

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**Тарачков Андрей Владимирович**

**Комплексная лучевая диагностика  
опухолей надпочечников у детей**

**3.1.25. Лучевая диагностика**

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор М.И. Пыков**

**Москва - 2025**

## Оглавление

Введение.....	3
Глава 1. Состояние вопроса лучевой диагностики опухолей надпочечников. Обзор литературы.....	8
Глава 2. Материалы и методы исследования. ....	38
2.1    Общая характеристика обследованных пациентов.....	38
2.2    Методы лучевого исследования.....	40
2.2.1    Методика ультразвукового исследования .....	40
2.2.2    Методика комплексного магнитно-резонансного исследования..	43
2.2.3    Методика комплексной мультиспиральной компьютерной томографии .....	46
2.3    Гистологическое исследование.....	48
2.4    Статистический анализ .....	49
Глава 3. Оценка возможностей лучевых методов в диагностике опухолей надпочечников у детей. Результаты собственных исследований. ....	51
3.1. Ультразвуковое исследование .....	51
3.2 Магнитно-резонансная томография.....	56
3.3. Компьютерная томография.....	79
Заключение .....	107
Выводы.....	115
Практические рекомендации .....	116
Список сокращений и обозначений .....	117
Список литературы .....	117

# Введение

## Актуальность темы исследования

Диагностика объемных образований в надпочечнике у детей остается сложной и малоизученной проблемой. Объемные образования в надпочечнике у детей обусловлены различными причинами: как опухолевым процессом (доброкачественные и злокачественные опухоли), так и неопухолевой природы поражениями – травмы и кровоизлияние в надпочечник. Наиболее часто у детей раннего детского возраста объемные образования обусловлены нейробластомой, которая требует дифференциальной диагностики с опухолями, исходящих из смежных с надпочечником областей (нефробластомой, гепатобластомой), а также кровоизлияниями и травмами.

Диагностика объемных образований в надпочечнике в последние годы проводится с обязательным использованием методик ультразвуковой диагностики (УЗД), позволяющих охарактеризовать топоку процесса, его размеры, связь с окружающими тканями. Этот метод особенно ценен в педиатрической практике, т.к., не относясь к ионизирующим лучевым методам, не имеет противопоказаний, может выполняться повторно неограниченное количество раз. Значительно расширился технологический парк УЗД и последние годы ознаменовались изучением возможностей этого метода при различных состояниях детского возраста и широкого внедрения в арсенал диагностического комплекса. Однако, в литературе по прежнему отсутствуют четкие данные по использованию УЗД при объемных образованиях в надпочечнике, их ультразвуковой семиотике и дифференциально-диагностических ультразвуковых критериях различных образований этой локализации.

Доброкачественные или злокачественные образования надпочечников могут исходить, как из коркового, так и мозгового слоя, иметь разную

морфологическую структуру, клинические проявления, и различную рентгенологическую картину.

Нейробластома надпочечника является наиболее частой их локализацией в забрюшинном пространстве, 35% из всех их локализаций. Частота встречаемости опухоли в различные возрастные периоды детства не одинакова: у детей первого года жизни нейробластома - самая частая злокачественная опухоль (заболеваемость - 6,1 на 100 000 детей до года). По мере взросления ребенка заболеваемость нейробластомой уменьшается (в возрасте от 1 года до 5 лет - 1,7 случая на 100 000 детей, в возрасте от 5 до 10 лет - 0,2 на 100 000 детей). Лечебные подходы при этих заболеваниях разнообразны от синдромальной терапии до хирургического вмешательства и определяются точностью диагностики, которая обеспечивается комплексным использованием различных методов ультразвуковой диагностики (УЗД), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Интерес клиницистов, онкохирургов, специалистов лучевой диагностики к заболеваниям надпочечников обусловлен как их распространённостью, разнообразием, часто схожестью клинических симптомов и синдромов, которыми они проявляются, так и трудностями первичной и дифференциальной диагностики (Тёмный А.С., Казанцев А.П., Керимов П.А. и др. 2021)

В литературе встречается небольшое количество работ, посвящённых первичной лучевой диагностике злокачественных опухолей надпочечников в детском возрасте. Не определены показания к проведению методов, их точность, информативность и последовательность. Таким образом, ранняя диагностика опухолей надпочечников у детей остаётся и сегодня актуальной проблемой, что и предопределило выполнение данного исследования.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности диагностики опухолей надпочечников у детей.

## **Задачи исследования**

1. Определить возможности различных лучевых методов в комплексной диагностике опухолей надпочечников у детей. Систематизировать КТ, МРТ, УЗ- семиотику опухолей надпочечников.
2. Определить возможности методов (МРТ, РКТ, УЗИ) в оценке местной и отдалённой распространённости процесса.
3. Разработать критерии комплексной лучевой диагностики злокачественных опухолей надпочечников и критерии их дифференциальной диагностики с доброкачественными и неопухолевыми процессами.
4. Разработать оптимальный алгоритм обследования детей с опухолями надпочечников.

## **Научная новизна**

Проанализированы данные комплексного лучевого исследования и показана высокая эффективность, позволяющая повысить результативность в дифференцировке доброкачественных и злокачественных образований надпочечника у детей. Доказана высокая результативность сравнительных (нормированных) показателей плотности опухолевого поражения к значениям интенсивности сигнала от поясничной мышцы при магнитнорезонансной томографии. Разработаны критерии оценки характера изменений по данным МСКТ и МРТ исследований.

## **Научно-практическая значимость**

Результаты исследования дополнили и систематизировали сведения о возможностях лучевых методов в уточняющей диагностике опухолей надпочечников у детей. Разработанный в ходе исследования алгоритм лучевой диагностики при опухолях надпочечников позволил объективизировать процесс дифференциальной диагностики и улучшить её результаты.

В целях объективизации признаков наличия объемных изменений надпочечников у детей сохраняется необходимость последовательного использования ультразвуковой диагностики, компьютерной и магниторезонансной томографии. Выявленные закономерности при проведении МСКТ и МРТ позволяют с большой степенью точности и быстро дифференцировать процесс на более ранних этапах развития болезни и своевременно начинать терапию.

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

Использование результатов применения регрессионной модели, построенной на основе оцифрованных параметров изображения, в оценке объемных поражений надпочечника позволяет повысить диагностические возможности компьютерной и магниторезонансной томографии в отдельности, а также значительно улучшает их комплексное применение, повышая значение данных методов в алгоритме обследования и своевременной дифференциации больных с заболеваниями надпочечников.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Данные диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ.

### **Апробация материалов диссертации**

Основные положения диссертации изложены и обсуждены на всероссийских конгрессах и конференциях:

Ультразвуковая диагностика в детской хирургии, онкологии и гематологии. Москва, 21 апреля 2015 года; IX Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов. Радиология 2015, Москва 26-28 мая 2015 года; VII съезд Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. РАСУДМ. Москва 10-13 ноября 2015 года; XII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов.

Радиология 2018, Москва 22-24 мая 2018 года; V Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием. Онкорadiология, Лучевая диагностика и терапия. Москва 18-20 февраля 2022 года; Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов. Москва 8-10 ноября 2022; Российский диагностический Саммит. Москва 4-6 октября 2023 года; XVIII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов Радиология 2024, Москва 28-30 мая 2024.

Апробация состоялась 15 марта 2024 года на расширенном заседании кафедры лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации по теме диссертационной работы**

По результатам диссертационной работы опубликовано 5 работ, среди которых 2 статьи входят в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 3 патента на изобретения: № 2815158 РФ от 07 марта 2023 г., № 2814782 РФ от 07 марта 2023 г., № 2831338 РФ от 26 апреля 2024 г.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который включает 21 отечественных и 123 иностранных источника. Представленный материал проиллюстрирован 27 рисунком и 40 таблицами.

# **Глава 1. Состояние вопроса лучевой диагностики опухолей надпочечников. Обзор литературы.**

Надпочечники — парные органы внутренней секреции, которые расположены в забрюшинном пространстве на уровне между I поясничным и XI грудным позвонками над верхними полюсами почек. Правый надпочечник граничит с нижней полой веной и печенью, а левый надпочечник, располагаясь несколько выше правого, — с поджелудочной железой и селезеночными сосудами. По форме правый надпочечник напоминает пирамиду, а левый, имеющий несколько больший размер, — полумесяц. Масса надпочечников варьирует от 6 до 12 г, их длина достигает 40—60 мм, ширина — 20-35 мм, толщина — 6-10 мм. Каждый надпочечник состоит из внутреннего мозгового вещества (20% массы железы) и наружного коркового вещества. Надпочечники окружены капсулой из соединительной ткани, к внутренним слоям которой примыкает субкапсулярный слой. Последний является регенераторным слоем коркового вещества надпочечников. От соединительнотканной капсулы в глубокие слои надпочечника идут тяжи, делящие железу на зоны [11].

В период внутриутробного развития размеры надпочечников пропорционально в несколько раз больше, чем у взрослых: от одной трети почки до половины [31]. Их увеличенные размеры сохраняются в период новорожденности, но позднее в ходе физиологической атрофии к окончанию второй недели жизни размер надпочечников уменьшается примерно на треть. На протяжении нескольких лет ножки надпочечников превышают своей толщиной ножки диафрагмы, что делает затруднительным их поиск при УЗИ, но упрощает задачу их поиска на КТ и МРТ [14, 54, 124].

Продуцируемые надпочечниками гормоны играют исключительно важную роль в регуляции обменных процессов, поддержании гомеостаза, уровня артериального давления, в обеспечении защитных свойств организма и других жизненно важных процессов. При удалении надпочечников жизнь



человека невозможна без заместительной гормональной терапии. В мозговом веществе надпочечников синтезируются катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин). Они обладают выраженным действием на углеводный, жировой, электролитный обмены, участвуют в регуляции функций сердечно-сосудистой, нервной системы, сократительной функции гладкой мускулатуры. Регуляция выделения катехоламинов осуществляется высшими отделами центральной нервной системы, корой мозга, гипоталамусом, ретикулярной формацией, продолговатым мозгом, которые оказывают влияние через симпатическую нервную систему [15].

В корковом веществе надпочечников синтезируются кортикостероиды, в клубочковой зоне коркового вещества продуцируются определяющие водно-солевой баланс минералокортикоидные гормоны, прежде всего, альдостерон. Средняя зона коркового вещества является местом образования глюкокортикоидных гормонов, которые участвуют в регуляции обмена веществ практически во всех тканях организма.

Во внутренней, сетчатой, зоне коры надпочечников синтезируются половые гормоны — андрогены и эстрогены, хотя основная их масса продуцируется половыми железами [11].

Злокачественные опухоли надпочечников по данным различных авторов составляют 0,02–0,06% от всех злокачественных опухолей [6, 19].

Образования надпочечников могут носить посттравматический геморрагический характер, возникать вследствие инфекционного поражения, встречаются кистозные образования доброкачественной природы. Также существует большое разнообразие первичных опухолей надпочечников. Вторичное неопластическое поражение надпочечников также не редкость, например, при раке лёгкого. Случайно обнаруженные образования надпочечников называют инциденталомы, которые делят на гормонально-активные и гормонально-неактивные, в дальнейшем необходимо отнести выявленное образование к более конкретной категории [88, 92].

Существует большое количество различных классификаций первичных опухолей надпочечников. Впервые проблему создания клинической классификации рака коры надпочечников по стадиям пытались решить D.A. Macfarlan et al. в 1958 г. Ими были выделены 4 стадии на основе TNM классификации [96]. Позже TNM классификация была доработана M. Sullivan [132]. Также одной из наиболее удобных является клиничко-морфологическая классификация, предложенная Micali и соавторами в 1985г [101]. В 1963г О.В. Николаевым было предложено разделение всех опухолей коры надпочечников в соответствии с преобладанием секреции тех или иных гормонов: адгостеромы, глюкостеромы, кортикоэстромы, андростеромы и смешанные опухоли [11].

В настоящее время наибольшую распространенность приобрела классификация, основанная на гистогенетическом принципе:

#### **I. Эпителиальные опухоли коры надпочечников:**

- аденома;
- карцинома.

#### **II. Мезенхимальные опухоли:**

- миелолипома;
- липома;
- фиброма;
- ангиома.

#### **III. Опухоли мозгового слоя:**

- феохромоцитома;
- нейробластома;
- ганглиома;
- симпатогониома.

В ходе изучения опухолей надпочечников была создана отдельная гистологическая классификация (ВОЗ, Лион, 2004 г [57]):

- адренокортикальная карцинома;
- адренокортикальная аденома;
- опухоли мозгового вещества надпочечников;
- злокачественная феохромоцитома;

- доброкачественная феохромоцитома;
- композитная феохромоцитома/параганглиома;
- внемозжечочковые параганглиомы (каротидного тела, югулотимпаническая, вагальная, ларингеальная, аортопульмональная, конского хвоста, мочевого пузыря, верхние и нижние парааортальные, внутригрудная и пара- ветребральная);
- другие опухоли и опухолеподобные поражения (миелолипомы, тератомы, нейрофибромы, ганглионевромы, кисты, первичные мезенхимальные опухоли, саркомы);
- вторичные опухоли.

К числу редких первичных опухолей надпочечников у детей относят опухолевые разрастания гладкомышечных клеток на фоне приобретенного иммунодефицита, а также тератоидные рабдоидные опухоли [31]. Некоторые опухоли, не имеющие отношения к тканям надпочечника, могут располагаться в надпочечной ямке и тесно прилежать к надпочечникам, что затрудняет их диагностику. В качестве примера можно назвать ретроперитонеальные лимфатические мальформации и внедолевые секвестрации легких [31].

В 1964 г. Джером Конн с коллегами показали, что одиночные аденомы (альдостеромы) встречаются у 70-90 % больных, множественные – у 10-15%, гиперплазия коры надпочечников – 9% [48]. В целом опухолевые поражения надпочечников, как причина первичного гиперальдостеронизма наблюдались в 85% случаев, причем у 2-6% больных они носят злокачественный характер. Наиболее часто опухоли надпочечников обнаруживались у людей от 20 до 50 лет [16, 20]. Новообразования надпочечников по происхождению делят на опухоли, исходящие из мозгового слоя, и опухоли, исходящие из коры надпочечника [48].

Рак коры надпочечников является редкой опухолью как у взрослых, так и у детей [51]. Истинная частота этой формы рака не известна. С другой стороны, аденомы надпочечников малых размеров довольно часто (5%) обнаруживаются во время обследования, выполняемого по не связанным с патологией надпочечников причинам у людей среднего и

пожилого возраста при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии [6, 14, 35, 132].

В большинстве случаев при аденокортикальном раке начинает вырабатываться избыток гормонов, впоследствии этот избыток может изменить гормональный баланс в организме в целом [6, 51, 99].

Частота рака коры надпочечников у детей составляет приблизительно 0,5% от всех злокачественных опухолей и встречается в соотношении 1 на 500 000 детей [45, 115]. По литературным данным эта опухоль встречается реже нейробластом, но чаще феохромоцитом [53].

Несмотря на то, что аденокортикальная карцинома и аденома – разные опухоли из-за гистологических особенностей, у детей их часто оценивают вместе [36]. Аденокортикальные опухоли составляют менее 0,2% всех опухолей педиатрической практики и 6% всех опухолей надпочечников у детей, частота оценивается как 0,3-0,38 случаев на миллион человек в возрасте до 15 лет. Куда реже они встречаются у младенцев, в литературе описано всего 23 случая на 2011 год [31].

Опухоли коркового слоя надпочечников возникают во всех возрастных группах, но чаще всего обнаруживаются в возрасте около 10 лет и с четвертой по пятую декады. Аденокортикальные опухоли чаще встречаются у девочек 65%, двустороннее возникновение обнаруживается в 2-10% случаев [31, 45, 142]. Пятилетняя выживаемость у педиатрических пациентов с первой стадией составляет около 54%, возраст от 0 до 3 лет и наличие вирилизации улучшают этот прогноз [102].

Наиболее изученными опухолями мозгового вещества надпочечника являются нейробластома, ганглионейробластома и ганглионейрома. Эти опухоли происходят из клеток первичного нервного гребешка симпатической нервной системы и входят в группу нейробластных опухолей, различаются степенью дифференцировки опухолевых клеток [111].

Нейробластома — это злокачественная опухоль, впервые описанная еще в 1865 году Вирховым, тогда она получила название «глиома» [6]. Райт в

1910 году доказал, что ее развитие происходит из эмбриональных нейробластов симпатической нервной системы (наибольшая концентрация этих клеток отмечается в мозговом веществе надпочечников, в симпатических и преаортальных ганглиях) и дал ей название нейробластома [118, 143]. Это наиболее частая экстракраниальная солидная бластома, встречающаяся у детей, и составляет 14% всех новообразований детского возраста [5, 11, 125].

Ежегодно нейробластомой заболевают 6-8 детей на миллион детского населения в возрастной группе до 15 лет (средний возраст – 2 года). Это наиболее частая злокачественная опухоль раннего детства, иногда выявляется при рождении и может увязываться с врожденными дефектами [31, 32, 41, 80, 103].

Большинство опухолей локализуется в забрюшинном пространстве, преимущественно в надпочечниках, реже – в средостении и на шее. По сводным данным 7 сообщений, объединяющих 1310 больных, нейробластомы выявлены в надпочечнике у 32% детей, в паравертебральном забрюшинном пространстве – у 28%, в заднем средостении – у 15%, в зоне таза – у 5,6% и на шее – у 2% [114]. Нейробластома является самой распространенной экстракраниальной солидной опухолью у детей, составляет 10% от всех опухолей детского возраста и 15% в структуре детской смертности от различных новообразований [79, 114].

Нейробластома относится к эмбриональному типу опухолей, поэтому чаще всего заболевают дети в раннем возрасте. Около 90% всех заболевших – это дети младше 6 лет. Чаще всего (примерно 40% всех случаев) опухоль возникает у новорожденных и младенцев (первый год жизни ребёнка) [139]. Мальчики болеют немного чаще, чем девочки [65].

В раннем возрасте нейробластомы обладают удивительной способностью к спонтанному созреванию в ганглионеврому [66]. Но среди злокачественных гормонально неактивных новообразований нейробластома распространена в возрасте до 15 лет. Пятилетняя выживаемость составляет

около 80-91% после операции при своевременно (т.е. на ранней стадии) обнаруженной опухоли [29, 65, 127]. Среди пациентов, у которых выявлена опухоль на любой стадии, выживаемость за два года составляла около 60%, в целом, большое значение для прогноза имеют лабораторные показатели, но помимо них необходимо учитывать и полученные лучевыми методами размеры опухоли и оценка его изменения, кроме того, выше выживаемость в молодом возрасте [65]. Пациенты моложе 18 месяцев в отсутствие отдаленных метастазов и при благоприятном развитии опухолевого процесса, как правило, полностью излечиваются только за счет операции, без проведения дополнительной терапии [105].

Феохромоцитома происходит из феохромоцитов, которые формируют хромоаффинную систему в мозговом веществе надпочечников, а также экстраадренально: из периаортальной области и симпатической нервной системы [77]. Феохромоцитома потенциально летальна. Феохромоцитома осложненная гипертензией в младшем возрасте является причиной смерти в 1% случаев [23, 77]. Около 20% этих редких опухолей обнаруживают у детей, что составляет 2 на миллион случаев. Феохромоцитома чаще встречается у мальчиков до полового созревания и у девочек 13-18 лет [46]. У 40% пациентов эта опухоль имеет наследственную природу, так что генетические исследования также рекомендуются [77, 112].

В отличие от наиболее частой опухоли, такой как нейробластома, мало что известно об этиологии и патогенезе этого заболевания, его лечении и исходе, потому что количество реальных случаев в практике ограничено. Тем не менее, в последнее время ряд авторов связывает данное заболевание с мутациями и наследственностью, нередко опухоль встречается вместе с синдромом Гиппель-Линдау [86, 11, 113, 135].

Злокачественные феохромоцитомы у детей крайне редки. При локализации в надпочечниках частота составляет от 8,3% до 13,1%, в то время как экстраадренальные злокачественные феохромоцитомы встречаются с частотой 32-42% по результатам четырех больших

исследований у взрослых [86]. Пяти- и десятилетняя выживаемость для больных злокачественной феохромоцитомой составляет соответственно 78% и 34% [112].

Лечение опухолей надпочечников, прежде всего, связано с хирургическим удалением опухоли, лапароскопические операции весьма успешны и у взрослых, и у детей [8, 44, 55, 113].

Современные подходы к терапии базируются на точной и своевременной диагностике [8, 16, 24, 72]. В настоящее время, развитие техники визуализации значительно улучшило диагностические возможности. Успехи, достигнутые в последние годы в обнаружении опухолей надпочечников, связаны с широким применением компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) [10, 21, 26, 28, 43].

Литературные сведения о возможности с помощью КТ, УЗИ и МРТ дифференцировать различные опухоли надпочечников весьма противоречивы [12, 17, 61, 63, 89].

Нельзя не отметить значительный вклад в медицину неинвазивных исследований органов брюшной полости и забрюшинного пространства – УЗИ, КТ и МРТ [3, 59, 89]. Долгие годы гормонально неактивные опухоли надпочечников выявлялись только на секции [78]. Сейчас, благодаря широкому использованию современных лучевых технологий визуализации, эти патологические процессы все чаще становится клинической, а не секционной находкой [35, 92].

Ультразвуковое сканирование надпочечников стало удобным скрининговым методом для выявления больших опухолей надпочечника, тем не менее, вопрос об эхографических размерах и структуре нормальных надпочечников является весьма сложным, поскольку в настоящее время ставится под сомнение сама возможность эхографической визуализации нормальных надпочечников во взрослой популяции. Хотя по данным W.F. Sample (1978) [122] при использовании техники сложного сканирования

визуализация правого надпочечника была возможной в 78-85%, левого – в 44-85%. Позднее в книге "Renal and adrenal tumors" под редакцией E. Lohr and L-D Leder (1987) [95] вопросы эхографической нормы надпочечников рассматриваются только у новорожденных. Надпочечники четко визуализируются у новорожденных за счет их естественной гипертрофии в этой возрастной группе [9]. Нормальная ткань надпочечника по своим акустическим свойствам практически не отличается от забрюшинной клетчатки, поэтому визуализация надпочечников в любой другой возрастной группе является признаком надпочечниковой гиперплазии. Существует предположение, что эхографически у взрослого человека можно определить только зону, в которой находится надпочечник [9]. Ожирение значительно затрудняет визуализацию не только нормального надпочечника, но и небольших опухолей. Точность выявления опухолей диаметром более 40 мм на УЗИ – 85%, менее 40 мм диаметром – 68% [4]. Существует мнение о потенциальной эффективности эндоУЗИ в диагностике заболеваний надпочечников [82].

Минимальный диаметр выявляемых опухолей надпочечников при ультразвуковом сканировании, по данным различных авторов, колеблется от 10 до 20 мм. [7 , 93]. Дифференцировать опухоли коры и медуллярного вещества надпочечника, в случае отсутствия гормональной активности опухоли, практически невозможно.

Таким образом, несмотря на доступность и простоту исполнения, эхография не является достаточно информативным методом диагностики новообразований надпочечников.

Внедрение в клиническую практику компьютерной и магниторезонансной томографии (КТ, МРТ) позволило визуализировать надпочечники, определять их изменения, определять органную принадлежность опухолей, что привело к увеличению частоты выявления опухолей надпочечников в популяции [1].



Для морфологической верификации опухолей надпочечников необходима биопсия под контролем КТ или УЗИ [1, 18]. Однако, тонкоигольная биопсия, несмотря на высокую чувствительность и специфичность метода, при наличии гормонально активных образований нежелательна в связи с опасностью развития гормонального криза [9]. Следует учесть и тот факт, что в опухоли могут содержаться участки феохромоцитомы, рака, гиперплазии и кортикостеромы одновременно, что затрудняет правильную диагностику даже при гистологическом исследовании.

Признаками, наиболее характерными для злокачественных опухолей, авторы называют неровность и нечеткость контура, неоднородность внутренней структуры вследствие некрозов, геморрагии, кальцинатов, кальциноза стенки надпочечника, однако эти признаки наблюдаются менее чем в половине случаев всех злокачественных опухолей этой железы [4, 33, 49].

УЗИ является первым в череде методов, применяемых для обследования брюшной полости у детей, в том числе и для определения новообразований надпочечников [31]. Традиционная рентгенография органов брюшной полости для данных целей совершенно бесполезна. Однако, случайные находки на рентгенограммах вполне могут оказаться объемными образованиями надпочечников. КТ и МРТ носят уточняющий характер, позволяя детально охарактеризовать обнаруженное объемное образование надпочечника и точно определить его размер, взаимоотношение с окружающими анатомическими структурами, дифференцировать злокачественные и доброкачественные образования [13, 110, 122, 130].

