиться больным феохромоцитомой со смешанной формой артериальной гипертензии. Продолжительность приема  $\alpha$ -адреноблокаторов должна регламентироваться нормализацией гемодинамических показателей по данным РВГ в соответствии с предложенным алгоритмом.

3. При наличии скрытых нарушений кровообращения, выявленных на основании показателей РВГ, пациентам с «немыми» феохромоцитомами необходимо проводить предоперационную подготовку до их устранения.

4. Оперативные вмешательства при феохромоцитомах необходимо выполнять лишь при условии адекватно проведенной предоперационной подготовки. При этом оперативный доступ не влияет на показатели кровообращения в периоперационном периоде.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

*Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки*

1. Сергийко, С.В. Опухоли надпочечников и структурно-функциональное состояние сердца / С.В. Сергийко, В.А. Привалов, С.А. Лукьянов, Н.Н. Палько // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2008. – Т. 9, №6. – С. 83-88.

2. Сергейко, С.В. Хирургическая тактика при случайно выявленных опухолях надпочечников / С.В. Сергейко, В.А. Привалов, С.А. Лукьянов // *Анналы хирургии.* – 2009. – №1. – С. 49-53.
3. Сергейко, С.В. Структурно-функциональные изменения сердца при гиперфункции надпочечников / С.В. Сергейко, В.А. Привалов, С.А. Лукьянов, Н.Н. Палько // *Вестн. Южно-Уральского гос. ун-та.* – 2009. – №20(153). – С. 71-75. – (Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»; Вып. 19)
4. Сергейко, С.В. Влияние предоперационной подготовки на показатели гемодинамики у больных феохромоцитомой и способы их оценки / С.В. Сергейко, В.А. Привалов, С.А. Лукьянов // *Вестн. Южно-Уральского гос. ун-та.* – 2009. – №39(172). – С. 112-115. – (Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»; Вып. 21).
5. Сергейко, С.В. Возможности биоимпедансной реовазографии в оценке гемодинамики при новообразованиях надпочечников / С.В. Сергейко, В.А. Привалов, А.А. Астахов, С.А. Лукьянов // *Вестн. Южно-Уральского гос. ун-та.* – 2010. – №24 (200). – С. 67-71. – (Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура», Вып. 24).
6. Лукьянов, С.А. Влияние операционного доступа на интраоперационную гемодинамику у больных с феохромоцитомой / С.А. Лукьянов, С.В. Сергейко, В.А. Привалов // *Практическая медицина.* – 2012. – №9(65). – С. 109-112.
7. Сергейко, С.В. Особенности предоперационной подготовки больных с различными формами клинического течения феохромоцитомы / С.В. Сергейко, С.А. Лукьянов // *Вестн. Хирургии им. И.И. Грекова.* – 2015. – Т.174, №4. – С. 59-61.
8. Лукьянов, С.А. Болезнь Гиппеля - Линдау тип 2С (VHL-синдром) в двух поколениях одной семьи / С.А. Лукьянов, С.В. Сергейко // *Аспирантский вестн. Поволжья.* – 2015. – №5-6. – С. 170-172.

*Работы, опубликованные в других изданиях*

9. Сергейко, С.В. Комплексный подход и малые доступы в лечении феохромоцитомы / С.В. Сергейко, В.А. Привалов, С.А. Лукьянов, К.В. Добрынина // *Материалы Первого Рос.-Укр. симп. по эндокринной хирургии с международным участием.* – Киев, 2006. – С. 127-129.