Такие методы функциональной визуализации как ПЭТ и ОФЭКТ, а также гибридные технологии, используются для поиска первичной опухоли, для оценки эффективности проводимой терапии и выявления рецидива заболевания, в том числе и в педиатрии [31, 100, 126].

До 50% случаев нейробластомы возникают в первый месяц жизни ребенка, а могут возникать и во внутриутробном периоде. В подобных случаях опухоль может быть найдена методами УЗИ и МРТ [31,75]. Выявленные в перинатальный период изменения требуют дифференциальной диагностики между нейробластомой, кровоизлиянием в надпочечник и секвестрацией легкого.

Клинически нейробластома в большинстве случаев протекает бессимптомно и выявляется лучевыми методами случайно, в процессе обследования по поводу абдоминальной травмы [31]. Рентгенографически можно визуализировать некоторое уплотнение в паравертебральном пространстве, объемный эффект со смещением внутренних органов, в некоторых случаях – признаки отложения минералов или кальцинатов.

Клинические симптомы при нейробластоме могут быть обусловлены объемным воздействием и инфильтрацией в прилежащие структуры, например, почки, печень, распространение в межпозвонковые отверстия и сдавление нервных структур с соответствующей неврологической симптоматикой в зависимости от уровня компрессии спинного мозга. Повышенная продукция катехоламинов и вазоинтестинального пептида клетками опухоли приводит к значительному повышению артериального давления, выраженным явлениям диспепсии [134]. В редких случаях при нейробластоме возникает специфический паранеопластический опсоклонус-миоклонус синдром, сопровождающийся нистагмом и атаксией (энцефалопатия Кинсбурна) вследствие отдаленного неметастатического воздействия на мозжечок [2]. Половина случаев нейробластомы сопровождается отдаленным метастазированием. Наиболее часто поражаются регионарные лимфоузлы, костный мозг, печень и кожа (blueberry muffin skin). Метастазирование в полость орбиты сопровождается экзофтальмом и периорбитальным экхимозом (глаз енота).

В настоящее время активно используются две системы стадирования нейробластомы – хирургическая International Neuroblastoma Risk Group

Staging System (INRGSS) и система, основанная на предоперационной лучевой визуализации (таблица 1). International Neuroblastoma Staging System (INSS) в последней редакции была принята в 1993 г. [41], она основана на таких параметрах как резектабельность опухоли, поражение регионарных лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов. Однако, в неоперабельных случаях достоверно определить стадию не представлялось возможным. В связи с этим International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force были разработаны практические рекомендации, основанные на клинических данных и детальном описании опухолей и их локализации по данным лучевых методов (detailed list of imaging-defined risk factors –IDRF) [39, 104].

Для определения стадии заболевания в соответствии с данными рекомендациями необходимы следующие лучевые исследования: КТ или МРТ, сцинтиграфия с <sup>123</sup>I-мета-йодбензилгуанидином (MIBG).

Таблица 1.0.1

Стадии нейробластомы в соответствии с рекомендациями INGR [104]

Стадия INRG	Стадия INSS	Описание
<b>L1</b>	<b>1</b>	Локализованная опухоль, без вовлечения жизненно важных структур, определенных в IDRF, распространяется в пределах одной области
<b>L2</b>	<b>2A; 2B; 3</b>	Локорегионарное распространение, в наличии один или более факторов из списка IDRF
<b>M</b>	<b>4</b>	Наличие отдаленных метастазов Distant metastatic disease (except stage MS)
<b>MS</b>	<b>4S</b>	Отдаленное метастазирование у детей младше 18 лет, с ограниченное поражением кожи, печени и/или костного мозга

На первом этапе диагноз нейробластома надпочечника или забрюшинного пространства выставляется по результатам УЗИ или кросс-

секционного исследования. Мультиспиральная КТ и МРТ являются стандартами для определения размеров и распространенности первично выявленной опухоли, оценки ее взаимоотношений с окружающими структурами, определения метастатического поражения. Данные методики используются в оценке IDRf в рамках систем INRG и INSS. КТ и МРТ также применяются в случаях, когда УЗИ не в состоянии достоверно оценить реальные размеры и распространенность опухоли, или в случаях очень мелких опухолей, недоступных для разрешающей способности УЗИ. МРТ предпочтительна для стадирования опухоли и динамического наблюдения в детском возрасте благодаря отсутствию лучевой нагрузки [127].

При УЗИ нейробластома обычно представлена гетерогенной массой, с гиперэхогенными зонами, обусловленными наличием кальцинатов [37, 85]. При мелких размерах эти участки не дают стандартной акустической тени. Гипо- и анэхогенные зоны обусловлены кистозными, геморрагическими или некротическими изменениями, что нетипично для опухоли Вильмса. Крупные кистозные элементы наиболее характерны для новорожденных, у которых возникает двусторонняя кистозная нейробластома с острыми внутрикистозными кровоизлияниями [99]. Также УЗИ используется при поиске отделенных метастазов, особенно в печени. Антенатальная диагностика стала гораздо более востребованной в связи с использованием пренатального УЗИ. Большая часть успешно диагностированных с помощью ультразвукового метода пренатальных нейробластом имеет благоприятный прогноз при обнаружении и четырехлетнюю выживаемость более 95% [107]. Дифференциальная диагностика перинатальных нейробластом происходит, главным образом, с геморрагией, первичными опухолями почек, например, мезобластной нефромой.

На КТ нейробластома чаще представлена гиподенсивным или изоденсивным образованием, по плотности сравнимым с мышечной тканью, с характерными для большинства случаев зонами обызвествления [37, 54]. Форма кальцификатов может быть различной – точечные, глыбчатые,

линейные. При КТ-исследовании в обязательном порядке должно быть выполнено внутривенное контрастирование. Опухоль накапливает контрастный препарат, что помогает точно определить ее распространенность и размеры, оценить ее кровоснабжение, дифференцировать кистозные, геморрагические и некротические изменения в ней. Контрастный препарат в просвете сосудов позволяет определить наличие прорастания в стенки брыжеечных и почечных сосудов или опухолевый тромбоз, наличие лимфаденопатии, наличие метастазов в видимых отделах легких и печени. Использование внутривенных контрастных веществ (учитывая связанные с этим риски) необходимо для улучшения визуализации мягких тканей, сосудов и опухоли. Мультипланарные реконструкции позволяют получить изображения в коронарной и сагиттальной плоскостях, выполненные на основе данных высокоразрешающей КТ, они способствуют оценке глубины инвазии опухоли в соседние органы [35].

Компьютерная томография – достаточно широко распространенный метод, современные мультиспиральные аппараты позволяют получать изображения очень быстро, что также разрешает не использовать седативные средства.

Использование КТ связано с определённой дозой облучения, как известно, у детей организм обладает большей чувствительностью к радиации. Тем не менее, у пациентов, нуждающихся в радиотерапии, КТ – стандартный метод для определения границ очага и впоследствии очаговой дозы. С учётом выше сказанного, несмотря на меньшую распространенность, использование МРТ активно развивается при работе с пациентами с новообразованиями надпочечников.

На МРТ нейробластома имеет низкую интенсивность на T1-взвешенных изображениях и высокую на T2-взвешенных изображениях, при введении внутривенного контрастного вещества нейробластома приобретает гетерогенную интенсивность [94]. МРТ – метод выбора для демонстрации

спинального разрастания с лептоменингеальным или эпидуральным распространением и поражением костного мозга. Интраспинальное распространение чаще возникает в нейробластомах грудной клетки или ретроперитонеума и гораздо реже при опухолях надпочечников. Тем не менее, поскольку это все же возможно при любых локализациях опухоли и обязательно проявляется клинически, оценка возможной спинальной компоненты является необходимостью. МРТ – хороший метод для оценки метастазов в кости и костный мозг [58].

МРТ позволяет неплохо видеть нейробластому, но, тем не менее, в литературе нет никаких свидетельств превосходства МРТ перед КТ при определении стадии опухоли. При МРТ-исследовании отсутствует облучение пациента. Необходимость использования внутривенного контрастного вещества остается под вопросом. Введение контрастного вещества на основе гадолиния позволяет оценить инфильтрацию в окружающие ткани и васкуляризацию опухоли. Тем не менее, T1 и T2-взвешенные изображения имеют хорошее контрастное разрешение и позволяют оценить сосудистый компонент без введения контрастного вещества. В одном исследовании было проведено сравнение между T1 и T2-взвешенными изображениями с введением контрастного вещества на основе гадолиния – разница обнаружена не была [136].

Основное ограничение МРТ – это недостаточная распространённость в клиниках и, по сравнению с КТ, необходимость седации у маленьких детей в связи с длительным временем получения изображений. У пациентов с интраспинальным разрастанием параспинальных опухолей МРТ – метод выбора в связи с великолепной визуализацией спинного мозга, нервных путей и субарахноидальных пространств.

Методы ядерной медицины, главным образом сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -мета-йодбензилгуанидином (MIBG) важны на начальных этапах постановки диагноза и поиска отдаленных метастазов. Помимо MIBG для тех же целей используются сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$ -мета-йодбензилгуанидином или с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

метилдифосфатом. Также методы ядерной медицины используются для оценки эффективности терапии [120].

Диагностика становится более точной, когда анатомическая картина, полученная на КТ и метаболическая картина, полученная с помощью ПЭТ объединены, по сравнению с данными ПЭТ и КТ по отдельности [81, 138]. В последние годы в ряде статей [87, 106, 116, 126] была показана значительная роль ПЭТ и ПЭТ/КТ и в детской онкологии. Более того, КТ, МИБГ-сцинтиграфия и ПЭТ/КТ с использованием фтордезоксиглюкозы (ФДГ), как оказалось, играют важную роль в отслеживании состояния пациента после операции и/или терапии. В случаях рецидива нейробластомы ПЭТ/КТ с ФДГ оказалась наиболее эффективным методом, более чувствительным, чем МИБГ, т.к. МИБГ-положительная опухоль может стать МИБГ-отрицательной после рецидива [47, 97, 98].

Помимо диагностики лучевые методы необходимы как контроль для выявления остаточной опухоли после операции, оценки эффективности химиотерапии и лучевой терапии, оценки операбельности опухоли и готовности пациента к операции, поиска отдаленных метастазов. Из лучевых методов используются главным образом КТ, МРТ, МИБГ и ПЭТ/КТ. Опухоли, реагирующие на химиотерапию, обычно значительно уменьшаются в размерах и становятся более кальцифицированными. В дополнение к лучевым методам целесообразно проведение биопсии с гистологическим исследованием.

Согласно классификации эндокринных опухолей Всемирной организации здравоохранения феохромоцитомы – это интраадренальная параганглиома, в то время как термин экстраадренальная параганглиома используется для параганглиом с экстраадренальной локализацией [91, 109].

Феохромоцитомы нечасто встречаются в педиатрической практике, в детстве ее частота не превышает 5%, таким образом, феохромоцитомы составляют менее 1% опухолей, наблюдаемых в крупных педиатрических центрах.

Феохромоцитома – потенциально курабельная, гормонально-активная опухоль, происходящая из хромоаффинных клеток надпочечников. В педиатрических возрастных группах 80% феохромоцитом возникают именно в надпочечниках, причем в 25% случаев – с обеих сторон [91, 117]. В 20% случаев наиболее частой локализацией является верхняя часть брюшной полости [54]. Более редкие вненадпочечниковые локализации – это симпатический ствол в шейном, грудном или тазовом отделе, в совсем редких случаях опухоль обнаруживают в мочевом пузыре, спинном мозге или влагалище. Множественные параганглиомы встречаются до 70% у пациентов, в первую очередь при наличии у них семейной истории заболеваемости феохромоцитомой [46].

Злокачественная феохромоцитома у детей встречается реже, чем у взрослых, и подтверждается, в первую очередь, наличием метастазов. Феохромоцитома обычно наблюдается у детей более старшего возраста (средний – 11 лет), однако отмечены случаи даже в младенческом возрасте [91].

Часто опухоль является наследственной и наследуется по аутосомно-доминантному типу. Семейная феохромоцитома может быть частью множественной эндокринной неоплазии второго типа, ассоциированной с медуллярной тиреоидной карциномой и гиперплазией паращитовидной железы. Феохромоцитома также бывает ассоциирована с нейрофиброматозом первого типа, болезнью Гиппеля-Линдау и гемигиперплазией [38]. Феохромоцитома считается не связанной с синдромом Беквита-Видемана, однако в литературе представлено два случая, когда феохромоцитома возникала у пациентов с таким синдромом, поэтому полностью исключать возможность наличия феохромоцитомы в таких случаях нельзя [32, 80].

Дифференциальная диагностика включает нейробластому и карциному надпочечников [123, 136, 140]. Типичные клинические проявления связаны с физиологическими особенностями опухоли: продукцией адреналина и норадреналина, но также возможны проявления, связанные с продукцией



вазоактивного интестинального пептида. Симптомы включают в себя повышение давления, тахикардию, гипертензивную энцефалопатию [23], потливость, головные боли, нечеткое зрение, отек диска зрительного нерва, покраснение кожи, диарею (в т.ч. хроническую), потерю веса. В редких случаях при наличии метастазов к симптомам также добавляются симптомы, вызванные метастазированием.

Обычный размер опухоли при обнаружении – от 2 до 5 см, тем не менее, он может превышать 10 см. Феохромоцитомы – хорошо оформленные, округлые образования с высокой васкуляризацией, которые могут содержать также признаки геморрагии и некроза. Хирургическое лечение приводит к полному излечению, когда опухоль доброкачественная, поэтому, точное определение границ необходимо перед операцией.

На УЗИ опухоль выглядит как гомогенная мягкотканая масса, которая также может содержать гетерогенные участки, возникновение которых связано с геморрагией, некрозом или кальцификацией. MIBG гораздо чувствительнее УЗИ и может дать положительный результат, когда на УЗИ не наблюдается никаких изменений. Более того, MIBG крайне эффективна до хирургического вмешательства при оценке распространения по всему телу, определения мультифокального или немультифокального характера опухоли [120, 141]. КТ и МРТ более эффективны для планирования операции.

КТ позволяет обнаружить поражение менее 0,5 см в диаметре. В данном случае рекомендуется использование срезов около 3-5 мм, более толстые срезы приводят к затруднениям в диагностике мелких опухолей. Введение внутривенного контрастного вещества помогает отделить надпочечники от окружающих сосудов и оценить васкуляризацию опухоли [89].

На КТ феохромоцитомы имеет округлую или овальную форму, соответствует по плотности мягким тканям на бесконтрастных изображениях и интенсивно накапливает контрастный препарат при его введении [35, 71]. В результате получается диффузный, точечный или кольцевидный паттерн.

Примерно в 10% случаев выявляются кальцификаты [94]. Средний размер опухоли – около 5 см, нередко наблюдаются признаки центрального некроза и кист. При наличии у пациентов множественных эндокринных аномалий размеры опухоли обычно меньше. Альфа-адреноблокада необходима для предотвращения гипертонического криза после использования ионного внутривенного контрастного вещества, в случае же неионного такая необходимость отсутствует [54]. КТ грудной клетки полезна для выявления параганглиом в заднем средостении и у пациентов с подозрением на метастазы в паренхиму легких.

Общая точность КТ выявления первичных феохромоцитом надпочечников весьма велика, чувствительность варьирует от 76 до 100%, однако, недостаток специфичности затрудняет дифференциальную диагностику. При выявлении рецидива чувствительность падает до 73% из-за послеоперационных артефактов, малого размера опухоли [70].

МРТ в целом имеет лучшее контрастное разрешение, чем КТ, и в данном виде исследования отсутствует облучение пациента. Опухоли около 0,5 см успешно обнаруживаются с помощью современных МРТ-аппаратов [38]. В целом на МРТ феохромоцитомы имеют низкую интенсивность сигнала на T1-взвешенных изображениях и высокую – на T2-взвешенных, хорошо накапливают контрастный препарат, фаза вымывания удлиненная [54]. Рекомендуется использование аксиальной T1-взвешенной спин-эхо последовательности и T2-взвешенной быстрой спин-эхо последовательности [38]. Изображения в коронарной и сагиттальной плоскости помогают оценить разрастание опухоли в прилежащие структуры. Нормальные надпочечники имеют среднюю интенсивность сигнала на T1-спин-эхо и низкий жировой сигнал на T2. Феохромоцитомы обычно гипоинтенсивны или изоинтенсивны на T1 и гиперинтенсивны на T2 [71]. Тем не менее, у 35% феохромоцитом интенсивность сигнала на T2 атипичная [38]. Введение контрастного вещества позволяет отделить солидный компонент от кистозного и оценить кровоснабжение опухоли. Таким образом, T2 оказывается малоспецифичной

с необходимостью дифференциальной диагностики с отеком, метастазами. Поэтому нередко используются последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани. Использование контрастного вещества полезно для дифференциации опухоли с параганглиомой по васкуляризации.

МРТ позволяет рассмотреть детали анатомии надпочечников и, в отличие от КТ, не облучает пациента. Чувствительность метода для первичной феохромоцитомы надпочечников – от 91 до 100% со специфичностью от 50 до 97% [76]. Чувствительность снижается для эктопических опухолей, при мультифокальном возникновении, послеоперационно чувствительность снижается до 85%. Таким образом, МРТ – несколько более точный, чем КТ, метод для диагностики феохромоцитом [38].

MIBG имеет структурное сходство с норадреналином, таким образом, захват MIBG клетками надпочечников схож с захватом норадреналина. В небольших концентрациях, используемых при сцинтиграфии, MIBG поступает в клетки прежде всего путем активного транспорта и транспортируется в везикулы, в некоторых опухолях MIBG накапливается и вне везикул [120]. MIBG не активирует постсинаптические рецепторы и мало метаболизируется, дальнейшее выведение происходит с мочой. После внутривенного введения MIBG быстро уходит из сосудов и только незначительная часть остается в русле [70]. Следует отметить, что ряд веществ влияет на накопление и выведение MIBG: блокаторы кальциевых каналов, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, резерпин, лабеталол и др. С целью избежания ложнонегативного результата такие вещества рекомендуется прекратить принимать за 2-3 суток до исследования [54].

Для диагностики подходят и  $^{131}\text{I}$ -MIBG, и  $^{123}\text{I}$ -MIBG, но при использовании второго качество изображения получается лучше, чувствительность выше, а облучение меньше из-за меньшего периода полураспада.  $^{131}\text{I}$ -MIBG при этом дешевле и доступнее [38, 70]. Активность

в костях никогда не регистрируется, хромоаффиноциты мозгового слоя надпочечниках обычно видны при использовании  $^{123}\text{I}$ -MIBG и только в 2% случаев при использовании  $^{131}\text{I}$ -MIBG через 24 часа и в 16% случаев через 48 часов. Общая чувствительность методов при диагностике феохромоцитомы велика. Ряд исследований показывают чувствительность от 90 до 95% для  $^{123}\text{I}$ -MIBG [76]. Из-за механизма захвата метод высокоспецифичен (до 99%). MIBG имеет преимущество в определении опухолей при неясном биохимическом и гистологическом анализе, а также выявлении метастазов и вненадпочечниковых феохромоцитом [60]. Тем не менее, физиологический захват  $^{123}\text{I}$ -MIBG нормальными надпочечниками может вести к неверной интерпретации при двусторонних процессах, особенно при симметричном расположении поражений. К недостаткам относятся низкое пространственное разрешение и отсутствие захвата MIBG некоторыми опухолями. Кроме того, установлено, что захват MIBG миокардом значительно уменьшается после успешной операции, что связано с изменением уровня катехоламинов [131].

ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -дезоксид-глюкозой также может использоваться [35]. ФДГ входит в клетку также, как глюкоза, но остается в клетке после фосфорилирования и далее не метаболизируется. Таким образом, концентрация ФДГ отражает усиленный метаболизм глюкозы в опухолевых клетках [97]. Феохромоцитомы накапливают ФДГ, метод оказывается особенно полезным в случаях опухолей не накапливающих  $^{131}\text{I}$ -MIBG [76, 120], тем не менее ПЭТ/КТ с ФДГ является менее чувствительным методом ядерной медицины и не рекомендуется в качестве метода первой линии [38].

После удаления опухоли контроль успешности лечения чаще осуществляется клинически или лабораторно (по уровню катехоламинов в моче) [134], но лучевые методы могут служить дополнением.

Первичные опухоли коры надпочечников редки у детей и во всем мире встречаются в 0,3 случаях на миллион в год в возрасте до 15 лет [36]. Они возникают гораздо реже нейробластом, но чаще феохромоцитом. Поскольку

надежная гистологическая дифференцировка кортикальных аденом и кортикальных карцином у детей невозможна, в литературе иногда используется термин адренокортикальная неоплазма (adrenocortical neoplasm) для того, чтобы обозначить злокачественность опухоли надпочечников в данной возрастной группе [25]. Большая часть опухолей возникает в возрасте до 5 лет, преимущественно у девочек, тем не менее, распределение в соответствии с полом уравнивается в подростковом возрасте.

Существует несколько различных систем стадирования аденокарцином. Стадия определяется, главным образом, размером первичного очага, степенью местного разрастания и распространением на ближайшие лимфоузлы и отдаленные органы в соответствии с системой TNM [67, 128]. Для правильного стадирования обязательным считается использование КТ, МРТ может добавить специфичность к данным компьютерной томографии и ее использование также рекомендуется. Т1-взвешенные изображения рекомендуются для выделения злокачественной области на фоне здоровой ткани как наиболее эффективный для этого неинвазивный метод. МРТ может показать разрастание вне капсулы опухоли, расширение до полых вен, метастазы. Использование контрастных веществ позволяет оценить сосудистый компонент [34, 42, 59, 90].

Таблица 1.0.2

## Классификация TNM

*Ближайшие органы включают в себя почки, диафрагму, крупные сосуды, поджелудочную железу, селезенку и печень.*

<b>TX</b>	<b>Первичная опухоль не может быть оценена.</b>
<b>T0</b>	Первичная опухоль не обнаруживается.
<b>T1</b>	Опухоль $\leq 5$ см, без экстраадrenalного разрастания.
<b>T2</b>	Опухоль $> 5$ см, без экстраадrenalного разрастания.
<b>T3</b>	Опухоль любого размера с местным разрастанием, но без поражения ближайших органов.
<b>T4</b>	Опухоль любого размера с местным разрастанием, с поражением ближайших органов.
<b>NX</b>	Регионарные лимфоузлы не могут быть оценены.
<b>N0</b>	Нет метастазов в регионарные лимфоузлы.
<b>N1</b>	Есть метастазы в регионарные лимфоузлы.
<b>M0</b>	Нет отдаленных метастазов.
<b>M1</b>	Есть отдаленные метастазы.

Таблица 1.0.3

Стадия опухолевого процесса по AJCC (The American Joint Committee on Cancer)

Stage	T	N	M
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IV</b>	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	любое T	любое N	M1

В отличие от данной системы система ENSAT, принятая в Европе, относит к четвертой стадии только опухоли, давшие отдаленные метастазы. В остальном эти классификации идентичны [67].

В отличие от взрослых почти все аденокарциномы у детей гормонально активны и вызывают эндокринные аномалии. Гиперпродукция андрогенов приводит к вирилизации у девочек и преждевременному половому созреванию у мальчиков. Гиперпродукция глюкокортикоидов у маленьких детей встречается реже, чем у подростков и взрослых, однако гораздо больше опухолей вызывает гиперпродукцию минералкортикоидов, по сравнению со взрослыми. Определению повышенного гормонального уровня полезно не только для первичной диагностики, но и для выявления рецидива опухоли.

Аденокарцинома у детей, как правило, не входит в состав каких либо синдромов, тем не менее, существуют данные об ассоциированности с синдромом Беквит-Видемана и Ли-Фраумени (мутация р53 – гена-супрессора роста опухолей) и развитии аномалий мочевого тракта [25].

Опухоли в большинстве случаев небольшого размера и часто не выявляются при физикальном осмотре, при таких условиях они нередко оказываются карциномами. УЗИ – метод первой линии диагностики, и он оказывается особенно полезным при выявлении наличия прорастания в нижнюю полую вену. Для дальнейшей оценки распространения опухоли должны быть использованы КТ и, где это возможно, МРТ, особенно в случаях опухолей большого размера [129]. Легкое – наиболее частое место локализации отдаленных метастазов, таким образом, КТ грудной клетки должно быть выполнено еще в процессе постановки диагноза. Другими местами нахождения метастазов являются кости и печень. В редких случаях опухоль через нижнюю полую вену может прорасти до предсердия, что выявляется ультразвуковым методом. ФДГ имеет большое значение в диагностике злокачественных поражений надпочечников, прежде всего, метастазов (чувствительность около 100%). В дополнение к этому предварительные результаты говорят о том, что ФДГ может помочь дифференцировать аденомы и аденокарциномы [54, 99].

При использовании любых методов более мелкие опухоли часто выглядят более гомогенными, чем крупные, которые нередко содержат области геморрагии, некроза или кальцификации. В таких случаях нередко наблюдается центральный характеристический фокус с четко выраженными границами, вызванный наличием некроза или кальцификации [108, 144].

Гистологически разница между доброкачественной и злокачественной опухолью коры надпочечников в детском возрасте выявляется редко, тем не менее, исследования, которые свидетельствуют скорее в пользу злокачественности, существуют. Они включают в себя размер более 5-10 см, массу более 200 г и признаки агрессивного роста, такие как обширное местное распространение и разрастание в периадренальные мягкие ткани: почки, нижнюю полую вену, а также наличие отдаленных метастазов, главным образом, в легкие, печень или кости.

Первичные аденокарциномы – достаточно редкие опухоли, в 40-50% случаев они гормонально активны. Примерно 57% случаев ассоциированы с синдромом Иценко-Кушинга [44, 89]. Вирилизация или феминизация также возможны, причем реже, чем гиперальдостеронизм. Около 76% опухолей имеют размер более 6 см. Опухоли до 1,5 см могут сливаться с окружающими тканями при проведении КТ без контрастного вещества. В более крупных опухолях, как правило, выявляются области некроза и геморрагии. Только 30% кальцификаций обнаруживаются на КТ. Показана польза КТ-денситометрии в дифференциации метастазов в надпочечники от первичных опухолей [35, 68].

МРТ не только позволяет произвести оценку опухолевого поражения в разных плоскостях, но и определить прорастание опухоли в нижнюю полую вену. Гетерогенность сигнала и на T1-взвешенной изображении, и на T2-взвешенном изображении связана с наличием кровоизлияний и очагов некроза внутри опухоли [137]. Периферическая зона часто оказывается гиперинтенсивной на T2 и STIR. На МРТ с использованием внутривенного контрастного вещества обычно наблюдается



кольцевидное усиление сигнала по периферии опухоли и гипоперфузия в центре. Опухоль может содержать участки с хорошо дифференцированной тканью коры надпочечников с большим количеством липидов, что встречается в доброкачественных аденомах, что не должно стать препятствием для назначения биопсии и, впоследствии, резекции. Здесь стоит также напомнить о иногда затруднительной гистологической дифференциальной диагностике аденом и аденокарцином, особенно в детском возрасте [27, 133].

ПЭТ с ФДГ позволяет получить изображение опухоли, т.к. аденокортикальный рак метаболически активен, однако редко дает дополнительную информацию после получения результатов КТ и МРТ, несмотря на то, что с точностью примерно в 95% позволяет отличить злокачественную ткань надпочечника от здоровой. Тем не менее, ПЭТ с ФДГ иногда позволяет выявить рецидив, пропущенный КТ и МРТ. К сожалению, статистики по использованию данного метода в педиатрической практике пока недостаточно для полноценной оценки [120].

Хирургическое удаление опухоли необходимо для выживания пациента в сочетании с химиотерапией и радикальной резекцией регионарных лимфатических узлов. Роль химиотерапии и радиотерапии считается довольно ограниченной. Полное удаление опухоли в отсутствие инфильтрации и метастазов позволяет дать хороший прогноз для пациента. Тем не менее, всегда необходимо проведение клинического осмотра, лабораторных анализов и визуализации лучевыми методами, прежде всего, из-за затруднительной гистологической дифференциальной диагностики между аденомой и аденокарциномой.

Геморрагические, кистозные и инфекционные изменения также необходимо исключить при диагностике образований надпочечников, как это наиболее частые неопухолевые изменения [88].

На пренатальном УЗИ часто сложно определить точное происхождение супраренального образования. Тем не менее, на постнатальном УЗИ обычно

удается различить поражения непосредственно ткани надпочечников и экстраадrenalные, которые замещают ткань надпочечников [52].

Неопухолевые изменения в надпочечниках редки после младенческого возраста и включают кровоизлияния, кисты и инфекционные изменения. Кровоизлияния в надпочечники возникают обычно в неонатальном периоде. Дифференциальная диагностика ведется с нейробластомой.

У новорожденных адrenalное кровотечение возникает почти в четыре раза чаще, чем нейробластома [73]. Оно может возникнуть при тяжелых родах или даже при очень большом весе новорожденного. Нередко адrenalная геморрагия наблюдается у детей матерей больных диабетом, также у детей с тазовым предлежанием, перинатальной асфиксией или неонатальным сепсисом. Почти 60% кровоизлияний в надпочечники возникает на правой стороне, 37% – на левой и 3% – на обеих сторонах [22, 35].

Метод первой линии при определении кровоизлияния в надпочечники – УЗИ. Однако сцинтиграфия и КТ в диагностике геморрагий – более точные методы, хоть и связаны с лучевой нагрузкой [84]. Кровоизлияние может маскироваться под кисту или даже врожденную нейробластому, что делает оценку гораздо более сложной [30, 62, 69].

Адrenalное кровоизлияние имеет плотность около 50-90 HU в отсутствие контрастного вещества, которая снижается со временем, как и размер выявляемой области. При исследовании с введением контрастного вещества дифференциальная диагностика с новообразованиями затруднительна. На МРТ за счет метгемоглобина геморрагия выглядит гиперинтенсивной на T1 ВИ и имеет темный ободок на T2 ВИ при длительном, особенно хроническом, кровотечении [35, 83]. Хроническое кровотечение в надпочечниках в целом может иметь неспецифический вид на МРТ [94].

Из-за благоприятного прогноза для нейробластом у новорожденных рекомендуется наблюдение при помощи ультразвуковой диагностики. Как

правило, у новорожденных с кровоизлияниями в надпочечники наблюдается кистозная трансформация, постепенное уменьшение размера, появление кальцификатов. Другой полезный метод – это цветовая доплерография, которая показывает отсутствие перфузии в участках геморрагии. Тем не менее, если не наблюдается уменьшение размеров или, напротив, наблюдается их увеличение, особенно вместе с уменьшением эхогенности, следует рассмотреть вероятность наличия нейробластомы [56].

Интраабдоминальные экстралобарные пульмонарные секвестрации обычно локализуются супраренально слева и выглядят как хорошо оформленные гиперэхогенные массы, в ряде случаев они имеют одну или более хорошо оформленных питающих артерий. Кальцификации обычно не наблюдаются, напротив, обнаруживаются мелкие кисты, что говорит о врожденном пороке дыхательных путей. Обычно внедолевые секвестрации обнаруживаются при помощи ультразвука на втором триместре, впоследствии УЗИ стабильно показывает постепенное уменьшение с увеличением периода гестации или постнатального периода [50, 52, 56].

В противоположность вышенаписанному антенатальные нейробластомы чаще всего расположены справа и почти всегда обнаруживаются на третьем триместре беременности, не смотря на нормальные результаты ультразвуковой диагностики во втором триместре.

Причиной, вероятно, является нервная ткань надпочечников, которая появляется только в третьем триместре беременности. В дополнение к этому такие нейробластомы более гетерогенны и чаще всего имеют более сложную структуру, в т.ч. кистозную.

Кровоизлияния в кору надпочечников у детей после неонатального периода возникает реже, часто при этом имеется история травматизма. Другими предрасполагающими факторами являются диатезы, васкулиты, осложнения менингококковой инфекции (синдром Утерхауз-Фридрихсена), проведение ангиографии надпочечников.

Адренальные кисты являются редким явлением и наблюдаются в 2% аутопсий. Они обычно не проявляются клинически и обнаруживаются случайно. Большинство кист надпочечников – это лимфатические мальформации [64] или геморрагические псевдокисты (39%). Простая киста – редкость в педиатрической практике и чаще встречается у подростков [40]. Клинически не наблюдается ни малейших признаков эндокринной дисфункции, гипертензии, инфекции или наличия метастатических поражений. Простые кисты округлые, тонкостенные, имеют характеристики жидкость-содержащих объектов. Они гипо- или анэхогенны на УЗИ, соответствуют жидкости на КТ и МРТ и не накапливают контрастный препарат после внутривенного введения [40, 119]. Иногда простая киста может содержать внутренние септы [60] (особенно в случае, если это лимфатическая мальформация). Продольная плоскость УЗИ и коронарная плоскость МРТ являются наиболее информативными, в особенности для уточнения внепочечной и внепеченочной локализации кист [64]. Лечение кист обычно консервативное.

Туберкулез, гистоплазмоз и другие заболевания, характеризующиеся формированием гранулем, обычно возникают на обеих сторонах асимметрично. КТ часто не показывает специфических изменений, наблюдаются мягкотканые массы, кистозные изменения, кальцификаты, сочетания этих изменений. Хотя гранулемы редко возникают с одной стороны, они обязательно должны быть рассмотрены как один из вариантов при дифференциальной диагностике в отсутствие первичной опухоли или кровоизлияний. Биопсия необходима для подтверждения диагноза. Туберкулемы часто наблюдаются при болезни Аддисона. На МРТ при туберкулезе наблюдается общее увеличение адренальных масс, контрастное вещество образует яркий ободок по периферии [74].

Согласно мировым рекомендациям существует метод определения коэффициента вымывания контрастного вещества при МСКТ, показавший расчет абсолютного процента вымывания контрастного вещества (APW)

проводится по формуле: значение HU в венозную фазу – значение HU в позднюю отсроченную фазу  $\times 100\%$  / значение HU в венозную фазу – значение HU в нативную фазу.

Расчет относительного процента вымывания контрастного вещества (RPW) проводится по формуле: значение HU в венозную фазу – значение HU в позднюю отсроченную фазу  $\times 100\%$  / значение HU в венозную фазу.

Расчет показателей абсолютного и относительного процента вымывания контрастного вещества при исследовании надпочечников имеет высокую диагностическую ценность при дифференциальной диагностике аденом от злокачественных образований. Если APW более 60% (чувствительность и специфичность 88 и 96% соответственно) и RPW превышает 40% (чувствительность и специфичность 83 и 95% соответственно), объемное образование рассматривается как доброкачественное [35]. Но нет детализированного подхода к оценке коэффициента вымывания контрастного вещества феохромоцитом, нейробластом и адренокарцином, что послужило бы хорошим подспорьем в работе онкологических отделений, как взрослого, так и педиатрического профиля.

Таким образом, на настоящий момент в литературе нет достоверных лучевых отличий между злокачественными и доброкачественными нейрогенными опухолями. Не приведены достоверные лучевые дифференциальные критерии между доброкачественными образованиями надпочечников, что явилось бы хорошим пособием при работе как профильных онкологических отделений, так и многопрофильных диагностических клиник. За последние 5-8 лет встречаются единичные публикации на тему опухолей надпочечников в любых детских возрастных группах. Поэтому мы и решили заняться данной темой.

## Глава 2. Материалы и методы исследования.

### 2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

Настоящая работа основана на анализе ретроспективных и проспективных данных комплексного обследования и лечения 184 пациентов с подозрением на опухоль надпочечников, наблюдавшихся и получавших лечение в научном исследовательском институте детской онкологии и гематологии с 2000 по 2018 гг.

В исследование включены 87(47,3%) мальчиков и 97(52,7%) девочек. Соотношение мальчики/девочки 0,9:1. Возраст пациентов варьировал от 1 дня жизни до 18,0 лет (медиана возраста 1,2[0,2;5,0] года) см (рис.2.1.1).

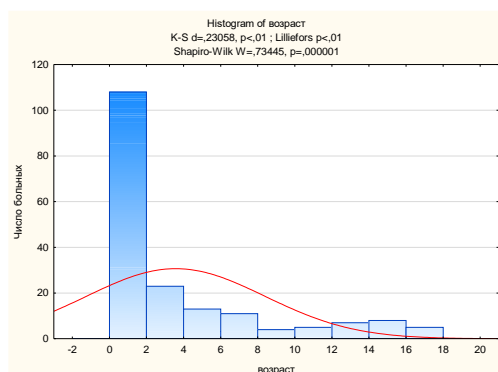


Рис.2.1.1 Возраст пациентов

Таблица 2.1.1.

Распределение пациентов в зависимости от пола и возраста

Возраст	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Число пациентов	87	47,3	97	52,7	184	100
новорожденные	4	4,6	8	8,2	12	6,5
до 1 года	38	43,7	34	35,1	72	39,1
1-2,9 года	13	14,9	23	23,7	36	19,6
3-4,9 лет	11	12,7	7	7,2	18	9,8
5-9,9 лет	8	9,2	13	13,4	21	11,4
10-18 лет	13	14,9	12	12,4	25	13,6
Медиана возраста [Q1;Q3], лет	1,1[0,2;4,6]		1,2 [0,2;5,5]		1,2[0,2;5,0]	

Из таблицы 2.1.1 видно, что различий в распределении по возрастным группам между мальчиками и девочками нет. В возрасте до года 45,6% пациентов.

Всем пациентам выполнено гистологическое исследование, в результате которого пациенты разделены на 3 группы:

Злокачественные опухоли надпочечников – 135(73,4%), доброкачественные – 37 (20,1%), неопухолевые изменения надпочечников – 12(6,5%).

Таблица 2.1.2.

Распределение пациентов с новообразованиями надпочечников в зависимости от характера образования и возраста

Возраст	Злокачественные опухоли		Доброкачественные опухоли		неопухолевые изменения	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Число пациентов	135	73,4	37	20,1	12	6,5
новорожденные	10	7,4	-	-	2	16,7
до 1 года	63	46,7	2	5,4	7	58,3
1-2,9 года	30	22,2	6	16,2	-	-
3-4,9 лет	16	11,9	2	5,4	-	-
5-9,9 лет	9	6,7	11	29,7	1	8,3
10-18 лет	7	5,2	16	43,2	2	16,7
Медиана возраста	0,9[0,2;2,9] *		9,0[3,7;13,6]		0,3[0,1;3,2] *	

\*статистически значимые различия по сравнению со доброкачественными опухолями,  $p < 0,05$

Дети с доброкачественными опухолями достоверно старше – по сравнению с пациентами со злокачественными опухолями ( $p=0,0000001$ ), и по сравнению с неопухолевыми образованиями ( $p=0,0008$ ).

Таблица 2.1. 1

Распределение опухолевых поражений надпочечников по гистологическому признаку

Нейрогенные опухоли	Опухоли другой морфологической природы (не нейрогенные)	Неопухолевые изменения
Злокачественные (n=120) Нейробластома (n=108) Ганглионейробластома (n=12)	Злокачественные (n=15) Адренокортикальный рак (n=15)	Всего (n=12), Кровоизлияние (n=7) Киста (n=4) Гиперплазия (n=1)
Доброкачественные (n=18) Ганглионейрома (n=18)	Доброкачественные (n=19) Аденома (n=10) Феохромоцитома (n=8) Лимфангеома (n=1)	

Таблица 2.1. 2

Распределение пациентов со злокачественными опухолями надпочечников по морфологическому типу и стадиям

Стадия	Нейрогенные				Адренокортикаль ный рак		Всего	
	нейробластома		ганглионейробластома					
Число пациентов	108		12		15		135	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	41	38,0	5	41,7	8	53,3	54	40,0
II	12	11,1	4	33,3	3	20,0	19	14,1
III	16	14,8	1	8,3	-	-	17	12,6
IV	39	36,1	2	16,7	4	26,7	45	33,3

Значимых различий нет

181 (98,4%) пациентам выполнено хирургическое удаление опухоли (табл. 2.1.5).

Таблица 2.1. 3

Частота и вид выполнения операции в зависимости от морфологии опухоли

	Группа										
	Злокачественные нейрогенные		Злокачественные другие		Доброкачественные нейрогенные		Доброкачественные другие		Неопухолевые изменения		
	120		15		18		19		12		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Операции	120	100	15	100	18	100	19	100	9	75,0	
Вид	Открытая	53	44,2	8	53,3	4	22,2	8	42,1	-	-
	Лапароскопическая	67	55,8	7	46,7	14	77,8	11	57,9	9	75,0

У 73(39,7%) больных проведена открытая операция, у 108(58,7%) – лапароскопическая.

## 2.2 Методы лучевого исследования

### 2.2.1 Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование надпочечников всем детям осуществлялось на ультразвуковых аппаратах «Siemens Acuson-2000» и «Phillips-iu-11». Применялись конвексные датчики для абдоминального



сканирования с частотой 3,5 и 5 МГц, секторные датчики с частотой 5 МГц, работающие в реальном режиме времени. Исследования выполнялись в отделении рентгенодиагностики НИИ ДОГ им. Н.Н. Блохина РАН. Количество исследований колебалось от 1 до 15 раз

Для улучшения визуализации надпочечников больных исследовали утром натощак. Пациентам, страдающим метеоризмом, в течение 3-4 дней до исследования рекомендовалось воздержаться от пищи, вызывающей газообразование, принимать сорбенты (активированный уголь по 1-3 таблетки 3-4 раза в день в размельченном виде или смекту – 3-4 порошка в день), ферментативные препараты (мезим-форте 1-3 драже в день перед приемом пищи или фестал 1-2 драже вовремя или после еды 3 раза в день).

УЗИ надпочечников производилось при положении больного на спине или на противоположном исследуемой стороне боку под углом  $45^\circ$  к горизонтальной плоскости. Осуществлялось продольное сканирование со стороны передней брюшной стенки или боковой поверхности живота. При исследовании со стороны передней брюшной стенки датчик располагался продольно на уровне реберной дуги между среднеключичной и передней подмышечной линиями. Плоскость сканирования направлялась кзади и вверх, что позволяло увидеть расположенное над верхним полюсом почки пространство, в котором локализуется надпочечник. Акустическим окном при исследовании правого надпочечника являлась печень, левого – селезенка. Железы были видны во всех случаях.

При сканировании с боковой поверхности живота, которое оказалось более предпочтительным, так как газосодержащие органы не наслаиваются на область надпочечников, датчик располагался продольно вдоль задней подмышечной линии на уровне XI-XII ребра. Плоскость сканирования направлялась вентрально под углом  $10-25^\circ$  к фронтальной плоскости и несколько вверх. Критерием правильности сканирования правого надпочечника являлось получение на продольной эхограмме треугольника, образованного нижней полой веной, верхним полюсом правой почки и

нижнезадним краем печени. Критерием точности исследования левого надпочечника было получение на продольной эхограмме треугольника, образованного аортой, верхним полюсом левой почки и селезенкой.

При высоком расположении надпочечников их визуализация может быть затруднена из-за акустических теней от ребер. В данном случае исследование производилось не только при обычном дыхании пациента, но и во время задержки дыхания на глубоком вдохе. Этот прием позволял увеличить межреберные промежутки, способствовал смещению ребер вверх. Однако, как показал наш опыт, на высоте вдоха раздутое воздухом легкое может занимать пространство между датчиком и надпочечником, что резко ухудшает визуализацию органа. Чтобы избежать перечисленных помех, больному придавали «сколиотическое» положение, для чего под противоположный исследуемой стороне бок подкладывали жесткий валик, а руку с исследуемой стороны закидывали за голову. Исследование производилось при задержанном дыхании без его форсирования. Данный методический прием позволил увеличить площадь соприкосновения датчика и поверхности тела, избежать артефактов от ребер и воздушного легкого. В ряде случаев, при высоком расположении надпочечников у гиперстеников и тучных пациентов исследование выполнялось в вертикальном положении больного. Производилось продольное сканирование с боковой поверхности живота по выше изложенной методике. Пациенты до 5 лет осматривались как под наркозом, так и без применения медикаментозной седации.

При УЗИ надпочечников оценивали их форму, размеры (прежде всего высоту и ширину). За ширину органа принимали основание «треугольника» железы, примыкающего к почке во фронтальной плоскости. Вертикальный размер (высота) измерялся по линии, перпендикулярной основанию. Определяли четкость контуров, эхогенность железы, её структуру. Оценивалось состояние окружающей паранефральной жировой клетчатки.

В случае выявления патологического образования надпочечника измерялись его размеры в трех взаимно перпендикулярных плоскостях.

Отмечались особенности структуры новообразования, его экзогенность, четкость контуров, взаимоотношение с окружающими паренхиматозными органами и сосудистыми структурами (смещение или инвазия). С целью выявления кровотока в патологическом образовании использовалось цветное доплеровское картирование и энергетическое доплеровское картирование.

### **2.2.2 Методика комплексного магнитно-резонансного исследования.**

МРТ выполнена 178 (96,7%) из 184 пациентов – 135 (75,8%) – злокачественные образования, 36 (20,2%) доброкачественные образования, 7 (12,0%) неопухолевые образования. Исследование выполняли от 1 до 3 раз. МРТ-сканирование выполняли на высокопольном МР-томографе Skyra (3T)

Siemens (Germany). МРТ проводили с использованием стандартной натальной катушки, которая укладывалась на живот пациента, затем фиксировалась к столу с помощью специальных креплений для уменьшения артефактов и предотвращения произвольного смещения катушки во время исследования. Для лучшей визуализации одновременно подключали сегменты встроенной в стол пациента матричной катушки. Сочетанное использование катушек улучшало качество используемых изображений. Исследование проводилось в положении пациента на столе лежа на спине – головой в сторону изоцентра магнита, руки расположены вдоль туловища. Пациенты младшей возрастной группы проходили исследование под глубокой седацией. Специальная подготовка остальных пациентов не проводилась, однако, рекомендовалось по возможности воздержаться от приема пищи за 2 часа до исследования. Перед началом каждого исследования пациентам старшей возрастной группы разъясняли суть и цели манипуляции, предупреждали о необходимости задержки дыхания в определенные моменты времени, просили, по возможности, воздержаться от движений во время исследования. МРТ проводили согласно протоколу исследования абдоминальной области, принятому в НИИ ДОиГ.

Для получения топограммы использовали быструю поисковую программу Abdomen-localizer, в основе которой – импульсная последовательность градиентного эха длительностью 18 сек. без задержки дыхания. Полученные изображения в трех взаимно перпендикулярных плоскостях использовали для дальнейшего позиционирования срезов. Стандартный протокол исследования предполагал получение T2 и T1 взвешенных изображений (T2ВИ, T1ВИ) в коронарной и аксиальной плоскостях, с подавлением МР-сигнала от жировой ткани и без него. Для получения T2ВИ в коронарной и аксиальной плоскостях выполнялись турбо спин-эхо последовательности с синхронизацией с дыханием пациента, что обеспечивало высокую разрешающую способность и меньшую восприимчивость к артефактам. Протокол исследования был адаптирован к размерам пациента, поэтому часть параметров (FOV – поле обзора, толщина и количество срезов) отличались в младшей и старшей возрастной группах. (табл. 2.2.1).

Таблица 2.2. 1

Технические параметры сканирования традиционной МРТ

	FOV (поле обзора)	Base resolution (матрица)	Толщина среза мм	Межсрезовое расстояние мм	Число срезов	TR	TE	Число коплений
T2 фронтальная	300-320	320	3 мм	0,6 мм	55	1500 мс	75 мс	1
T2 аксиальная	220-280	320	3	0,6	55	1500	75	1
T1 фронтальная /аксиальная /артериальная /венозная /выделительная /отсроченная	380	320	3	0,6	64	4,3	1,89	1
ДВИ	380	320	5	0,6	35	1500	75	1

\* - размер FOV зависит от размеров пациента

На полученных томограммах в коронарной плоскости оценивали локализацию, размеры и распространенность образования, размеры печени, поджелудочной железы, селезенки, почек и магистральные сосуды. Томограммы в аксиальной плоскости позволяли получить более точную информацию о патологическом образовании (локализация,

распространенность, размеры), более четко оценить состояние лимфатических узлов, сосудов (наличие тромбоза), оценить состояние других органов в зоне исследования. Для улучшения оценки структур, окруженных жировой клетчаткой (лимфатические узлы, поджелудочная железа), уточнения состава опухоли (включения жировой ткани), определения зон отека и скопления жидкости, а также в некоторых случаях для лучшей визуализации очагов, использовались последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани (табл. 2.2.1).

Для получения нативных T1ВИ использовалась последовательность градиентного эха на основе эффекта пресатурации (избирательного насыщения протонов жировой ткани перед сканированием) - T1vibe (Volume isotropic breath hold examination), которая позволила получить качественные срезы толщиной 3 мм за короткий отрезок времени. Данная последовательность выполнялась на задержке дыхания у пациентов старшей возрастной группы, без задержки дыхания у пациентов младше 3 лет, которые проходили исследование в условиях глубокой седации. T1ВИ изображения позволяли дифференцировать включения жидкости с высоким содержанием белка (например, кровь) и использовались в качестве пре- и постконтрастных последовательностей при динамическом контрастном усилении (ДКУ).