10. Сергийко, С.В. Опухоли надпочечников и структурно-функциональные изменения сердца / С.В. Сергийко, В.А. Привалов, С.А. Лукьянов, Н.Н. Палько // Материалы 16 Рос. симп. по хирургической эндокринологии. – Саранск : Изд-во Мордовского ун-та, 2007. – С. 209-212.
11. Сергийко, С.В. Клинически «немые» опухоли надпочечников: оптимизация тактики и спорные вопросы хирургического лечения / С.В. Сергийко, В.А. Привалов, С.А. Лукьянов // Материалы XVII Рос. симп. по хирургической эндокринологии с международным участием. – Пермь, 2008. – С. 199-202.
12. Сергийко, С.В. Комплексная оценка параметров кровообращения у больных феохромоцитомой на этапе предоперационной подготовки / С.В. Сергийко, В.А. Привалов, С.А. Лукьянов и др. // Материалы XVIII Рос. симп. с международным участием. – Ижевск, 2009. – С. 234-237
13. Сергийко, С.В. Диагностические возможности биоимпедансной реовазографии при обследовании больных с феохромоцитомой / С.В. Сергийко, В.А. Привалов, С.А. Лукьянов // Материалы II Укр.-Рос. симп. – Харьков, 2011. – С. 231-234.
14. Сергийко, С.В. Интраоперационная гемодинамика у больных с различными вариантами течения феохромоцитомы в связи с назначением адреноблокаторов / С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов // Материалы XX Рос. симп. по хирургической эндокринологии с международным участием. – Казань; Москва, 2012. – С. 157-160.
15. Сергийко, С.В. Особенности гемодинамических изменений, диагностической и лечебной тактики у больных с «немыми» феохромоцитомами / С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов, Н.Н. Палько // Сучасні медичні технології. – 2013. – №3(19). – С. 190-192.
16. Сергийко, С.В. Подходы к лечению случайно обнаруженных опухолей надпочечников / С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов // Междисциплинарный сб. науч.-практ. работ, посвященный 185-летию юбилею МБУЗ ГКБ №1. – Челябинск, 2013. – С. 195-199.
17. Сергийко, С.В. Структура и распространенность новообразований надпочечников в Челябинской области / С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов // Междисциплинарный сб. науч.-практ. работ, посвященный 185-летию юбилею МБУЗ ГКБ №1. – Челябинск, 2013. – С. 200-201.

18. Сергийко, С.В. Сравнительная оценка адекватности предоперационной подготовки больных с различными формами клинического течения феохромоцитомы / С.В. Сергийко, С.А. Лукьянов // Материалы 22(24) Российского симпозиума с международным участием «Эндокринная хирургия 2003-2014 гг.». – Санкт-Петербург, 2014. – С. 94-96.

19. Лукьянов, С.А. Особенности предоперационной подготовки больных феохромоцитомой с длительно сохраняющейся артериальной гипертензией, резистентной к альфа-адреноблокаде / С.А. Лукьянов, С.В. Сергийко // Материалы XXV Рос. симп. с участием терапевтов-эндокринологов «Калининские чтения». – Самара : ООО «Офорт», 2015. – С. 364-370.

20. Лукьянов, С.А. Особенности предоперационной подготовки больных феохромоцитомой / С.А. Лукьянов, С.В. Сергийко // I Съезд хирургов Урала : сб. тез. докл. – Челябинск, 2015. – С. 37-38.

#### *Заявка на патент РФ*

1. Сергийко С.В., Лукьянов С.А. «Способ предоперационной подготовки больного с феохромоцитомой» (Заявка № 2016103350 от 02.02.2016).

### **СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ**

**АГ** – артериальная гипертензия

**АД** – артериальное давление

**АФПГ** - амплитуда пульсации периферических сосудов

**ГБ** – гипертоническая болезнь

**ДАД** – диастолическое артериальное давление

**ИДК** – индекс доставки кислорода

**ИММЛЖ** - индекс массы миокарда левого желудочка

**иОПСС** - индекс общего периферического сопротивления

**КДРПЖ** – конечный диастолический размер полости правого желудочка

**КСРПЖ** – конечный систолический размер полости левого желудочка

**РАС** – амплитуда раскрытия аортальных створок

**РЛП** - размер левого предсердия

**САД** – систолическое артериальное давление

**САР** - снижение абсолютного риска развития неблагоприятного исхода

**СИ** - систолический индекс

**СМАД** – суточный мониторинг артериального давления

**СОР** - снижение относительного риска развития неблагоприятного исхода

**ТЗСЛЖ** - толщина задней стенки левого желудочка

**ТМЖП** - толщина межжелудочковой перегородки

**ТПСПЖ** - толщина передней стенки правого желудочка

**УО** – ударный объем

**ФВ** - фракция выброса левого желудочка

**ФХЦ** – феохромоцитома

**ЧБНЛ** - число больных, которых нужно лечить для предотвращения одного неблагоприятного события

**ЧИК** - частота неблагоприятных исходов в контрольной группе

**ЧИЛ** – частота неблагоприятных исходов в группе лечения

**ЧСС** – частота сердечных сокращений

**ЭксМЖП** - экскурсия межжелудочковой перегородки

**ЭхоКГ** – эхокардиографическое исследование

**over-dipper** - избыточное ночное снижение артериального давления

**SatO<sub>2</sub>** - сатурации тканей кислородом