Таким образом, всем обследованным был выполнен протокол сканирования, включающий T1ВИ и T2ВИ в коронарной и аксиальной плоскостях с подавлением сигнала от жировой ткани и без него. При необходимости стандартный протокол дополнялся T2 и T1 последовательностями в сагиттальной и коронарной плоскостях, а также протоколом in-outphase, высоко чувствительным к включениям жировой ткани.

С целью уточнения характера выявленных изменений, производилось введение контрастного вещества. Использовался контрастный препарат гадобутрол фирмы BAYER, AG; из расчета 0,1 ммоль/кг массы тела.

Исследование проводили в нативную фазу, через 25 секунд после введения контрастного препарата начиналась артериальная фаза исследования, с отсрочкой 50 секунд после введения контрастного препарата начиналась венозная фаза, выделительная фаза начиналась с отсрочкой 75 секунд и отсроченная фаза начиналась через 25 секунд после поственозной (выделительной) фазы.

Для анализа данных проводили сравнение измеренной интенсивности МРТ- сигнала от опухоли с сигналом от большой поясничной мышцы (*m. psoas major*), таким образом нормируя значения интенсивности сигнала к значениям поясничной мышцы.

Изучали интенсивность сигнала (ИС) и стандартное отклонение (СД), а также их динамику и градиенты интенсивности сигнала в виде разницы между фазами и определяли индексы при помощи деления значений при различном сочетании фаз. Сравнивали показатели от пораженного и здорового надпочечника.

### **2.2.3 Методика комплексной мультиспиральной компьютерной томографии**

Компьютерная томография выполнялась на мультиспиральном рентгеновском компьютерном томографе SIEMENS «SOMATOM Emotion» и Phillips «Brilliance».

В отличие от УЗИ, при МСКТ в предварительной подготовке пациент не нуждался. Исследование обычно выполнялось натощак, с применением внутривенного болюсного контрастирования.

МСКТ исследование брюшной полости и забрюшинного пространства производили по стандартной методике в положении пациента лежа на спине с руками, закинутыми за голову (для предотвращения возможных артефактов от костей верхних конечностей). В качестве центра исследуемой области выбиралась точка пересечения срединной сагиттальной линии тела с горизонтальной линией, проведенной через мечевидный отросток грудины. Для получения топограммы использовался режим «Abdomen», при этом

брюшная полость визуализировались в корональной плоскости сканирования. По топограмме планировались аксиальные срезы, необходимые для выполнения первого этапа исследования. Положение срезов программировалось с таким расчетом, чтобы в зону сканирования попало пространство от диафрагмальной поверхности печени, до бифуркации аорты. Толщина среза составляла 3 мм, размер поля зрения – 35 см. Первый этап исследования позволял оценить состояние всех органов брюшной полости и забрюшинного пространства, определить локализацию надпочечников, выявить патологическое образование в одной или обеих железах.

Далее осуществлялся второй этап исследования. Из полученных аксиальных срезов выбирался тот, на котором определялись самые верхние отделы надпочечников или патологического образования. Данный срез определяли на топограмме, и от него в каудальном направлении планировали последующие аксиальные срезы. Толщина срезов составляла 3 мм или 5 мм в зависимости от размеров изучаемых структур.

Уменьшение поля сканирования, в среднем до 20-25 см, позволяло детально изучить структуру, контуры надпочечников, измерить размеры всех отделов железы (тело, латеральная и медиальная ножки). В случае выявления патологического образования, детально изучалась его структура, оценивались денситометрические характеристики разных отделов опухоли, определялось взаимоотношение патологического образования с прилежащими паренхиматозными органами и крупными сосудами. Для более точной пространственной ориентации в месторасположении опухоли, из серии аксиальных срезов реконструировали изображения в коронарной и сагиттальной плоскостях сканирования.

С целью уточнения характера выявленных изменений, производилось введение контрастного вещества. Использовался контрастный препарат йопромид фирмы BAYER, AG; из расчета 0,5-1 мл/кг массы тела. Через 20 секунд после болюсного внутривенного введения контрастного препарата

начиналась артериальная фаза исследования, через одну минуту начиналась венозная (портальная) фаза, поственозная (выделительная) фаза начиналась через пять минут после венозной фазы. Полученные изображения дублировались в цифровой архив и CD-диск.

МСКТ выполнена 136 пациентам – 101 (74,3%) – злокачественные образования, 33 (24,3%) – доброкачественные образования, 2 (1,4%) – неопухолевые образования. Исследование выполняли от 1 до 15 раз, в ходе нахождения на стационарном лечении. Анализировали как параметры визуальной оценки, так и измеряемые плотности сигналов новообразований в нативную, артериальную, венозную и выделительную (после контрастного усиления) фазы. Изучали плотность образования и стандартное отклонение сигнала (СД). Сравнивали показатели от пораженного и здорового надпочечника, также сравнивали различные значения показателей плотности, вычитали при различном сочетании фаз, определяя градиенты.

### **2.3 Гистологическое исследование**

Гистологическое исследование операционного материала осуществлялось сотрудниками отделения патологической анатомии НИИ КО им. Н.Н. Блохина РАН.

Удаленные опухоли фиксировались в 10% нейтральном формалине. Кусочки ткани опухоли вырезались для гистологического исследования, обезвоживались путем проводки через спирты возрастающей концентрации и заливались формалином. Из парафиновых блоков приготавливались гистологические срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Производилась морфологическая диагностика опухолевого роста.

Известно, что нейробластома имеет различную структуру и различное количество включений. При наличии *n-myc* гена на своей поверхности протекает более злокачественно, нами была предпринята попытка статистически значимо при помощи лучевых методов выявить возможное



неблагоприятное протекание процесса, сопоставляя его с данными патологоанатомического отделения.

Молекулярно-генетические исследования выполнены 87 пациентам со злокачественными опухолями. Наличие мутаций в образцах найдено у 19 (21,8%) детей. Изучали показатели КТ и МРТ и сопоставляли с наличием мутаций.

Адреналэктомию производили следующими доступами:

- трансабдоминальным (срединная лапаротомия)
- лапароскопическим (эндовидеохирургическим)

В случае удаления адреномедуллярных опухолей особое значение уделялось предоперационной подготовке, целью которой являлась нормализация показателей центральной и периферической гемодинамики.

При выявлении альдостеронпродуцирующей опухоли перед операцией осуществлялась нормализация электролитного баланса, а именно уменьшение содержания натрия и увеличение калия в плазме крови. С целью блокирования альдостероновых рецепторов в эпителии канальцев нефрона использовался спиронолактон в суточной дозе 25-200 мг. Критерием подготовленности больного к операции являлись нормализация уровней содержания внеклеточного и внутриклеточного калия, исчезновение признаков гипокалиемии на ЭКГ.

## **2.4 Статистический анализ**

Для удобства статистической обработки результатов проведенного исследования все данные анамнеза, клинического и инструментального обследования были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL.

При обработке данных МСКТ и МРТ использовалась программа RadiAnt Dicom-Viewer(64 bit), с помощью измерения эллипсом, программа автоматически рассчитывает среднее значение в указанном объеме,

определяет стандартное отклонение, указывает максимальное и минимальное значение сигнала и показывает площадь измеряемого объекта. Зона интереса для определения искомых показателей выбиралась при максимальном поперечном измерении новообразования. Данные от тела поясничной мышцы определялись, чаще всего, в том же скане, не изменённый надпочечник часто не совпадал сканом с новообразованием и измерялся отдельно. Минимальная площадь эллипса составляла  $0,3 \text{ см}^2$ , максимально можно стараться захватить всю площадь новообразования или  $2/3$  размера исключая кистозные зоны, желательно сопоставлять сканы и проводить измерения в соответствующих сканах различных фаз.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием статистического пакета лицензионных программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v21. Характер распределения показателей определяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные представлены в средние и стандартные отклонения. Категориальные переменные выражали в процентах и абсолютных значениях.

Статистическая значимость различий между количественными показателями вычисляли по критерию  $t$  Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическим критериям Манна-Уитни и Вилкоксона. Для сравнения качественных параметров применяли критерий Фишера и  $\chi^2$ .

Различия считали значимыми при  $p < 0,05$  (допустимый уровень альфа-ошибки 5%).

Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Определение границ с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности выполняли методом построения ROC-кривой.

Использовали результаты одно- и многофакторного регрессионного анализа.

## Глава 3. Оценка возможностей лучевых методов в диагностике опухолей надпочечников у детей.

### Результаты собственных исследований.

#### 3.1. Ультразвуковое исследование

УЗИ было выполнено 184 пациентам. Частота проведения эхографий у каждого ребенка составляла от 1 до 15 раз (табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1

#### Эхо семиотика опухолевых изменений надпочечников

Ультразвуковые признаки опухоли		Злокачественные опухоли		Доброкачественные опухоли		Неопухолевые изменения	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов		135		37		12	
Контуры	Ровные	54	40,0	26	70,3	10	83,3
	Бугристые	81	60,0	11	29,7 *	2	16,7*
эхогенность	Снижена	18	13,3	13	35,1	11	91,7
	Средняя	99	73,4	24	64,9	1	8,3
	Повышена	18	13,3	-	-	-	-
структура	Однородная	36	26,7	14	37,8	7	58,3
	Неоднородная	99	73,3	23	62,2	5	41,7
Наличие включений	Да	65	48,2	15	40,5	3	25,0
	Нет	70	51,8	22	59,5	9	75,0
Кровоток	Снижен	47	34,8	13	35,1	11	91,7
	Не изменен	70	51,9	13	35,1	1	8,3
	Усилен	18	13,3	11	29,7	-	-

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными опухолями,  $p < 0,05$

Из таблицы 3.1.1 видно, что злокачественные опухоли статистически значимо чаще имели бугристые контуры по сравнению с доброкачественными ( $p=0,001$ ) и неопухолевыми ( $p=0,004$ ).

Так как опухоли надпочечников у детей имеют большую вариабельность ультразвуковых признаков, нами не было выявлено

специфического паттерна, по которому можно было бы провести дифференциальную диагностику характера опухолевого образования (табл. 3.1.2).

Таблица 3.1.2

Эхо семиотика опухолевых поражений надпочечников в зависимости от гистологического строения

Ультразвуковые признаки опухоли		Злокачественные нейрогенные		Злокачественные другие		Добро нейрогенное		Добро другое		Неопухолевые образования	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Число пациентов		120		15		18		19		12	
Контур	Ровные	48	40,0	6	40,0	12	66,7	14	73,7	10	83,3
	Бугристые	72	60,0	9	60,0	6	33,3	5	26,3	2	16,7
Эхогенность	Снижена	14	11,7	4	26,7	4	22,2	9	47,4	11	91,7
	Средняя	89	74,2	10	66,7	14	77,8	10	52,6	1	8,3
	Повышена	17	14,2	1	6,7	-	-	-	-	-	-
Структура	Однородная	33	27,5	3	20,0	4	22,2	10	52,6	7	58,3
	Неоднородная	87	72,5	12	80,0	14	77,8	9	47,4	5	41,7
Наличие включений	Да	59	49,2	6	40,0	12	66,7	3	15,8	3	25,0
	Нет	61	50,8	9	60,0	6	33,3	16	84,2	9	75,0
Кровоток	Снижен	46	38,3	1	6,7	9	50,0	4	21,1	11	91,7
	Не изменен	67	55,8	3	20,0	9	50,0	4	21,1	1	8,3
	Усилен	7	5,8	11	73,3	-	-	11	57,9	-	-

Суммарный размер неопухолевых изменений статистически значимо меньше, чем злокачественных ( $p=0,049$ ) и доброкачественных ( $p=0,017$ ) опухолей. Размер злокачественных опухолей больше, чем доброкачественных и неопухолевых, во всех возрастных группах, но статистической значимости достигает только для детей 10-18 лет ( $p=0,013$  и  $p=0,047$  соответственно) (табл. 3.1.3).

Таблица 3.1.3

Размер опухоли надпочечников (максимальный) по УЗИ в зависимости от возраста пациентов и характера образования

Возрастная группа	Злокачественные опухоли (n=135)		Доброкачественные опухоли (n=37)		Неопухолевые изменения (n=12)	
	N	Мах размер опухоли, см	N	Мах размер опухоли, см	N	Мах размер опухоли, см
новорожденные	10	4,5±0,9	-	-	2	4,5±0,07
до 1 года	63	4,1±2,1	2	3,0±1,1	7	3,1±1,4
1-2,9 года	30	6,6±4,1	6	4,9±4,6	-	-
3-4,9 лет	16	5,7±2,6	2	4,9±0,1	-	-
5-9,9 лет	9	8,3±6,0	11	5,5±1,8	1	4,8
10-18 лет	7	9,4±3,5	16	6,0±2,5*	2	3,3±0,4*
Максимальный размер всего, см	135	5,4±3,4	37	5,4±2,6	12	3,5±1,2*+

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными опухолями,  $p < 0,05$

+статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными опухолями,  $p < 0,05$

Нами был проведен анализ соответствия и точности измерений (число совпадений данных ультразвукового и гистологического исследований при допустимой погрешности  $\pm 5\%$ ) образований надпочечников у детей в зависимости от характера опухолей при УЗИ с данными гистологического измерения (табл. 3.1.4 и 3.1.5)

Таблица 3.1.4.

Размер образований надпочечников, измеренный при гистологическом исследовании и УЗИ (n = 184)

Локализация опухоли	Толщина образований, см		Ошибка, %
	Гистологическое исследование	УЗИ	
Злокачественные (n = 135)	4,5 [3,4–6,5]	4,4 [3,2–6,6]	0,0 [-0,78–0,98]
	1,6–22,0	1,4–21,8	-40,0–43,3
Доброкачественные (n = 37)	5,0 [4,0–6,0]	5,0 [4,0–6,2]	0,0 [-4,0–0]
	2,0–12,0	2,1–14,0	-16,7–8,9 *0,036
Неопухолевые (n = 12)	3,6 [2,6–4,3]	3,6 [2,7–4,5]	0,0 [0,0–2,0]
	1,3–5,6 *0,024 *0,007	1,2–5,6 *0,038 +0,008	-12,0–14,3

Примечание: на первой строке представлена медиана с 25–75-й перцентиллями, на второй – минимальное – максимальное значения.

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными опухолями,  $p < 0,05$

+статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными опухолями,  $p < 0,05$

Таблица 3.1.5.

Точность ультразвуковых измерений опухолей надпочечников

Возрастная группа	Злокачественные опухоли (n=135)		Доброкачественные опухоли (n=37)		Неопухолевые изменения (n=12)	
	N	Совпадений	N	Совпадений	N	Совпадений
новорожденные	10	8(80,0%)	-	-	2	1(50,0%)
до 1 года	63	49(77,8%)	2	0	7	5(71,4%)
1-3 года	30	21(70,0%)	6	5(83,3%)	-	-
3-5 лет	16	15(93,8%)	2	2(100%)	-	-
5-10 лет	9	7(77,8%)	11	8(72,7%)	1	1(100%)
10-18 лет	7	7(100%)	16	13(81,3%)	2	1(50,0%)
Всего	135	107(79,3%)	37	28(75,7%)	12	8(66,7%)

Можно утверждать, что УЗИ показывает статистически значимо лучшие результаты при измерении размеров опухолей. Так частота совпадений, измеренных при УЗИ размеров образований с гистологическими размерами опухоли составляет 77,7%, что статистически выше частоты совпадений при МРТ (63,5%,  $p=0,002$ ) и КТ (51,1%,  $p=0,00001$ ). Следовательно, УЗИ можно использовать как для оценки размеров образования, так и для оценки динамики размера опухоли в процессе терапии.

При неправильной оценке размеров опухоли при УЗИ и МРТ немного преобладает гипердиагностика (размер опухоли при гистологическом исследовании оказывается меньше), при МСКТ - гиподиагностика.

Частота верно измеренных при УЗИ размеров злокачественных опухолей высока как для маленьких, так и для больших опухолей. Больше всего расхождений отмечено при размере опухолей 3-4,9 см. При доброкачественных опухолях более 10 см измеренный при УЗИ размер

совпадает с гистологическим только у половины пациентов. Для неопухолевых образований частота совпадений данных УЗИ и гистологического исследования растет с увеличением размера опухоли.

При МРТ точность измерения размера опухоли нарастает с увеличением размера опухоли, при КТ – снижается (рис. 3.1.1 и 3.1.2).

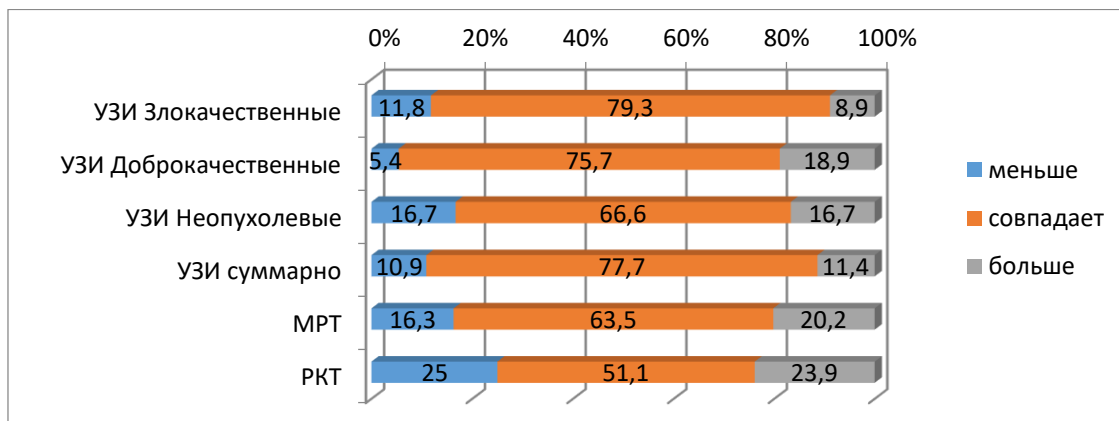


Рис. 3.1.1. Соотношение размеров опухолей надпочечников, измеренных диагностическими методами, и при гистологическом исследовании.

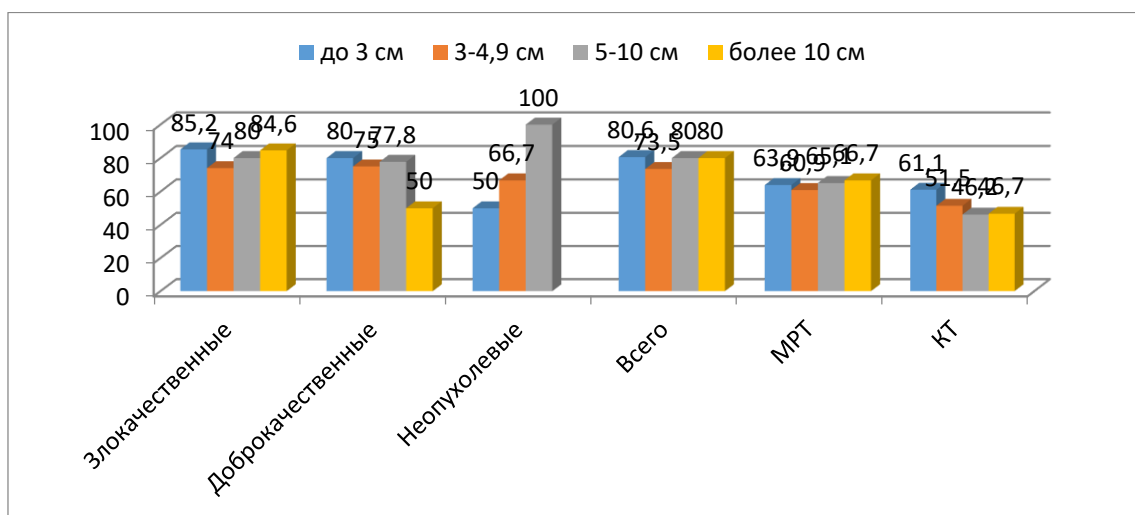


Рис. 3.1.2. Точность измерения размеров опухоли при ультразвуковом исследовании, МРТ и МСКТ в зависимости от размера опухолевого образования надпочечников

## 3.2 Результаты магнитно-резонансной томографии

МРТ была выполнена 178 (96,7%) пациентам. Из них у 135 (75,8%) человек – были злокачественные образованиями, у 36 (20,2%) – доброкачественные, у 7 (12,0%) регистрировались неопухолевыми изменения. Исследование в ходе наблюдения пациентов в стационаре выполняли от 1 до 3 раз.

Кроме стандартных оценок расположения объемного образования его размеров основное внимание уделялось характеристике контуров поражения, интенсивности сигнала в различных режимах, неоднородность ткани опухоли.

Таблица 3.2.1

МРТ признаки опухолей надпочечников

МРТ признаки опухоли		Злокачественные опухоли		Доброкачественные опухоли		Неопухолевые изменения	
Число пациентов		135		36		7	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контур	Ровные	46	34,1	22	61,1	7	100 *+
	Бугристые	89	65,9+	14	38,9	-	-
структура	Однородная	35	25,9	12	33,3	2	28,6
	Неоднородная	100	74,1	24	66,7	5	71,4
Наличие включений	Да	56	41,5	15	41,7	3	42,9
	Нет	79	58,5	21	58,3	4	57,1

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными опухолями,  $p < 0,05$

+статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными опухолями,  $p < 0,05$



Как видно из таблицы 3.2.1, статистически значимые различия были выявлены только для контуров: при неопухолевых изменениях в 100% случаев контуры ровные по сравнению со злокачественными – 34,1% ( $p=0,001$ ) и доброкачественными опухолями – 61,1% ( $p=0,048$ ). При злокачественных опухолях достоверно чаще ( $p=0,003$ ), чем при доброкачественных, края были бугристыми.

Как видно из таблицы 3.2.2, у пациентов достоверно можно было отличить злокачественное поражение от непоражённого надпочечника при T2ВИ и T2ВИ fs по интенсивности сигнала и ДВИ. Интенсивность сигнала поражённого надпочечника была выше.

По коэффициенту неоднородности (СД), который высчитывается автоматически, определялось достоверное отличие в T2ВИ, T2ВИ fs, T1ВИ нативная, T1ВИ артериальная, T1ВИ венозная, T1ВИ поственозная, T1ВИ отсроченная фазы ИКД. Коэффициент СД у непоражённых надпочечников был выше.

Достоверно отличились злокачественные поражения от непоражённого надпочечника при T2 ВИ, T2ВИ fs и T1ВИ отсроченную фазу по интенсивности сигнала и ДВИ. Интенсивность сигнала поражённого надпочечника была выше. По коэффициенту СД определялось достоверное отличие в T2ВИ, T2ВИ fs, T1ВИ нативную, T1ВИ артериальную, T1ВИ венозную, T1ВИ поственозную, T1ВИ отсроченную фазы и ИКД. Коэффициент СД у непоражённых надпочечников был выше. Показатель коэффициента неоднородности СД – в T2ВИ, T2ВИ fs, T1ВИ нативную, T1ВИ артериальную, T1ВИ венозную, T1ВИ поственозную, T1ВИ отсроченную фазы и ИКД – был достоверно выше в группе здоровых надпочечников. Таким образом, мы можем сделать достоверный вывод о том, что интенсивность сигнала новообразований выше, а структура более однородная (табл. 3.2.3).

Таблица 3.2.2

Отличи пораженных от неизменённых надпочечников у пациентов со злокачественным процессом (n=114 – у некоторых пациентов непораженный надпочечник не идентифицировался)

		больные	здоровые	p
T2ВИ	интенсивность сигнала	2,77±0,82	2,41±1,05	0,042
	сд	0,24±0,13	0,46±0,27	0,00001
T2ВИ fs	интенсивность сигнала	2,74±0,79	1,91±0,80	0,0000001
	сд	0,27±0,19	0,39±0,26	0,012
T1ВИнат	интенсивность сигнала	0,84±0,11	0,95±0,53	0,207
	сд	0,05±0,04	0,12±0,11	0,001
T1ВИарт	интенсивность сигнала	1,19±0,37	1,23±0,37	0,473
	сд	0,12±0,08	0,20±0,10	0,000004
T1ВИвен	интенсивность сигнала	1,53±0,46	1,51±0,41	0,846
	сд	0,15±0,08	0,24±0,11	0,00003
T1ВИпост	интенсивность сигнала	1,56±0,48	1,54±0,44	0,784
	сд	0,13±0,07	0,22±0,11	0,000007
T1ВИотср	интенсивность сигнала	1,43±0,38	1,26±0,23	0,010
	сд	0,13±0,08	0,18±0,10	0,0007
ДВИ	интенсивность сигнала	3,26±2,56	1,33±0,68	0,0000001
	сд	0,29±0,33	0,28±0,42	0,839
ИҚД	интенсивность сигнала	1449,7±641,1	1557,6±363,5	0,282
	сд	108,4±87,7	185,3±80,4	0,00008

Таблица 3.2.3

Показатели измеряемых нормированных интенсивностей сигнала МРТ пораженных надпочечников в зависимости от фазы исследования и характера образования

	Нормированная интенсивность сигнала			СД		
	Злокачественные образования	Доброкачественные образования	Неопухолевые изменения	Злокачественные образования	Доброкачественные образования	Неопухолевые изменения
N	135	36	7	135	36	7
T2ВИ	2,68±0,93	2,20±0,85*0,006	2,02±1,37	0,31±0,19	0,23±0,16*0,020	0,27±0,15
T2ВИ fs	2,53±0,91	2,14±0,79*0,020	2,06±0,91	0,32±0,25	0,24±0,14	0,27±0,15
T1ВИ нат	0,91±0,26	0,75±0,18 *0,001	1,55±0,98 *0,000002 +0,00003	0,07±0,06	0,06±0,02	0,14±0,09 *0,005 +0,00001
T1ВИ арт	1,28±0,45	1,21±0,54	1,26±0,83	0,14±0,09	0,15±0,12	0,14±0,09
T1ВИ вен	1,75±0,65	1,44±0,69 *0,014	1,05±0,19 *0,010	0,20±0,10	0,16±0,11 *0,019	0,19±0,10
T1ВИ пост	1,84±0,68	1,51±0,61 *0,009	1,06±0,25 *0,006	0,19±0,10	0,14±0,06 *0,002	0,13±0,11
T1ВИотср	1,75±0,61	1,46±0,60 *0,010	2,39±3,63	0,19±0,10	0,15±0,07	0,36±0,60 *0,006 +0,039
ДВИ	6,89±4,67	5,64±3,12	3,21±3,56	0,68±0,72	0,42±0,37 *0,035	0,49±0,48
ИКД	1238,6±480,9	1388,6±441,1	1358,0±515,4	130,3±111,7	99,3±72,0	158,2±124,4

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными опухолями,  $p < 0,05$

+статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными опухолями,  $p < 0,05$

На T2ВИ нормированная интенсивность сигнала злокачественных образований была достоверно ( $p=0,006$ ) выше по сравнению с доброкачественными образованиями, как и при подавлении жира в T2 ВИ fs ( $p=0,020$ ).

В T1ВИ нормированная интенсивность сигнала от злокачественных образований была достоверно выше в нативную ( $p=0,001$ ), венозную ( $p=0,014$ ), поственозную ( $p=0,009$ ) и отсроченную ( $p=0,010$ ) фазах исследования, чем от доброкачественных. В T1ВИ артериальную фазу нормированная интенсивность сигнала от злокачественных и доброкачественных образований достоверно не различалась.

В ДВИ интенсивность сигнала злокачественных образований была выше доброкачественных, однако различия не достигли статистической значимости.

В ИКД интенсивность сигнала злокачественных образований и доброкачественных образований также достоверно не отличалась.

Показатель СД – доброкачественных образований при T2ВИ, T1ВИ вен, T1ВИ пост и ДВИ был достоверно ниже, чем значение СД злокачественных образований (табл.3.2.3).

Оценка градиентов и индексов интенсивности сигнала в зависимости от фазы исследования (табл. 3.2.4) показала следующие результаты:

Таблица 3.2.4

Индексы и градиенты интенсивности сигнала в пораженном надпочечнике в зависимости от характера образования и сочетания фаз

Индексы и градиенты	Нормированная интенсивность сигнала		
	Злокачественные образования	Доброкачественные образования	Неопухолевые изменения
N	135	36	7
T1 артериальная/нативная	1,50±0,62	1,61±0,54	1,29±0,63
T1 венозная/артериальная	1,57±0,64	1,24±0,42 *0,004	1,05±0,20 *0,048
T1 поственозная/артериальная	1,66±0,66	1,34±0,43 *0,006	1,15±0,23
T1 отсроченная/артериальная	1,64±0,66	1,32±0,54 *0,009	0,94±0,19 *0,011
T2 ВИ fs-T2 ВИ	-0,14±1,04	-0,06±0,80	0,04±0,27
T1 Артериальная фаза- Нативная фаза	0,37±0,45	0,45±0,45	-0,08±0,41 *0,016 +0,009
T1 Венозная фаза- Нативная фаза	0,84±0,65	0,69±0,57	-0,50±0,93 *0,00003 +0,0001
T1 Венозная фаза -Артериальная фаза	0,47±0,63	0,23±0,49 *0,038	-0,42±0,66 *0,0009 +0,007
T1 Поственозная фаза -Нативная фаза	0,94±0,65	0,76±0,51	-0,49±1,05 *0,000001 +0,00003
T1 Отсроченная фаза - Нативная фаза	0,84±0,60	0,70±0,51	0,84±3,74
T1 Отсроченная фаза - Поственозная фаза	-0,09±0,44	-0,05±0,30	1,33±3,64 *0,00005 +0,022
T1 Поственозная фаза -Артериальная фаза	0,57±0,63	0,30±0,52 *0,023	-0,41±0,70 *0,0003 +0,005

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными опухолями,  $p < 0,05$

+статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными опухолями,  $p < 0,05$

При рассмотрении данных табл 3.2.4 для доброкачественных и злокачественных образований надпочечников показаны вычитания (градиенты) значений различных фаз исследования и деление (индексы) значений различных фаз исследования.

- более высокий градиент фиксировался при злокачественном поражении по сравнению с доброкачественными изменениями и неопухолевыми состояниями в сочетаниях показателей в режимах в ВИ:

- T1 венозной/артериальной
  - T1 поственозной/артериальной
  - T1 отсроченной/артериальной
  - T2 ВИ fs- T2ВИ
  - T1 венозной-нативной
  - T1 венозной- артериальной
  - T1 поственозно-нативной
  - T1 отсроченной-нативной
  - T1 поственозной- артериальной
- более низкий градиент фиксировался при
- T1 артериальной-нативной
  - T1 отсроченной-пост венозной

#### **Данные МРТ по нозологическим вариантам:**

Численные показатели МРТ в зависимости от происхождения опухоли (нейрогенное/не нейрогенное): из 178 исследований:

1. 120 злокачественных поражений нейрогенной природы – 108 нейробластом и 12 ганглионейробластом;
2. 15 адренкортикальный рак- злокачественные не нейрогенные;
3. 18 доброкачественных нейрогенных образований – ганглионейромы;
4. 18 доброкачественных изменений не нейрогенной природы –8 феохромоцитом и 10 адренкортикальных аденом;
5. 7 неопухолевых образований.

Таблица 3.2.5.

Значения нормированной интенсивности сигнала и СД в зависимости от гистологического варианта новообразований надпочечников в режиме T2 ВИ.

Гистологический вариант опухоли	N	T2 ВИ	T2 ВИ fs	Различия T2 – T2fs ВИ, p	СД T2 ВИ	СД T2 ВИ fs
Нейробластома	108	2,58±0,92	2,55±0,80	0,720	0,31±0,19	0,32±0,24
Ганглионейробластома	12	3,24±1,11 *0,023	2,13±0,89	0,012	0,30±0,13	0,25±0,22
Адренокортикальный рак	15	2,91±0,62	2,75±1,49	0,670	0,26±0,20	0,36±0,31
Ганглионейрома	18	2,23±0,80 +0,007 @0,012	2,37±0,72	0,405	0,22±0,16	0,23±0,07
Аденома	10	1,81±0,62 *0,011 +0,002 @0,0002	1,43±0,43 *0,00003 +0,035 #0,0009 @0,013	0,168	0,12±0,07 *0,002 +0,0006 @0,047	0,12±0,05 *0,008 #0,0002 @0,021
Феохромоцитома	8	2,62±1,05	2,53±0,75 ^0,001	0,797	0,37±0,12 #0,027 ^0,00004	0,42±0,14 #0,00008 ^0,000009
Кровоизлияние	6	2,29±1,29	2,31±1,33	0,878	0,30±0,15^0,006	0,31±0,12 #0,040 ^0,0003
Киста	1	0,40 *0,020 +0,031 #0,040 @0,001	0,57 *0,016 #0,026 \$0,044	-	0,13	0,04 #0,022 \$0,044

\* статистически значимые различия по сравнению с нейробластомой, p<0,05

+ статистически значимые различия по сравнению с ганглионейробластомой, p<0,05

@ статистически значимые различия по сравнению с адренокортикальным раком, p<0,05

# статистически значимые различия по сравнению с ганглионевромой, p<0,05

^ статистически значимые различия по сравнению с аденомой, p<0,05

\$ статистически значимые различия по сравнению с феохромоцитомой, p<0,05

В таблице 3.2.5 приводятся значения нормированной интенсивности сигнала и СД T2ВИ, по гистологическому варианту. При этом отмечается, что ганглионейробластомы имели самые высокие значения в режимах T2 ВИ и T2 ВИ fs и достоверно выше, чем группа нейробластом.

Адренокортикальный рак имел достоверно более высокие значения, чем аденомы.

Дифференцировать между собой злокачественные опухоли не представлялось возможным.

Показатель СД был более однородный у нейрогенных образований.

Измерения в режимах T2 ВИ и T2 ВИ fs достоверно дифференцировали нейрогенные образования от других образований и злокачественные образования от доброкачественных образований.

В режиме подавления жира при всех злокачественных опухолях происходит снижение интенсивности сигнала, при ганглионейробластоме статистически значимо ( $p=0,012$ ). При доброкачественных опухолях снижение интенсивности отмечено при аденоме и феохромоцитоме, тогда как при ганглионевроме интенсивность сигнала увеличивается, также как при кровоизлиянии и кисте (рис. 3.2.1).

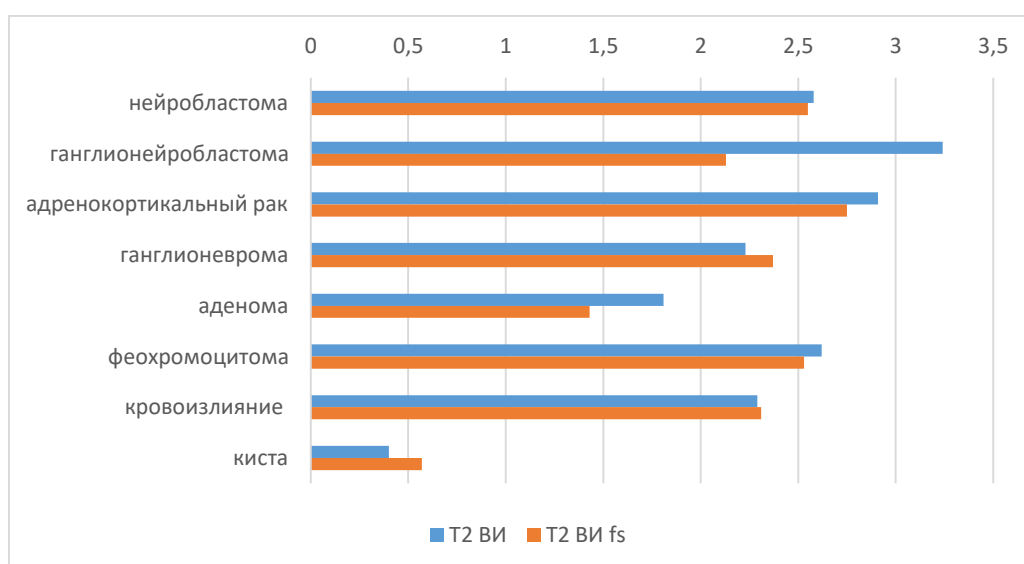


Рис. 3.2.1 Нормированная интенсивность сигнала T2ВИ и T2ВИ fs в зависимости от гистологического варианта новообразований надпочечников



Анализируя данные, приведенные в табл. 3.2.6 интенсивность сигнала Т1ВИ, при проведении фаз протокола с контрастированием выделялась нейробластома с наиболее интенсивным накоплением и удержанием контрастного препарата. Показатели аденом были сопоставимы со значениями и характером накопления контрастного препарата в случаях адренокортикального рака.

Значение накопления контрастного препарата был значительно выше в опухолях коркового слоя, чем в опухолях нейрогенной природы.

Группа феохромоцитом имела значения интенсивности сигнала выше, чем группа нейробластом и ниже опухолей коркового слоя (рис. 3.2.2).

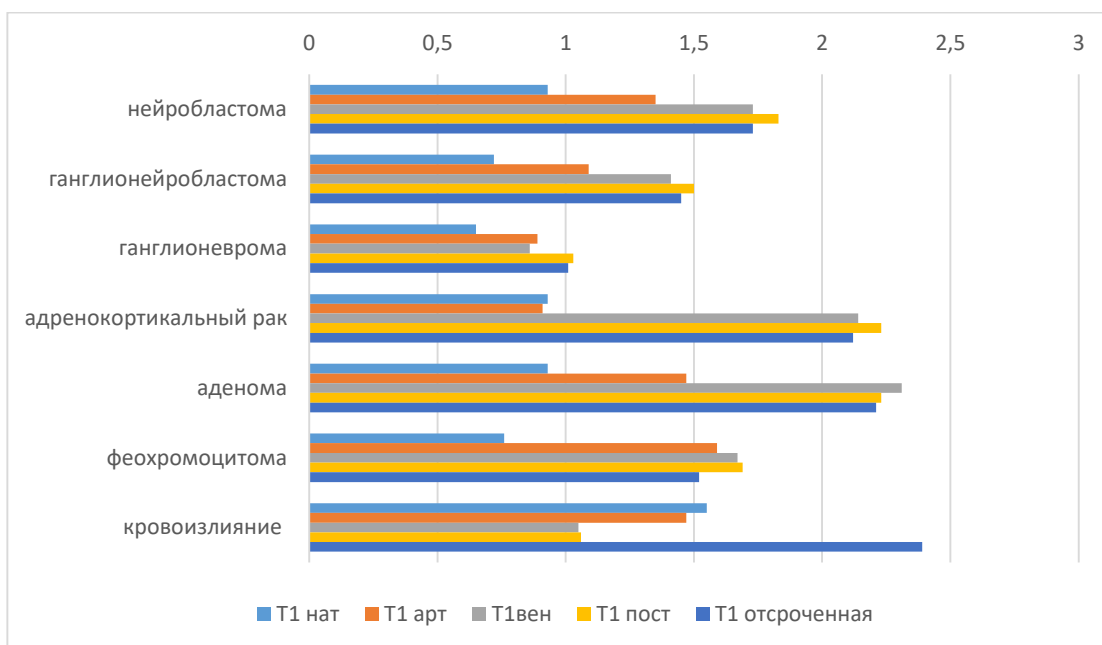


Рис. 3.2.2 Нормированная интенсивность сигнала Т1ВИ в зависимости от гистологического варианта новообразований надпочечников

Таблица 3.2.6

Значения интенсивности сигнала в зависимости от гистологического варианта новообразований надпочечников в режиме T1 ВИ

Гистологический вариант опухоли	N	T1 ВИ нат	T1 ВИ арт	T1 ВИ вен	T1 ВИ пост	T1 ВИ отер
Нейробластома	108	0,93±0,27	1,35±0,46	1,73±0,65	1,83±0,68	1,73±0,61
Ганглионейробластома	12	0,72±0,16 *0,011	1,09±0,42	1,41±0,63	1,50±0,62	1,45±0,64
Адренкортикальный рак	15	0,93±0,14 +0,001	0,91±0,16 *0,0003	2,14±0,50 *0,020 +0,003	2,23±0,63 *0,032 +0,005	2,12±0,39 *0,019 +0,003
Ганглионейрома	18	0,65±0,12 *0,00006 @0,000001	0,89±0,33 *0,00008	0,86±0,15 *0,0000001 +0,001 @0,0000001	1,03±0,22 *0,00002 +0,006 @0,0000001	1,01±0,21 *0,000002 +0,012 @0,0000001
Аденома	10	0,93±0,16 +0,006 #0,00003	1,47±0,42 +0,049 @0,00009 #0,0005	2,31±0,31 *0,007 +0,0006 #0,0000001	2,23±0,47 +0,006 #0,0000001	2,21±0,52 *0,019 +0,007 #0,0000001
Феохромоцитомы	8	0,76±0,17 @0,017 ^0,048	1,59±0,67 @0,0009 #0,001	1,67±0,41 @0,032 #0,0000001 ^0,002	1,69±0,26 @0,032 #0,0000001 ^0,011	1,52±0,20 @0,0006 #0,000006 ^0,003
Кровоизлияние	6	1,55±0,98 *0,00002 +0,009 @0,022 #0,0006 \$0,042	1,47±0,67 @0,005 #0,010	1,05±0,19 *0,013 @0,00006 #0,019 ^0,0000001 \$0,005	1,06±0,25 *0,007 @0,0003 ^0,00007 \$0,0007	2,39±3,63
Киста	-					

\* статистически значимые различия по сравнению с нейробластомой,  $p < 0,05$

+ статистически значимые различия по сравнению с ганглионейробластомой,  $p < 0,05$

@ статистически значимые различия по сравнению с адренкортикальным раком,  $p < 0,05$

# статистически значимые различия по сравнению с ганглионевромой,  $p < 0,05$

^ статистически значимые различия по сравнению с аденомой,  $p < 0,05$

\$ статистически значимые различия по сравнению с феохромоцитомой,  $p < 0,05$

Таблица 3.2.7

Показатели измеряемых нормированных интенсивностей сигнала МРТ от пораженных надпочечников в зависимости от фазы исследования, характера образования и происхождения опухоли

	Группа				
	Злокачественные нейрогенные	Злокачественные не нейрогенные	Доброкачественные нейрогенные	Доброкачественные не нейрогенные	Неопухолевые изменения
	120	15	18	18	7
	Нормированная интенсивность сигнала				
T2ВИ	2,65±0,96	2,91±0,62	2,23±0,80 #0,012	2,17±0,91 *0,049 #0,012	2,02±1,37 #0,046
T2ВИ fs	2,51±0,82	2,75±1,49	2,37±0,72	1,92±0,80 *0,005	2,06±1,38
T1ВИнат	0,90±0,27	0,93±0,14	0,65±0,12 *0,0002 #0,000001	0,85±0,18 +0,0005	1,55±0,98 *0,000007 #0,022 +0,0006 @0,006
T1ВИарт	1,32±0,46	0,91±0,16 *0,0007	0,89±0,33 *0,0002	1,52±0,53 #0,0001 +0,0001	1,26±0,83
T1ВИвен	1,70±0,66	2,14±0,50 *0,012	0,86±0,66 *0,0000001 #0,0000001	2,02±0,48 *0,045 +0,0000001	1,05±0,19 *0,018 #0,00006 +0,019 @0,0001
T1ВИпост	1,80±0,68	2,23±0,63 *0,019	1,03±0,22 *0,000005 #0,0000001	1,99±0,47 +0,0000001	1,06±0,25 *0,009 #0,0003 @0,0001
T1ВИотср	1,71±0,61	2,12±0,39 *0,012	1,01±0,21 *0,000006 #0,0000001	1,90±0,53 +0,0000001	2,39±3,63
ДВИ	6,65±4,68	8,76±4,24	6,68±3,30	4,61±2,62 #0,002 +0,045	3,21±3,55 #0,011 +0,039
ИКД	1251,3±506,5	1136,6±140,2	1793,8±193,2 *0,00002 #0,0000001	983,4±124,7 *0,028 #0,002 +0,0000001	1358,0±515,4 +0,006 @0,008

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

#статистически значимые различия по сравнению со злокачественными не нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

+статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

@статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными не нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

Таблица 3.2.8

Показатели измеряемых нормированных интенсивности сигнала МРТ от пораженных надпочечников в зависимости от фазы исследования, характера образования и происхождения опухоли

	Группа				
	Злокачественные нейрогенные	Злокачественные не нейрогенные	Доброкачественные нейрогенные	Доброкачественные не нейрогенные	Неопухолевые изменения
	120	15	18	18	7
	Нормированная интенсивность сигнала				
	СД				
T2ВИ	0,31±0,18	0,26±0,20	0,22±0,16	0,23±0,16	0,27±0,15
T2ВИ fs	0,32±0,24	0,36±0,31	0,23±0,07	0,25±0,18	0,27±0,15
T1ВИнат	0,07±0,06	0,06±0,03	0,05±0,01	0,06±0,03	0,14±0,09 #0,006 @0,0003
T1ВИарт	0,15±0,09	0,08±0,04 *0,004	0,09±0,04 *0,012	0,20±0,14 *0,025 #0,003 +0,003	0,14±0,09 #0,026
T1ВИвен	0,19±0,09	0,29±0,13 *0,0003	0,10±0,04 *0,00005 #0,000001	0,22±0,12 +0,0004	0,19±0,10 @0,003
T1ВИпост	0,18±0,10	0,27±0,10 *0,003	0,11±0,02 *0,0009 #0,0000001	0,17±0,07 #0,003 +0,0006	0,13±0,11 #0,012
T1ВИотср	0,18±0,10	0,26±0,11 *0,002	0,13±0,04 #0,00005	0,18±0,08 #0,015 +0,045	0,36±0,60 *0,005
ДВИ	0,69±0,75	0,63±0,45	0,34±0,25 #0,028	0,49±0,45	0,49±0,48
ИКД	133,2±116,7	106,8±53,0	118,3±81,8	80,4±56,8	158,2±124,4

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

#статистически значимые различия по сравнению со злокачественными не нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

+статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

@статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными не нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

По данным, приведенным в таблице 3.2.7. можно утверждать, что в T2 ВИ доброкачественные не нейрогенные опухоли достоверно ( $p=0,049$ ) отличаются от злокачественных нейрогенных опухолей и имеют среднее значение интенсивности сигнала ниже.

В T2 ВИ fs значения интенсивности сигнала злокачественных нейрогенных образований достоверно ( $p=0,005$ ) выше, чем не нейрогенных доброкачественных образований.

В T2 ВИ наивысшие значения нормированной интенсивности сигнала были в группе аденокортикального рака, при этом достоверно не отличались от злокачественных нейрогенных опухолей. Группа доброкачественных нейрогенных образований была сопоставима с группой доброкачественных не нейрогенных.

В T2 ВИ fs наивысшие значения определялись в группе аденокортикального рака и злокачественных нейрогенных опухолей. Доброкачественные нейрогенные опухоли имели высокие значения, но достоверно не отличались от доброкачественных не нейрогенных образований.

В T1 ВИ нативную фазу обе группы злокачественных опухолей имели высокие значения, выше чем обе доброкачественные группы.

Во время проведения контрастных фаз протокола наиболее высокие показатели интенсивности сигнала были в группе злокачественных не нейрогенных опухолей, отмечалось высокое накопление контрастного препарата и удержание и сниженное выведение по сравнению с остальными группами.

Злокачественные и доброкачественные нейрогенные опухоли имели схожую динамику накопления контрастного препарата, но во всех фазах значения в группе злокачественных образований было выше.

Доброкачественные не нейрогенные опухоли имели более высокие значения, чем группа доброкачественных нейрогенных опухолей.

Коэффициент неоднородности (СД) в T2 ВИ и T2 ВИ fs был выше в группах злокачественных опухолей (табл. 3.2.8).

При проведении фаз протокола с контрастированием коэффициент неоднородности с наивысшим значением был в группе злокачественных не нейрогенных опухолей, и достоверно выше, чем в группе злокачественных нейрогенных опухолей.

При рассмотрении градиентов интенсивности сигнал (табл. 3.2.9) в режиме T1 относительно значений в артериальную фазу наибольшие значения были в группе не нейрогенных злокачественных опухолей и злокачественных нейрогенных опухолей.

При рассмотрении различных сочетаний значений фаз сохранялась тенденция достоверно высоких значений в группе злокачественных не нейрогенных опухолей и злокачественных нейрогенных опухолей, характеризую новообразования с большим количеством сосудов на площадь измерения и интенсивным кровотоком.

Таблица 3.2.9

Индексы и градиенты интенсивности сигнала в пораженном надпочечнике в зависимости от характера образования и происхождения опухоли

	Группа				
	Злокачественные нейрогенные	Злокачественные не нейрогенные	Доброкачественные нейрогенные	Доброкачественные не нейрогенные	Неопухолевые изменения
N	120	15	18	18	7
	Нормированная интенсивность сигнала,				
T1 арт/нат	1,56±0,62	0,98±0,10 *0,0004	1,40±0,35 #0,00008	1,83±0,62 #0,00001 +0,016	1,29±0,63
T1 вен/арт	1,47±0,59	2,37±0,43 *0,0000001	1,03±0,21 *0,002 #0,0000001	1,45±0,47 #0,000002 +0,001	1,05±0,20 #0,000001
T1 пост/арт	1,56±0,62	2,45±0,45 *0,0000001	1,22±0,29 *0,023 #0,0000001	1,45±0,52 #0,000002	1,15±0,23 #0,000002
T1 отсроч/арт	1,55±0,64	2,35±0,35 *0,000005	1,20±0,21 *0,024 #0,0000001	1,44±0,73 #0,0001	0,94±0,19 *0,022 #0,0000001 +0,013
T2 ВИ fs - T2 ВИ	-0,14±0,99	-0,16±1,43	0,14±0,69	-0,25±0,88	0,04±0,27
T1 Артериальная фаза- Нативная фаза	0,42±0,45	-0,02±0,09 *0,0002	0,24±0,26 #0,0009	0,67±0,50 *0,033 #0,00001 +0,003	-0,08±0,41 *0,008 +0,035 @0,003
T1 Венозная фаза- Нативная фаза	0,79±0,65	1,21±0,44 *0,018	0,20±0,15 *0,0002 #0,0000001	1,17±0,38 *0,019 +0,0000001	-0,50±0,93 *0,000009 #0,00001 +0,004 @0,000002
T1 Венозная фаза- Артериальная фаза	0,37±0,58	1,24±0,42 *0,0000001	-0,03±0,28 *0,004 #0,0000001	0,50±0,52 #0,0001 +0,0005	-0,42±0,66 *0,002 #0,000001 @0,002
T1 Поственозная фаза- нативная фаза	0,89±0,65	1,30±0,53 *0,021	0,38±0,21 *0,001 #0,0000001	1,14±0,43 +0,0000001	-0,49±1,05 *0,000002 #0,00004 +0,002 @0,00002
T1 Отсроч-нативна фаза	0,80±0,62	1,19±0,33 *0,019	0,36±0,21 *0,003 #0,0000001	1,05±0,49 +0,000004	0,84±3,74
T1 Отсроч - Пост- фаза	-0,09±0,43	-0,11±0,48	-0,017±0,30	-0,09±0,31	1,33±3,64 *0,0001
T1 Пост-Артериальная фаза	0,47±0,58	1,32±0,52 *0,0000001	0,14±0,31 *0,018 #0,0000001	0,47±0,63 #0,0002	-0,41±0,70 *0,0004 #0,000005 +0,013 @0,009

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными нейрогенными опухолями, p&lt;0,05

#статистически значимые различия по сравнению со злокачественными не нейрогенными опухолями, p&lt;0,05

+статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными нейрогенными опухолями, p&lt;0,05

@статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными не нейрогенными опухолями, p&lt;0,05

С помощью ROC-кривых мы попытались выявить точку разделения показателей нормированной интенсивности сигнала МРТ на злокачественные и не злокачественные образования.

### **Интенсивность сигнала T2 ВИ**

С помощью ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,668 (95% ДИ 0,573-0,762),  $p=0,001$ ) определили критическую точку по Юдену–значение нормированной интенсивности сигнала T2 ВИ 2,22, чувствительность в которой составила 70,4% при специфичности 65,1%. При нормированной интенсивности сигнала менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая (40/68=58,8%), а выше–высокая (95/110=86,4%,  $p=0,00001$ ).

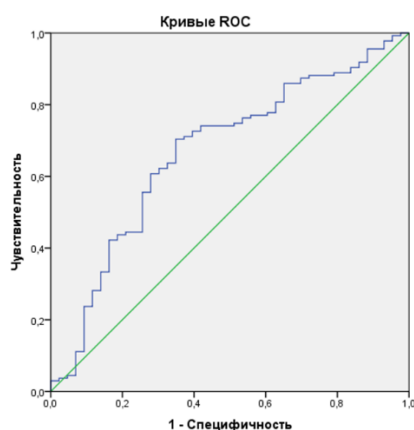


Рис. 3.2.3 Интенсивность сигнала T2 ВИ, ROC-кривая.

### **Интенсивность сигнала T2 ВИ fs**

С помощью ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,643 (95% ДИ 0,548-0,737),  $p=0,005$ ) определили критическую точку по Юдену–значение нормированной интенсивности сигнала T2 ВИ fs 2,43, чувствительность в которой составила 49,6% при специфичности 83,7%. При нормированной интенсивности сигнала менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая (68/103=66,0%), а выше–высокая (67/75=89,3%,  $p=0,0002$ ).



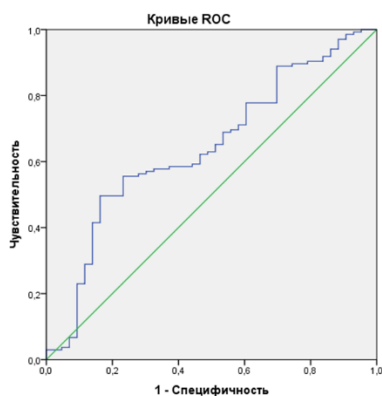


Рис 3.2.4 Интенсивность сигнала T2 ВИ fs, ROC-кривая.

### **Интенсивность сигнала T1 ВИ нативная фаза**

С помощью ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,628 (95% ДИ 0,523-0,733),  $p=0,012$ ) определили критическую точку по Юдену— значение нормированной интенсивности сигнала T1 ВИ пре 0,77, чувствительность в которой составила 77,0% при специфичности 54,8%. При нормированной интенсивности сигнала менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая ( $31/53=58,5\%$ ), а выше— высокая ( $104/124=83,9\%$ ,  $p=0,0004$ ).

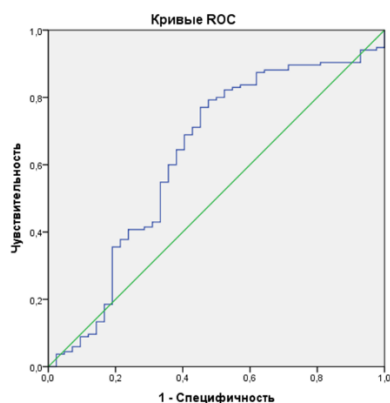


Рис. 3.2.5 Интенсивность сигнала T1ВИ в нативную фазу.

### **Интенсивность сигнала T1 ВИ венозная фаза**

С помощью ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,670 (95% ДИ 0,566-0,774),  $p=0,001$ ) определили критическую точку по Юдену— значение нормированной интенсивности сигнала 1,20, чувствительность в которой составила 80,0% при специфичности 42,9%. При нормированной

интенсивности сигнала менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая ( $12/29=41,4\%$ ), а выше- высокая ( $123/148=83,1\%$ ,  $p=0,00001$ ).

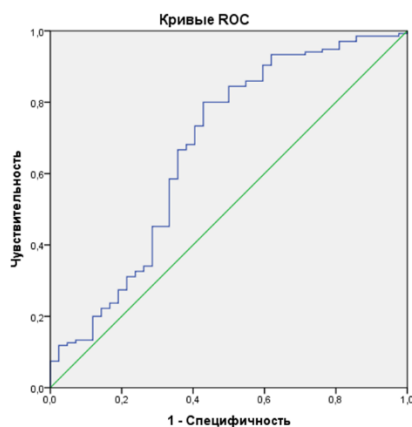


Рис. 3.2.6 Интенсивность сигнала T1 ВИ в венозную фазу.

### **Интенсивность сигнала T1 ВИ поственозная фаза**

С помощью ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,678 (95% ДИ 0,581-0,774),  $p=0,001$ ) определили критическую точку по Юдену— значение нормированной интенсивности сигнала T1 ВИ пост 1,24, чувствительность в которой составила 83,0% при специфичности 50,0%. При нормированной интенсивности сигнала менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая ( $59/91=64,8\%$ ), а выше- высокая ( $76/86=88,4\%$ ,  $p=0,0002$ ).

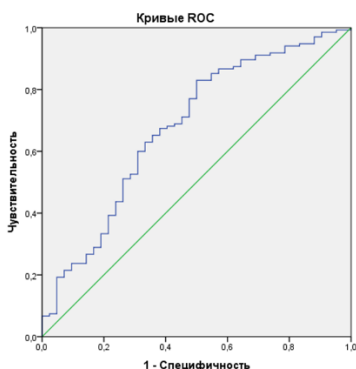


Рис. 3.2.7 Интенсивность сигнала T1 ВИ в поственозную фазу.

### Интенсивность сигнала T1 ВИ отсроченная фаза

С помощью ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,678 (95% ДИ 0,578-0,778),  $p=0,001$ ) определили критическую точку по Юдену – значение нормированной интенсивности сигнала T1 ВИ отсроченной 1,45, чувствительность в которой составила 65,9% при специфичности 71,4%. При нормированной интенсивности сигнала менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая ( $44/76=57,9\%$ ), а выше – высокая ( $91/101=90,1\%$ ,  $p=0,00001$ ).

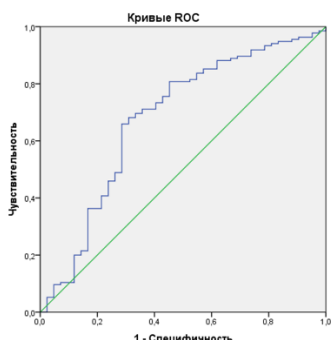


Рис. 3.2.8 Интенсивность сигнала T1 ВИ в отсроченную фазу.

Таблица 3.2.10

Статистически значимые показатели нормированной интенсивности сигнала при различных режимах исследования

Фаза исследования	Пограничное значение		
	Нормированная интенсивность сигнала	Чувствительность, %	Специфичность, %
T2ВИ	2,22	70,4	65,1
T2ВИ fs	2,43	49,6	83,7
T1ВИ нативная	0,77	77,0	54,8
T1ВИ венозная	1,20	80,0	42,9
T1ВИ поственозная	1,24	83,0	50,0
T1 ВИ отсроченная	1,45	65,9	71,4

Показатели нормированной интенсивности сигнала выше данных пограничных значений (табл. 3.2.10) с разной вероятностью свидетельствуют о злокачественном характере образования. При нормированной

интенсивности сигнала менее данного значения вероятность злокачественного характера образования низкая.

Для суммы показателей, для которых найдены пороговые значения, также применили метод построения ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,710 (95% ДИ 0,620-0,799),  $p=0,0001$ ) определили критическую точку по Юдену – значение суммы нормированных интенсивностей сигнала в Т2 ВИ + Т2 ВИ fs + Т1ВИ нат + Т1ВИ вен + Т1ВИ пост + Т1 ВИ отсроченная = 9,44, чувствительность в которой составила 77,0% при специфичности 58,1%. При нормированной интенсивности сигнала менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая ( $31/56=55,4\%$ ), а выше – высокая ( $104/122=85,2\%$ ,  $p=0,00001$ ). Точность составила 72,5%, прогностическая ценность положительного результата – 85,2%, прогностическая ценность отрицательного результата – 44,6%.

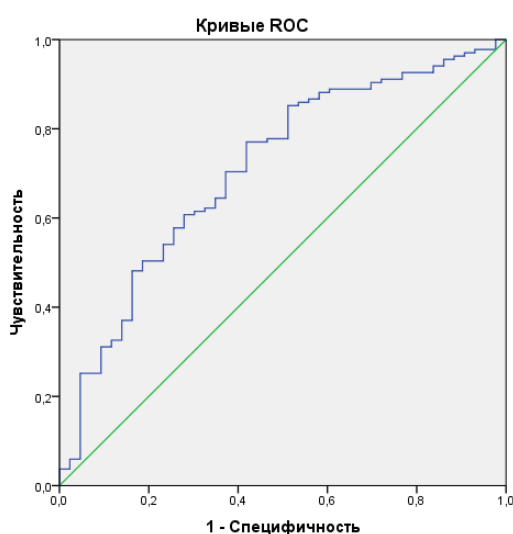


Рис. 3.2.9 Интенсивность сигнала для суммы показателей.

Для выявления прогностических факторов среди показателей, для которых найдены пороговые значения, проведен однофакторный регрессионный анализ (табл.3.2.11).

Таблица 3.2.11

Результаты однофакторного регрессионного анализа для каждой фазы протокола исследования с определением уровня значимости

	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты Бета	Достигнутый уровень значимости (p)
	B	Стд. Ошибка		
T2ВИ	0,274	0,012	0,855	0,0001
T2ВИ fs	0,284	0,013	0,848	0,0001
T1ВИ нативная	0,761	0,038	0,831	0,0001
T1ВИ венозная	0,416	0,019	0,852	0,0001
T1ВИ поственозная	0,399	0,018	0,858	0,0001
T1 ВИ отсроченная	0,362	0,021	0,796	0,0001

Как видно из таблицы, все показатели статистически значимы.

На втором этапе мы провели многофакторный регрессионный анализ. Регрессионная модель, построенная методом пошагового исключения, имела коэффициент детерминации 0,78 при  $p=0,0001$ , что позволяет использовать ее на практике. Получены коэффициенты для вычисления индекса злокачественности (табл. 3.2.12).

Таблица 3.2.12

Результаты многофакторного регрессионного анализа для фаз протокола исследования с максимальным уровнем значимости

Нормированная интенсивность	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты Бета	Достигнутый уровень значимости (p)
	B	Стд. ошибка		
T2ВИ	0,074	0,036	0,233	0,041
T2ВИ fs	0,090	0,034	0,270	0,009
T1ВИ поственозная	0,192	0,039	0,412	0,0001

Для составления индивидуального прогноза наличия злокачественного образования необходимо вычислить индекс злокачественности по формуле:

$$ИЗ=0,074 \times T2ВИ + 0,090 \times T2ВИ fs + 0,192 \times T1ВИ пост$$

Если полученная сумма более 0,5 – можно прогнозировать злокачественный характер образования. Если же сумма меньше 0,5, наличие злокачественного роста маловероятно.

Чувствительность данной модели составила 91,1%, специфичность – 20,9%, точность – 74,2%. прогностическая ценность положительного результата – 78,3%, прогностическая ценность отрицательного результата – 42,9%. Т.е. при данной границе разбиения получаем высокий процент ложно – положительных результатов и низкую специфичность (гипердиагностика злокачественных образований).

С помощью построения ROC-кривой (площадь под кривой составила 0,727 (95% ДИ 0,645-0,809),  $p=0,0001$ ) для суммы показателей найдено пороговое значение – критическая точка по Юдену – 0,77. С применением данной точки чувствительность модели составила 51,9%, специфичность – 85,7%, точность – 59,9%. прогностическая ценность положительного результата – 92,1%, прогностическая ценность отрицательного результата – 35,6%. Т.е. при данной границе разделения получаем высокий процент ложно – отрицательных результатов (пропускаем злокачественные), но растет число истинно- отрицательных (точно определяем доброкачественные).

По данным гистологии всего злокачественных образований 135, не злокачественных образований 43.

Таблица 3.2.13

Параметры достоверности результатов в зависимости от границ полученных значений

	Граница 0,5	Граница 0,77
Истинно-положительные	123	70
Истинно-отрицательные	9	36
Ложно-положительные	34	6
Ложно-отрицательные	12	65

Т.к. на практике важно не пропустить злокачественные образования – лучше пользоваться границей 0,5.

### 3.3. Результаты компьютерной томографии

МСКТ была выполнена 136 пациентам. В 101 (74,3%) случаях впоследствии были подтверждены злокачественные образования, в 33 (24,3%) – доброкачественные. В 2 (1,4%) случаях речь шла о неопухолевых поражениях. Исследование в ходе наблюдения пациентов в стационаре выполняли от 1 до 15 раз.

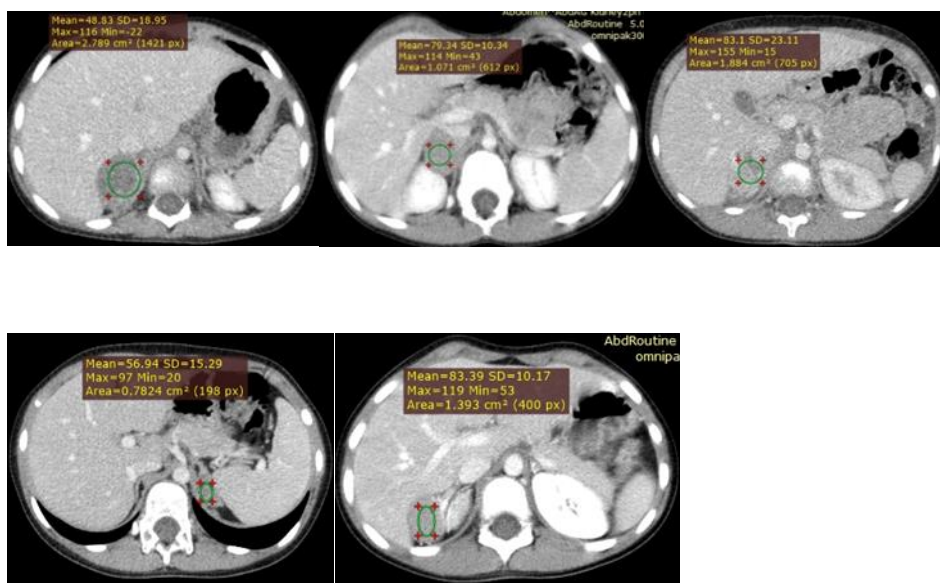


Рисунок 3.3.1 – МСКТ в венозную фазу, аксиальная плоскость  
Пациенты с различными морфологическими образованиям надпочечников методика определения значений плотности новообразования и неоднородности сигнала.

Злокачественные опухоли по сравнению с доброкачественными (таблицы 3.3.1) статистически значимо чаще имели бугристые контуры ( $p=0,001$ ) и неоднородную структуру ( $p=0,030$ ).

Размер злокачественных опухолей был больше (таблица 3.3.2), чем доброкачественных, во всех возрастных группах, но статистической значимости достигал только для детей 10-18 лет ( $p=0,034$ ).

Таблица 3.3.1

## МСКТ признаки опухолей надпочечников

КТ признаки опухоли		Злокачественные опухоли		Доброкачественные опухоли		Неопухолевые изменения	
Число пациентов		101		33		2	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контуры	Ровные	37	36,6	23	69,7 *0,001	1	50,0
	Бугристые	64	63,4	10	30,3 *0,001	1	50,0
структура	Однородная	26	25,4	15	45,5 *0,030	2	100,0
	Неоднородная	75	74,3	18	54,5 *0,030	-	-
Наличие включений	Да	52	51,5	11	33,3	-	-
	Нет	49	48,5	22	66,7	2	100,0

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными опухолями,  $p < 0,005$



Таблица 3.3.2

Размер опухоли (максимальный) в зависимости от возрастной группы пациентов и характера образования

Возрастная группа	Злокачественные опухоли		Доброкачественные опухоли		Неопухолевые изменения	
	N	Мах размер опухоли, см	N	Мах размер опухоли, см	N	Мах размер опухоли, см
	новорожденные	6	4,2±0,7	-	-	-
до 1 года	45	4,1±1,7	2	3,3±1,8	-	-
1-2,9 года	25	5,7±2,3	6	4,9±4,6	-	-
3-4,9 лет	11	5,9±2,7	2	4,9±0,1	-	-
5-9,9 лет	8	7,6±5,7	10	5,5±1,9	1	5,8
10-18 лет	6	9,7±4,1	13	6,2±2,7* 0,034	1	5,0
Максимальный размер всего	101	5,3±3,0	33	5,5±2,8	2	5,4±0,6

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными опухолями,  $p < 0,05$

Таблица 3.3.3

Показатели плотности и неоднородности сигнала поражённых и не поражённых надпочечников в зависимости от фазы МСКТ исследования

Фаза исследования	Показатели плотности и неоднородности сигнала	поражённые	здоровые	Значение достоверности (p)
Нативная	плотность	41,93±25,45	27,63±9,31	0,0003
	сд	14,50±12,0	14,95±4,97	0,805
Артериальная	плотность	69,35±31,12	64,94±25,46	0,455
	сд	18,05±16,62	19,30±2,21	0,513
Венозная	плотность	79,55±30,31	66,20±21,79	0,025
	сд	17,28±11,32	21,94±9,62	0,032
Выделительная	плотность	75,05±30,68	54,05±21,71	0,0003
	сд	16,57±12,21	15,79±6,66	0,699

Таблица 3.3.4

Сравнение показателей измеряемых плотностей МСКТ здоровых и пораженных надпочечников в зависимости от фазы исследования и характера образования (у некоторых пациентов непораженный надпочечник не идентифицировался)

	Плотность			СД		
	Злокачественные образования	Доброкачественные образования	Неопухолевые изменения	Злокачественные образования	Доброкачественные образования	Неопухолевые изменения
Нативная фаза (36/14/2)						
Больной	47,8±28,8	32,9±9,1	16,2±1,2 0,025	14,5±13,6	15,3±8,9	11,9±2,6
Здоровый	27,1±8,9	28,6±10,9	31,2±10,3	14,0±4,8	17,2±5,1	17,5±0,1
р бол/зд	0,0001	0,280	0,178	0,831	0,516	0,093 тенд
Артериальная фаза (34/13/2)						
Больной	73,1±29,0	73,6±38,2	14,6±0,1	16,0±11,9	21,9±26,8	13,5±5,5
Здоровый	67,5±25,1	64,0±23,7	44,8±45,6	18,8±5,8	20,3±3,6	20,8±4,7
р бол/зд	0,394	0,447	0,448	0,226	0,835	0,294
Венозная фаза (33/13/2)						
Больной	82,0±28,7	82,3±28,3	18,1±4,2	16,3±10,1	20,8±15,2	14,9±5,7
Здоровый	66,9±22,5	66,3±22,5	53,5±10,1	21,0±8,8	23,6±12,3	25,0±7,4
р бол/зд	0,021	0,124	0,045	0,048	0,606	0,265
Выделительная фаза (33/13/2)						
Больной	83,3±29,5	68,2±22,8	14,8±4,6	16,1±12,7	18,5±12,9	14,5±5,0
Здоровый	54,8±21,3	51,7±24,6	56,6±17,1	14,9±6,2	17,6±7,9	19,2±4,4
р бол/зд	0,00003	0,090тенд	0,079тенд	0,608	0,845	0,421

Показатели плотности пораженного и непораженного надпочечника достоверно (таблица 3.3.3, 3.3.4) ( $p=0,0003$ ) отличались в нативную фазу, также достоверно ( $p=0,025$ ) отличались в венозную фазу и достоверно ( $p=0,0003$ ) отличались в выделительную фазу и были выше значений непораженного надпочечника. Показатель неоднородности сигнала (СД) только в венозную фазу был достоверно ( $p=0,032$ ) выше в группе непораженных надпочечников

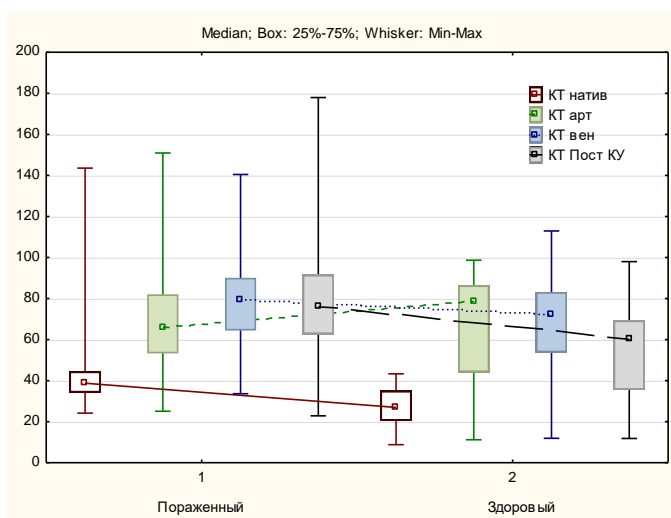


Рис. 3.3.2. Значение плотности пораженных и непораженных надпочечников у пациентов со злокачественными опухолями

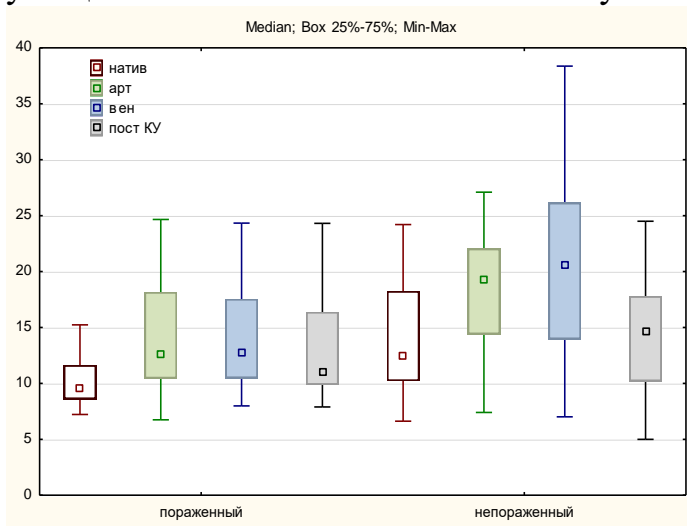


Рис. 3.3.3. Распределение коэффициента неоднородности пораженных и непораженных надпочечников у пациентов со злокачественными опухолями

Злокачественное поражение от непоражённого надпочечника достоверно по плотности можно было отличить на всех фазах, кроме

артериальной – плотность поражённого надпочечника была статистически значимо выше (рис. 3.3.2, 3.3.3).

При кровоизлияниях, лимфангиомах и гиперплазиях МСКТ не выполняли. (у некоторых пациентов непораженный надпочечник не идентифицировался)

Таблица 3.3.5

КТ - размеры и возраст пациентов в гистологических группах, n=173

Гистологический вариант опухоли	N	Максимальный размер	Возраст
нейробластома	76	5,2±3,0	0,5[0,2;1,4]
ганглионейробластома	10	5,1±2,1	4,2[3,0;6,2]
ганглионейрома	15	6,2±3,5	1,6[1,1;4,6]
рак	16	5,8±2,6	9,5[6,1;12,6]
аденома	10	5,5±3,7	2,2[1,4;6,2]
феохромоцитомы	7	4,8±1,4	13,6[7,5;14,0]
киста	2	5,4±0,6	10,2[5,8;14,6]

При сравнении плотности объемного поражения при различных нозологиях можно сказать следующее (таблица 3.3.6)

- ✓ Нейробластома после введения контрастного препарата активно его накапливала и удерживала во все фазы.
- ✓ Нейрогенные опухоли независимо от гистологического варианта имели более высокие показатели плотности.
- ✓ Адrenокортикальный рак значительно накапливал контрастный препарат и удерживал его. Характер накопления и вымывания контрастного препарата был ниже, чем в группе аденом.
- ✓ Феохромоцитомы накапливала контрастный препарат выше, чем все группы злокачественных опухолей.
- ✓ Опухоли мозгового слоя сильнее накапливали контрастный препарат.

Таблица 3.3.6

Среднее значение плотности образований в различные фазы исследования в зависимости от гистологического варианта

Гистологический вариант опухоли	N	Нативная фаза	Артериальная фаза	Венозная фаза	Выделительная фаза
нейробластома	76	46,9±22,8	72,9±23,0	79,8±23,4	80,1±24,3
ганглионейробластома	10	38,1±4,7	60,8±13,7	79,6±8,0	85,4±10,5
ганглионейрома	15	35,4±4,9	51,5±25,8 *0,002	74,2±22,3	62,1±15,9 *0,007 +0,0005
рак	16	27,2±6,9 *0,0009 +0,0002 #0,0007	44,9±24,1 *0,00003	64,0±30,1 *0,022	60,7±24,4 *0,005 +0,006
аденома	10	35,4±8,2 ^0,011	94,9±22,3 *0,005 +0,0006 #0,0002 ^0,00002	83,7±17,5	65,9±10,5 +0,0006
феохромоцитома	7	33,0±5,6	93,4±36,3 *0,035 +0,020 #0,005 ^0,001	93,3±24,3 ^0,034	63,9±24,0 +0,023
киста	2	16,2±1,2 +0,0001 #0,00008 ^0,045 @0,010 ∞0,005	14,6±0,1 *0,0006 +0,001 @0,0006 ∞0,022	18,1±4,2 *0,0004 +0,000001 #0,004 ^0,047 @0,0005 ∞0,004	14,8±4,6 *0,0003 +0,000004 #0,001 ^0,020 @0,00006 ∞0,028

\* статистически значимые различия по сравнению с нейробластомой,  $p < 0,05$

+ статистически значимые различия по сравнению с ганглионейробластомой,  $p < 0,05$

# статистически значимые различия по сравнению с ганглионевромой,  $p < 0,05$

^ статистически значимые различия по сравнению с раком,  $p < 0,05$

@ статистически значимые различия по сравнению с аденомой,  $p < 0,05$

∞ статистически значимые различия по сравнению с феохромоцитомой,  $p < 0,005$

Таблица 3.3.7

Среднее значение коэффициента неоднородности плотности образований в различные фазы исследования в зависимости от гистологического варианта

Гистологический вариант опухоли	N	Нативная	Артериальная	Венозная	Выделительная фаза
нейробластома	76	13,5±9,8	15,2±9,2	15,1±7,4	15,3±9,4
ганглионейробластома	10	9,4±1,5	11,3±1,4	12,0±3,4	10,5±1,1
ганглионейрома	15	11,8±3,2 +0,035	16,5±4,5 +0,002	15,5±5,3	12,6±2,5 +0,027
рак	16	16,4±7,2 +0,006 #0,033	22,2±23,9	22,3±13,4 *0,004 +0,027	197±11,3 +0,018 #0,023
аденома	10	9,7±1,6 ^0,008	14,4±4,3 +0,047	12,7±2,9 ^0,037	11,1±2,0 ^0,027
феохромоцитома	7	16,6±4,7 +0,0004 #0,011 @0,0006	23,2±6,4 *0,029 +0,00004 #0,010 @0,004	22,6±6,4 *0,012 +0,0005 #0,013 @0,0006	20,9±6,2 +0,0001 #0,0002 @0,0003
киста	2	11,9±2,6	13,5±5,5	14,9±5,7	14,5±5,0 +0,035

\* статистически значимые различия по сравнению с нейробластомой,  $p < 0,05$

+ статистически значимые различия по сравнению с ганглионейробластомой,  $p < 0,05$

# статистически значимые различия по сравнению с ганглионевромой,  $p < 0,05$

^ статистически значимые различия по сравнению с раком,  $p < 0,05$

@ статистически значимые различия по сравнению с аденомой,  $p < 0,05$

Сравнение относительной плотности (СД) при различных нозологиях демонстрировало следующие показатели (таблица 3.3.7):

- ✓ Значения показателя СД для нейробластом во все фазы были **стабильными.**
- ✓ Ганглионейрома имела более высокие значения показателя СД и отличалась от ганглионейробластомы достоверно в нативную ( $p=0,035$ ), артериальную ( $p=0,002$ ) и выделительную ( $p=0,027$ ) фазы.
- ✓ Аденомы имели более низкие значения показателя СД, чем группа адренокортикального рака и достоверно отличались в нативную ( $p=0,008$ ), венозную ( $p=0,037$ ) и выделительную ( $p=0,027$ ) фазы.
- ✓ Феохромацитомы имели схожие показатели с раком и достоверно отличалась от ганглионейробластом и ганглионевром и аденом во всех фазах.
- ✓ Феохромацитомы достоверно отличалась от нейробластомы в артериальную ( $p=0,029$ ) и венозную ( $p=0,012$ ) фазы и имела более высокие значения.



Таблица 3.3.8

## Градиенты плотности в пораженном надпочечнике в зависимости от гистологического варианта образования

Гистологический вариант опухоли	N	Градиент плотности, Ну					
		Артериальная фаза-Нативная фаза	Венозная фаза-Нативная фаза	Поственозная фаза-Нативная фаза	Венозная фаза-Артериальная	Поственозная фаза-Артериальная	Поственозная фаза-Венозная фаза
Нейробластома	76	26,0±22,6	32,8±24,8	33,1±20,0	6,9±20,6	7,2±20,5	0,3±18,4
Ганглионейробластома	10	22,8±13,6	41,6±9,5	47,4±11,9 *0,031	18,8±14,7	24,6±23,4 *0,015	5,8±13,0
Ганглионейрома	15	16,2±27,3	38,8±24,0	26,7±17,7 +0,004	22,7±17,0 *0,006	10,6±14,3	-12,1±15,4 *0,016 +0,006
Рак	16	17,8±27,5	36,8±31,0	33,6±22,9	19,1±18,1 *0,031	15,8±22,2	-3,2±15,5
Аденома	10	59,5±22,3 *0,00003 +0,0003 #0,0004 ^0,0005	48,3±16,3	30,5±10,1 +0,003	-11,2±23,6 *0,012 +0,003 #0,0004 ^0,001	-29,0±23,0 *0,000002 +0,00007 #0,00002 ^0,00005	-17,8±9,9 *0,003 +0,0003 ^0,015
Феохромоцитома	7	60,3±32,4 *0,0004 +0,005 #0,003 ^0,004	60,3±20,1 *0,006 +0,020	30,9±20,7	-0,04±30,6 #0,035	-29,5±26,8 *0,00003 +0,0005 #0,0002 ^0,0004	-29,4±16,2 *0,00009 +0,0002 #0,025 ^0,001
Киста	2	-1,7±1,1 +0,035 @0,004 ∞0,036	1,8±5,4 +0,0002 @0,003 ∞0,006	-1,4±5,8 *0,018 +0,0003 #0,046 @0,002	3,5±4,3	0,2±4,7	-3,3±0,4

\* статистически значимые различия по сравнению с нейробластомой,  $p < 0,05$

+ статистически значимые различия по сравнению с ганглионейробластомой,  $p < 0,05$

# статистически значимые различия по сравнению с ганглионевромой,  $p < 0,05$

^ статистически значимые различия по сравнению с раком,  $p < 0,05$

@ статистически значимые различия по сравнению с аденомой,  $p < 0,05$

∞ статистически значимые различия по сравнению с феохромоцитомой,  $p < 0,05$

Таблица 3.3.9.

Показатели измеряемых плотностей МСКТ пораженных надпочечников в зависимости от фазы исследования и характера образования

	Плотность			СД		
	злокачественные	доброкачественные	неопухолевые	злокачественные	доброкачественные	неопухолевые
N	101	33	2	101	33	2
Нативная	44,3±20,1	30,9±7,8 *0,0003	16,2±1,2 +0,013	12,8±8,7	14,4±6,3	11,9±2,6
Артериальная	68,5±23,9	70,4±35,9	14,6±0,1 *0,002 +0,037	15,0±8,3	20,1±17,2 *0,026	13,5±5,5
Венозная	78,9±22,2	76,2±27,9	18,1±4,2 *0,001 +0,007	14,8±6,9	19,4±10,7 *0,005	14,9±5,7
Выделительная	77,9±23,1	63,0±20,6	14,8±4,6 *0,0002 +0,003	14,4±8,3	17,4±9,3	14,5±5,0

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными опухолями,  $p < 0,05$

+статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными опухолями,  $p < 0,05$

Рассматривая градиенты плотности при различных гистологических характеристиках (таблица 3.3.8, 3.3.9) (рис. 3.3.4) можно выделить следующие моменты:

- ✓ в артериальную фазу относительно нативной фазы доброкачественные опухоли аденома и феохромоцитомы имели самые высокие значения, тенденция достоверно сохранялась и в венозную фазу, и только в выделительную фазу (поственозную) показатели не имели достоверного отличия.
- ✓ При рассмотрении градиентов плотности относительно артериальной фазы достоверное отличие доброкачественных и злокачественных опухолей являлось статистически значимым.
- ✓ В нативную фазу можно достоверно ( $p=0,0003$ ) отличить злокачественное образование от доброкачественного которые имеют более высокие значения плотности. Неопухолевые образования с высокой достоверностью отличались от злокачественных и доброкачественных образований во все фазы исследования.
- ✓ Коэффициент неоднородности (СД) достоверно выше у доброкачественных образований в артериальную ( $p=0,026$ ) и венозную ( $p=0,005$ ) фазы.

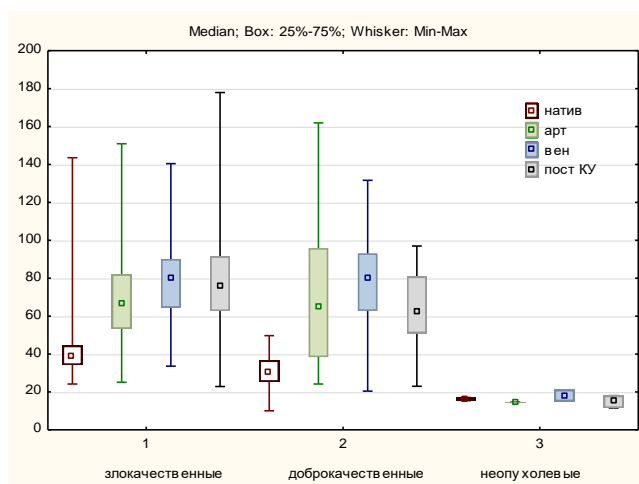


Рис. 3.3.4. Динамическая МСКТ с контрастным усилением

Таблица 3.3.10

Градиенты плотности в пораженном надпочечнике в зависимости от характера образования

	Плотность, Ну		
	Злокачественные образования	Доброкачественные образования	Неопухолевые изменения
N	101	33	2
Артериальная фаза- Нативная фаза	24,2±22,7	39,4±33,8 *0,004	-1,7±1,1
Венозная фаза- Нативная фаза	34,6±23,6	45,3±26,2 *0,03	1,8±5,4 +0,027
Поственозная фаза –Нативная фаза	33,6±19,6	32,1±18,9	-1,5±5,8 *p=0,013 +0,02
Венозная фаза -Артериальная фаза	10,4±20,4	5,8±25,9	3,5±4,3
Поственозная фаза -Артериальная фаза	9,4±20,5	-7,4±32,2 *0,0006	0,25±4,7
Поственозная фаза -Венозная фаза	-1,0±18,1	-13,2±17,4 *p=0,0009	-3,3±0,37

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными опухолями, p&lt;0,05

+статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными опухолями, p&lt;0,05

Градиенты плотности при вычитании нативной фазы относительно других фаз (таблица 3.3.10) достоверно выше в группе доброкачественных образований. При рассмотрении градиентов плотности при вычитании артериальной фазы сохраняются достоверно более высокие значения в группе злокачественных опухолей.

В сочетании вычитания значений плотности из артериальной фазы значения нативной фазы накопление контрастного препарата было выше ( $p=0,004$ ) в группе доброкачественных опухолей

В сочетании вычитания значений плотности из венозной фазы значения нативной фазы плотность доброкачественных опухолей была достоверно ( $p=0,003$ ) выше.

В сочетании вычитания значений плотности из выделительной фазы значения нативной фазы градиенты плотности злокачественных и доброкачественных образований достоверно не отличались.

В сочетании вычитания значений плотности из венозной фазы значения артериальной фазы показатель злокачественных образований был выше.

В сочетании вычитания значений плотности из выделительной фазы значения артериальной фазы плотность злокачественных опухолей была достоверно ( $p=0,0006$ ) выше, чем доброкачественных образований.

В сочетании вычитания значений плотности из выделительной фазы значения венозной фазы плотность злокачественных опухолей была достоверно ( $p=0,0009$ ) выше, чем доброкачественных опухолях.

Во все фазы исследования группа злокачественных нейрогенных образований имела более высокие значения плотности по сравнению со злокачественными не нейрогенными новообразованиями (табл. 3.3.11).

- ✓ Доброкачественные нейрогенные новообразования имели достоверно более низкие показатели, чем доброкачественные не нейрогенные опухоли.

- ✓ Группа доброкачественных не нейрогенных опухолей достоверно имела более высокие показатели, чем группа злокачественных не нейрогенных опухолей.

Таблица 3.3.11

Показатели измеряемых МСКТ плотностей пораженных надпочечников в зависимости от фазы исследования и характера образования

Фаза исследования	Группа				
	Злокачественные нейрогенные	Злокачественные не нейрогенные	Доброкачественные нейрогенные	Доброкачественные не нейрогенные	Неопухолевые изменения
	86	15	16	17	2
	Плотность				
Нативная	45,9±21,6	35,4±4,9	27,2±6,9 *0,0009 +0,0007	34,4±7,1 #0,006	16,2±1,2 +0,0001 #0,045 &0,003
Артериальная	71,5±22,4	51,5±25,8 *0,002	44,9±24,1 *0,00004	94,3±27,8 +0,0001 #0,0004	14,6±0,1 *0,0006 &0,001
Венозная	79,7±22,2	74,2±22,3	64,0±30,1 *0,015	87,7±20,4 #0,012	18,1±4,2 *0,0002 +0,004 &0,0002
Выделительная	80,7±23,1	62,1±15,9 *0,003	60,7±24,4 *0,002	65,1±16,7 *0,010	14,8±4,6 *0,0001 +0,001 #0,020 &0,0007

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

+статистически значимые различия по сравнению со злокачественными не нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

# статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

& статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными не нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

Таблица 3.3.12

Показатели коэффициента неоднородности измеряемых при МСКТ пораженных надпочечников в зависимости от фазы исследования и характера образования

Фаза исследования	Злокачественные нейрогенные	Злокачественные не нейрогенные	Доброкачественные нейрогенные	Доброкачественные не нейрогенные	Неопухолевые изменения
	СД				
Нативная	13,0±9,4	11,8±3,2	16,4±7,2 +0,033	12,5±4,7	11,9±2,6
Артериальная	14,8±8,8	16,5±4,5	22,2±23,9 *0,028	18,0±6,8	13,5±5,5
Венозная	14,7±7,1	15,5±5,3	22,3±13,4 *0,001	16,8±6,7	14,9±5,7
Выделительная	14,8±9,0	12,6±2,5	19,7±11,3 +0,023	15,2±6,4	14,5±5,0

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

+статистически значимые различия по сравнению со злокачественными не нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

# статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

& статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными не нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$



- ✓ Показатель СД доброкачественных нейрогенных опухолей в нативную ( $p=0,033$ ) и выделительную ( $p=0,023$ ) фазу был достоверно выше, чем показатель злокачественных образований коры и не достоверно выше показателя злокачественных нейрогенных опухолей (табл. 3.3.12).
- ✓ Показатель СД доброкачественных нейрогенных опухолей в артериальную ( $p=0,028$ ) и венозную ( $p=0,001$ ) фазу был достоверно выше, чем показатель злокачественных нейрогенных образований и не достоверно выше показателя злокачественных опухолей коркового слоя.

Таким образом, доброкачественные нейрогенные опухоли имели наиболее неоднородную структуру (рис. 3.3.5).

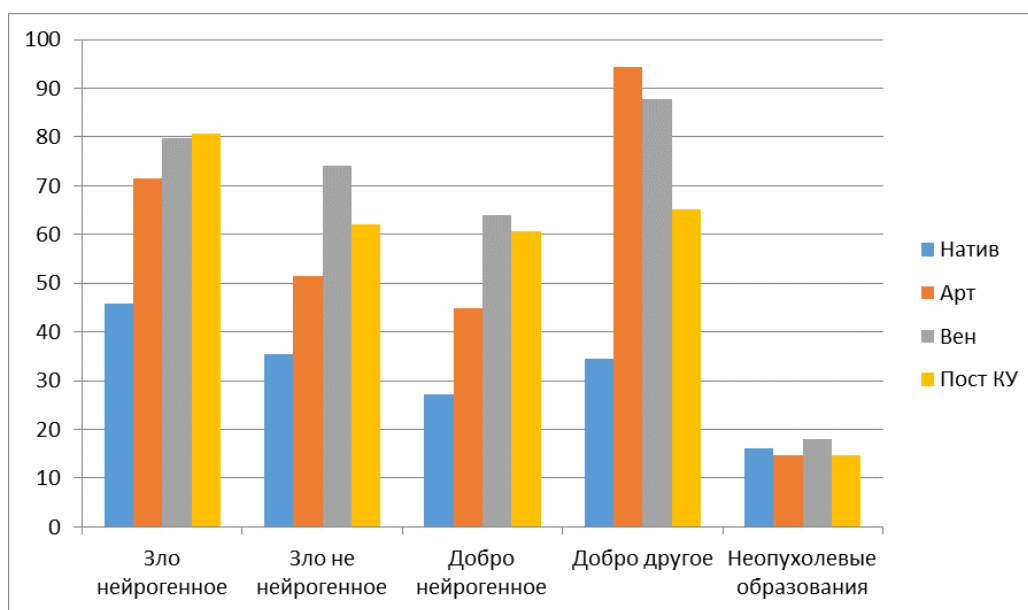


Рис. 3.3.5. Динамика измеряемых МСКТ плотностей пораженных надпочечников в зависимости от фазы исследования, характера образования и происхождения опухоли

Таблица 3.3.13

## Градиенты плотности в пораженном надпочечнике в зависимости от гистологии образований надпочечников

	Группа				
	Злокачественные нейрогенные	Злокачественные не нейрогенные	Доброкачественные нейрогенные	Доброкачественные не нейрогенные	Неопухолевые изменения
	Градиент плотности, Ну				
Артериальная фаза- Нативная фаза	25,6±21,7	16,2±27,3	17,8±27,5	59,9±25,9 *0,000001 +0,000006 #0,00008	-1,7±1,1 ^0,004
Венозная фаза- Нативная фаза	33,9±23,7	38,8±24,0	36,8±31,0	53,2±18,4 *0,002	1,8±5,4 ^0,001
Поственозная фаза - Нативная фаза	34,8±19,7	26,7±17,7	33,6±22,9	30,7±14,8	-1,5±5,8 *0,012 +0,046 ^0,008
Венозная фаза - Артериальная фаза	8,2±20,3	22,7±17,0 *0,011	19,1±18,1 *0,049	-6,6±26,4 *0,010 +0,0009 #0,003	3,5±4,3
Поственозная фаза - Артериальная фаза	9,2±21,5	10,6±14,3	15,8±22,2	-29,2±23,8 *0,000001 +0,00001 #0,000001	0,2±4,7 ^0,012
Поственозная фаза - Венозная фаза	0,9±17,9	-12,1±15,4 *0,009	-3,2±15,5	-22,6±13,7 *0,000001 #0,0007	-3,3±0,4 ^0,047

\*статистически значимые различия по сравнению со злокачественными нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

+статистически значимые различия по сравнению со злокачественными не нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

# статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

^ статистически значимые различия по сравнению с доброкачественными не нейрогенными опухолями,  $p < 0,05$

При рассмотрении градиентов плотности с вычитанием нативной фазы наиболее высокие показатели определялись в группе доброкачественных других образований (табл.3.3.12).

При рассмотрении градиентов плотности с вычитанием значений артериальной фазы группа доброкачественных других опухолей имела более низкие значения и достоверно отличалась от обеих злокачественных групп и доброкачественных нейрогенных образований.

С помощью ROC- кривых мы попытались выявить точку разделения показателей КТ на злокачественные и не злокачественные образования. Статистически значимыми явились показатели:

### **Плотность КТ нативная фаза**

С помощью ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,817 (95% ДИ 0,727-0,906,  $p=0,001$ ) определили критическую точку по Юдену– значение плотности 31 НУ (Хаунсфид), чувствительность в которой составила 95,0% при специфичности 60,0%. При плотности менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая ( $6/27=22,2\%$ ), а выше- высокая ( $95/109=87,2\%$ ,  $p=0,0001$ ). На графике можно выбрать другую критическую точку, где специфичность выше – 33,5 НУ, чувствительность в которой составила 79,2% при специфичности 71,4%. При плотности  $\leq 33,5$  НУ, вероятность злокачественного характера образования низкая ( $21/47=44,7\%$ ), а  $>33,5$ - высокая ( $80/89=89,9\%$ ,  $p=0,0001$ ).

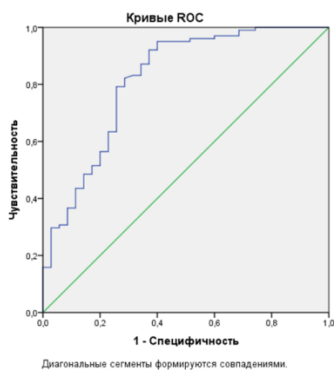


Рис.3.3.6. Значение плотности в нативную фазу.

### СД КТ нативная фаза

С помощью ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,639 (95% ДИ 0,536-0,741),  $p=0,015$ ) определили критическую точку по Юдену – значение СД 10,0 чувствительность в которой составила 82,9% при специфичности 45,4%. При индексе менее этого значения вероятность злокачественного характера образования высокая ( $44/51=86,3\%$ ), а выше – низкая ( $57/85=67,1\%$ ,  $p=0,015$ ).

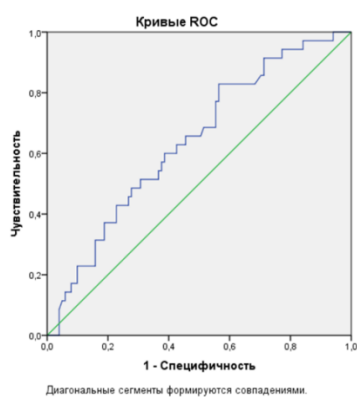


Рис. 3.3.7. Значения коэффициента СД в нативную фазу

### Плотность КТ поственозная фаза

С помощью ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,692 (95% ДИ 0,589-0,794,  $p=0,001$ ) определили критическую точку по Юдену – значение плотности 67,4 НУ, чувствительность в которой составила 70,3% при специфичности 65,7%. При плотности менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая ( $30/53=56,6\%$ ), а выше – высокая ( $71/83=85,5\%$ ,  $p=0,0002$ ).

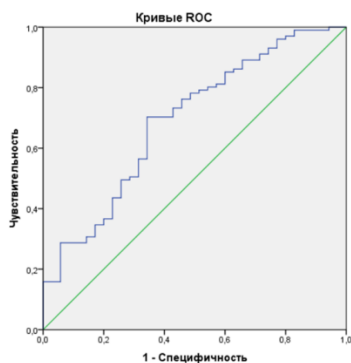


Рис. 3.3.8. Значения плотности после контрастного усиления.

Таким образом, статистически значимым явились показатели в таблице 3.3.14.

Таблица 3.3.14

Пограничные значения для определения злокачественности процесса в зависимости от фазы исследования

Фаза исследования	Пограничное значение		
	Плотность, Ни	Чувствительность, %	Специфичность, %
КТ нативная	31,0	95,0	60,0
СД КТ нативная	10,0	82,9	45,4
КТ поственозная	67,4	70,3	65,7

Для выявления прогностических факторов среди показателей, для которых найдены пороговые значения, проведен однофакторный регрессионный анализ (табл. 3.3.15).

Таблица 3.3.15

Результаты однофакторного регрессионного анализа.

	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты Бета	Достигнутый уровень значимости (p)
	B	Стд. ошибка		
КТ нативная	0,013	0,001	0,802	0,0001
СД КТ нативная	0,028	0,005	0,638	0,0001
КТ Поственозная	0,008	0,001	0,841	0,0001

Как видно из таблицы, все показатели статистически значимы.

На втором этапе мы провели многофакторный регрессионный анализ. Регрессионная модель, построенная методом пошагового исключения, имела коэффициент детерминации 0,81 при  $p=0,0001$ , что позволяет использовать ее на практике. Получены коэффициенты для вычисления индекса злокачественности.

## Результаты многофакторного регрессионного анализа.

Нормированная интенсивность	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты Бета	Достигнутый уровень значимости (p)
	B	Стд. ошибка		
КТ нативная	0,014	0,003	0,741	0,0001
СД КТ нативная	-0,030	0,006	-0,545	0,0001
КТ ПостКУ	0,007	0,001	0,652	0,0001

Для составления индивидуального прогноза наличия злокачественного образования необходимо вычислить индекс злокачественности по формуле

$$\text{ИЗ} = 0,014 \times \text{КТ натив} - 0,030 \times \text{СД КТ натив} + 0,007 \times \text{КТ ПостКУ}$$

Если полученная сумма более 0,5 – можно прогнозировать злокачественный характер образования. Если же сумма меньше 0,5, наличие злокачественного роста маловероятно.

Чувствительность данной модели составила 90,1%, специфичность – 57,1%, точность – 81,6%. Прогностическая ценность положительного результата – 85,8%, прогностическая ценность отрицательного результата – 66,7%.

По данным гистологии из 136 пациентов с выполненным КТ всего злокачественных новообразований было 101, других – 35.

При использовании границы - 0,5

Истинно-положительные - 91, истинно-отрицательные - 20, ложно-положительные - 15, ложно-отрицательные - 10.

### Клинический пример 1.

Девочка 1,3 лет (И/Б 15/2275). Предъявляла жалобы на боли и увеличение живота. При первичном осмотре заподозрили новообразование левого надпочечника/ левой почки?. Состояние удовлетворительное. Направлена в профильное учреждение для консультации врача-онколога. При гистологическом исследовании выявлена нейробластома левого надпочечника 4 стадии. Ребенку были проведены МРТ и МСКТ.

Нами при помощи Dicom- просмотрщика Radiant (64 bit)- проанализированы снимки МРТ и МСКТ.

МРТ – рабочий объём эллипса захватывает опухолевую ткань, в автоматическом режиме отображаются интересующие нас параметры (среднее значение интенсивности сигнала и стандартное отклонение сигнала). Далее по предложенной нами формуле, делим (нормируем) среднее значение интенсивности сигнала на значение интенсивности сигнала от поясничной мышцы и согласно формуле и соответствующим коэффициентам суммируем значения.

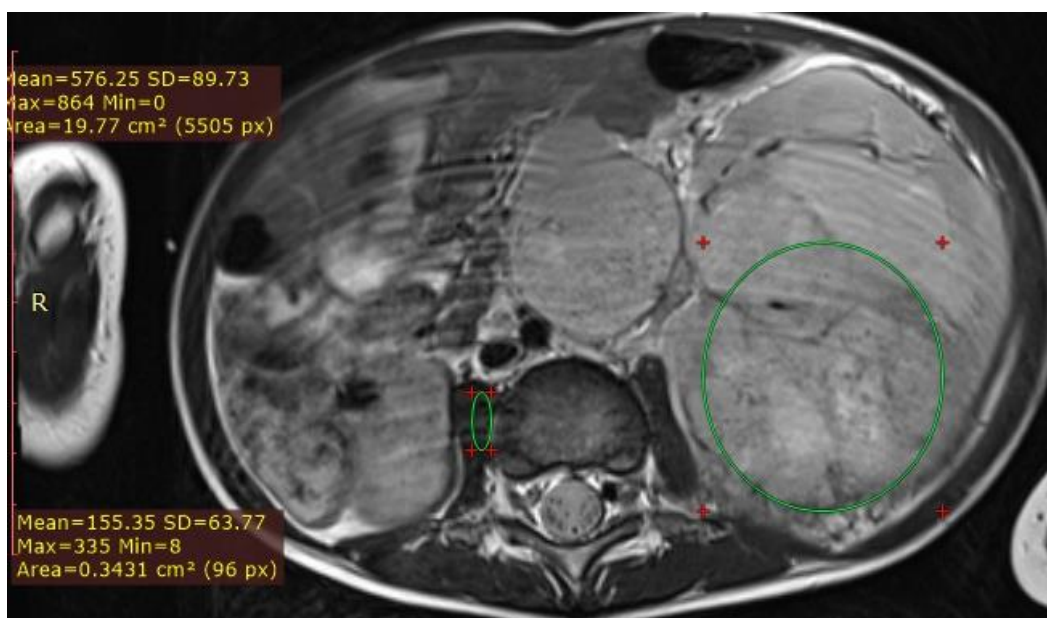


Рис. 3.3.9 МРТ режим T2 ВИ

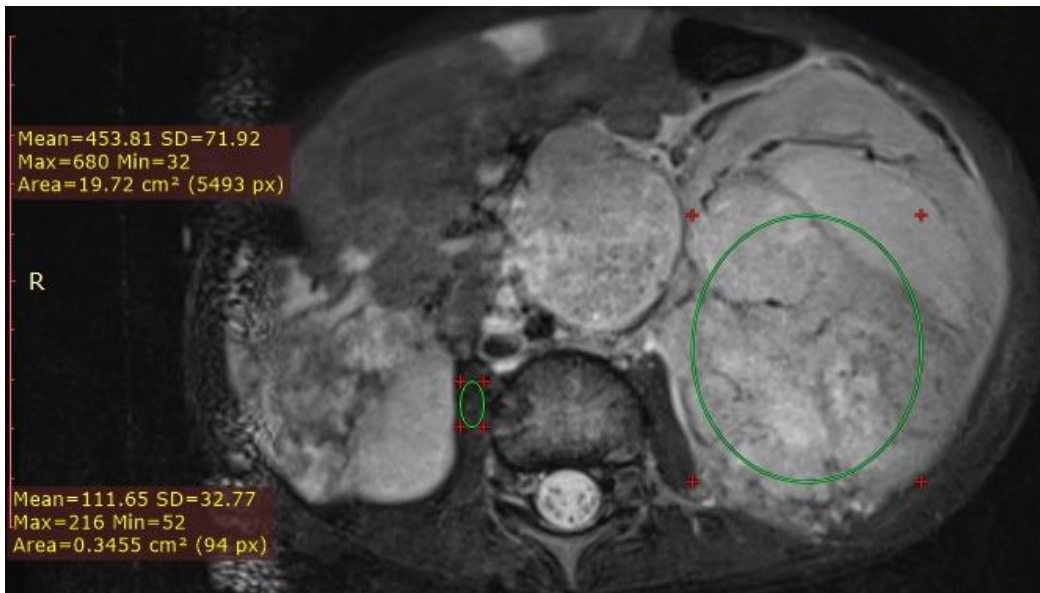


Рис. 3.3.10 МРТ режим T2 ВИ fs

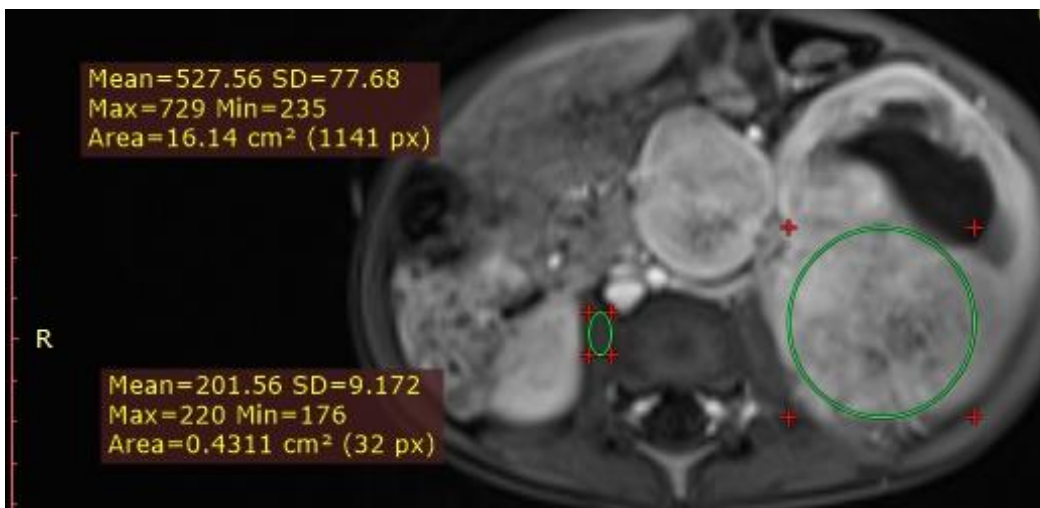


Рис. 3.3.11 МРТ режим T1 ВИ поственозная фаза

Для составления индивидуального прогноза наличия злокачественного образования необходимо вычислить индекс злокачественности по формуле:

$$\text{ИЗ} = 0,074 \times \text{T2ВИ} + 0,090 \times \text{T2ВИ fs} + 0,192 \times \text{T1ВИ пост}$$

Если полученная сумма более 0,5 - можно прогнозировать злокачественный характер образования. Если же сумма меньше 0,5, наличие злокачественного роста маловероятно.



$$\text{ИЗ(МРТ)}=0,074 \times (576,25/155,35) + 0,09 \times (453,81/111,65) + 0,192 \times (527,56/201,56) = 1,13$$

По данным МРТ ИЗ составляет 1,13, таким образом по данным обследования можно сделать заключение о злокачественности образования.



Рис. 3.3.12 КТ нативная фаза



Рис. 3.3.13 КТ поственозная (выделительная) фаза

Для составления индивидуального прогноза наличия злокачественного образования необходимо вычислить индекс злокачественности по формуле

$$\text{ИЗ} = 0,014 \times \text{КТ натив} - 0,030 \times \text{СД КТ натив} + 0,007 \times \text{КТ поственозная}$$

Если полученная сумма более 0,5 - можно прогнозировать злокачественный характер образования. Если же сумма меньше 0,5, наличие злокачественного роста маловероятно.

Таким образом, оперируя прямыми значениями плотности при МСКТ, результат вычисления индекса злокачественности составил:

$$\text{ИЗ (КТ)} = 0,014 \times 35,42 - 0,03 \times 13,65 + 0,007 \times 75,0 = 0,6$$

Таким образом, оба исследования предположили злокачественность поражения надпочечника.

## Заключение

Проблема дифференциальной диагностики образований надпочечников у детей и до настоящего времени стоит очень остро. (Paloka R. et all.) Основные трудности связаны с нечеткой клинической картиной, неопределенными жалобами пациента, а также с отсутствием патогномичной структуры образований, принимая во внимание вероятное торпидное прогрессирование злокачественной опухоли. Всё это ставить перед исследователем задачу, когда необходимо максимально быстро и точно предположить диагноз, с целесообразной возможностью проведения последующей биопсии и началом специального лечения. До настоящего времени, по лучевым методам диагностики достоверно предположить морфологический диагноз невозможно.

С помощью ультразвукового исследования возможно точно определить очаговое поражение надпочечника, его локализацию, структуру, контуры, размеры. По нашим представлениям, определение размеров образования с помощью УЗИ происходит с наибольшей точностью по сравнению с МСКТ и МРТ. Однако, найти достоверные патогномичные признаки злокачественного и доброкачественного процесса затруднительно (Aggarwal A, et all.).

При анализе МСКТ изображений ряд современных авторов (Sahdev A.; Paloka R et all.) предлагает ориентироваться в большей степени на значение плотности новообразования. Встречаются единичные работы, характеризующие новообразования в старшем возрасте по степени накопления контрастного вещества.

С учётом высокой степени актуальности данного вопроса, целью работы явилось повышение эффективности диагностики опухолей надпочечников у детей. Для достижения цели сформулирован ряд задач: определить возможности различных лучевых методов в комплексной диагностике опухолей надпочечников у детей. Систематизировать КТ, МРТ, УЗ- семиотику опухолей надпочечников. Определить возможности методов

(МРТ, РКТ, УЗВТ) в оценке местной и отдалённой распространённости процесса. Разработать критерии комплексной лучевой диагностики злокачественных опухолей надпочечников и критерии их дифференциальной диагностики с доброкачественными и неопухолевыми процессами; Разработать оптимальный алгоритм обследования детей с опухолями надпочечников.

В нашей работе рассмотрены данные полного клинического обследования 184 детей с различными объемными поражениями надпочечников. Злокачественные изменения были впоследствии определены у 134 детей.

Из лучевых методов использовались УЗД (742 исследования), МСКТ (408 исследований) и МРТ (522 всего исследований). Была предпринята попытка выявления наиболее выигрышных и точных симптомов поражения для каждого из этих методов диагностики.

При невозможности применения всех обсуждаемых методов лучевой диагностики единично проведенный метод как МСКТ, так и МРТ имеют высокие значения чувствительности (90,1%, 89,1%) и специфичности (54,5%, 15,2%).

Мы в нашей работе учитывали характер накопления и выведения контрастного препарата, сравнивали эти значения с плотностью и определяли коэффициент неоднородности структуры.

МСКТ исследования были выполнены 136 пациентам. В 101 (74,3%) случае было определено злокачественное поражение, в 33 (24,3%) – доброкачественное. Неопухоловое изменение выявлено у 2 (1,4%) пациентов. Исследование выполняли от 1 до 15 раз.

МРТ была проведена 178 (96,7%) пациентам. В 135 (75,8%) случаях был выявлен злокачественный процесс, в 36 (20,2%) – доброкачественные образования, в 7 (12,0%) – неопухолевыми изменения. Исследование выполняли от 1 до 3 раз.

Проанализировав результаты МСКТ и МРТ- исследований, нами была выявлена возможность методики, как для КТ, так и для МРТ, что позволяло предположить морфологический диагноз с точностью до 81,6% по МСКТ и до 74,2% по МРТ.

Согласно предлагаемой нами методики при трактовке КТ-изображений нами принималась во внимание значение плотности, определяемое в единицах Хаунсфилда и коэффициент неоднородности образования.

При проведении МРТ полученные значения мы нормировали относительно сигнала от большой поясничной мышцы (*m. psoas major*). Большая поясничная мышца находится в зоне интереса, имеет достаточную толщину даже в раннем периоде жизни. Сигнал от мышцы является более стабильным во все фазы исследования, а также сохраняет стабильность при воздействии полихимиотерапевтического и лучевого методов лечения. При трактовке интенсивности сигнала при МРТ совокупно рассматривался коэффициент неоднородности новообразования.

При МСКТ мы оценивали значения плотности новообразования в КТ нативную, СД КТ нативную и КТ выделительную фазы исследования.

Учитывая данные гос-кривых нами выбраны значения плотности в нативную фазу - 31,0 Ну, значение коэффициента неоднородности в нативную фазу – 10,0 и значение плотности образования в выделительную фазу. При данных значениях определялись довольно высокие значения процентов чувствительности и специфичности (95,0 и 60,0; 82,9 и 45,9; 70,3 и 65,7) соответственно.

Применяя однофакторный регрессионный анализ, мы определили не стандартизованные значения коэффициентов КТ нативная фаза - 0,013, СД КТ нативная фаза - 0,028 и КТ выделительная фаза - 0,008, при достигнутом уровне значимости  $p=0,0001$ .

На втором этапе мы провели многофакторный регрессионный анализ. Регрессионная модель, построенная методом пошагового исключения, имела коэффициент детерминации 0,81 при  $p=0,0001$ , что позволяет использовать

ее на практике. Получены коэффициенты для вычисления индекса злокачественности. КТ нативная фаза – 0,014, СД КТ нативная фаза – 0,03, КТ выделительная фаза – 0,007.

Для составления индивидуального прогноза наличия злокачественного образования необходимо вычислить индекс злокачественности (ИЗ) по формуле

$$\text{ИЗ} = 0,014 \times \text{КТ натив} - 0,030 \times \text{СД КТ натив} + 0,007 \times \text{КТ ПостКУ}$$

Если полученная сумма более 0,5 – можно прогнозировать злокачественный характер образования. Если же сумма меньше 0,5, то наличие злокачественного роста маловероятно. Чувствительность данной модели составила 90,1%, специфичность – 57,1%, точность – 81,6%. прогностическая ценность положительного результата – 85,8%, прогностическая ценность отрицательного результата – 66,7%.

По данным гистологии из 136 пациентов с выполненным КТ всего злокачественных образований было выявлено 101 случай, другие формы – 35 случаев, что в нашем случае обозначало следующее: истинно-положительные – 91, истинно-отрицательные – 20, ложно-положительные – 15, ложно-отрицательные – 10. (Патент № 2815158 от 07.04.2023)

При МРТ мы оценивали T2 ВИ, T2ВИ fs, T1ВИ нативная, T1ВИ венозная, T1ВИ поственозная и T1 ВИ отсроченная фазы согласно приведенным данным гос-кривых нами выбраны значения нормированной интенсивности сигнала 2,22; 2,43; 0,77; 1,2; 1,24; 1,45 соответственно.

Показатели нормированной интенсивности сигнала выше данных пограничных значений с разной вероятностью свидетельствуют о злокачественном характере образования. При нормированной интенсивности сигнала менее данного значения вероятность злокачественного характера образования низкая.

Для суммы показателей, для которых найдены пороговые значения, также применили метод построения ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,710 (95% ДИ 0,620-0,799),  $p=0,0001$ ) определили критическую

точку по Юдену – значение суммы нормированных интенсивностей сигнала в T2 ВИ + T2 ВИ fs + T1ВИ пре + T1ВИ вен + T1ВИ пост + T1 ВИ отсроченная = 9,44, чувствительность в которой составила 77,0% при специфичности 58,1%. При нормированной интенсивности сигнала менее этого значения вероятность злокачественного характера образования низкая (31/56=55,4%), а выше – высокая (104/122=85,2%, p=0,00001). Точность составила 72,5%, прогностическая ценность положительного результата – 85,2%, прогностическая ценность отрицательного результата – 44,6%.

Для выявления прогностических факторов среди показателей, для которых найдены пороговые значения, был проведен однофакторный регрессионный анализ и выявлены не стандартизированные коэффициенты.

T2 ВИ - 0,274, T2 ВИ fs - 0,284, T1 ВИ преартериальна - 0,761, T1 ВИ – венозная - 0,416, T1 ВИ поственозная - 0,399, T1 ВИ отсроченная фаза - 0,362 при достигнутом уровне значимости p=0,0001.

На втором этапе мы провели многофакторный регрессионный анализ. Регрессионная модель, построенная методом пошагового исключения, имела коэффициент детерминации 0,78 при p=0,0001, что позволяет использовать ее на практике. Нами получены коэффициенты для вычисления индекса злокачественности T2ВИ - 0,074, T2ВИ fs - 0,09, T1ВИ поственозная фаза - 0,192.

Для составления индивидуального прогноза наличия злокачественного образования необходимо вычислить индекс злокачественности по формуле:

$$\text{ИЗ} = 0,074 \times \text{T2ВИ} + 0,090 \times \text{T2ВИ fs} + 0,192 \times \text{T1ВИ пост}$$

Если полученная сумма более 0,5 – можно прогнозировать злокачественный характер образования. Если же сумма меньше 0,5, наличие злокачественного роста маловероятно.

Чувствительность данной модели составила 91,1%, специфичность – 20,9%, точность – 74,2%. прогностическая ценность положительного результата – 78,3%, прогностическая ценность отрицательного результата – 42,9%. Т.е. при данной границе разделения получаем высокий процент ложно

–положительных результатов и низкую специфичность (гипердиагностика зла).

С помощью построения ROC-кривой (Площадь под кривой составила 0,727 (95% ДИ 0,645-0,809),  $p=0,0001$ ) для суммы показателей найдено пороговое значение - критическая точка по Юдену – 0,77. С применением данной точки чувствительность модели составила 51,9%, специфичность – 85,7%, точность – 59,9%. прогностическая ценность положительного результата – 92,1%, прогностическая ценность отрицательного результата – 35,6%. Т.е. при данной границе разделения получаем высокий процент ложно-отрицательных результатов (пропускаем злокачественные образования), но растет число истинно-отрицательных (точно определяем доброкачественные образования).

Так, как на практике важно не пропустить злокачественный процесс – лучше пользоваться границей 0,5. (Патент № 2814782 от 07.04.2023)

Одновременно исследование КТ и МРТ было выполнено 134 больным – 101 пациент со злокачественным поражением и 33 – с доброкачественным. С помощью вычисления индексов злокачественности, по ранее приведенным формулам, выставлен диагноз по результатам МСКТ и МРТ и соотнесен с результатами гистологического исследования.

Результаты МСКТ и МРТ совпадают в 104/134 (77,6%) случаях. При МСКТ диагноз установлен правильно у 109 (81,3%) пациентов, что статистически значимо чаще ( $p=0,031$ ), чем при МРТ – у 95 (70,9%).

Для выбора дальнейшей тактики лечения важно не пропустить злокачественное образование, поэтому при наличии результатов 2 методов диагностики (МСКТ и МРТ) – при выявлении злокачественности процесса хотя бы одним из методов, мы считали опухоль злокачественной.

Информативность совместного использования КТ и МРТ ( $n=134$ )

истинно-положительные - 99(73,9%), истинно-отрицательные - 5(3,7%), ложно-положительные - 28(20,9%), ложно-отрицательные – 2(1,5%).



При данном подходе чувствительность увеличивается до 98%, но специфичность снижается до 15,2%, точность 77,6%. Прогностическая ценность положительного результата – 78,0%, прогностическая ценность отрицательного результата – 71,4%.

**(Патент №2831338 от 26.04.2024).**

В данной работе мы видим, что проведение двух методов лучевой диагностики значительно увеличивает процент точности.

Вымывание контрастного вещества из надпочечников может быть рассчитано с использованием значений плотности, измеряемых в образовании надпочечника в нативной, портальной фазах и в отсроченной фазе сканирования через 15 минут после введения контрастного вещества (плотность измеряется в единицах Хаусфилда (HU)). В основном вымывание контраста используется в диагностике аденом надпочечника.

Абсолютное вымывание  $[(\text{HU портальная фаза}) - (\text{HU отсроченное})] / [(\text{HU портальная фаза}) - (\text{HU нативная фаза})] \times 100 > 60\%$  вымывания с высокой долей вероятности указывает на аденому надпочечника.

Относительное вымывание  $[(\text{HU портальная фаза}) - (\text{HU отсроченное})] / (\text{HU портальная фаза}) \times 100 > 40\%$  вымывания с высокой долей вероятности указывает на аденому надпочечника.

Вымывание контрастного вещества рассчитывается на основе значений плотности образований в нативной, портальной (распределение контраста по венам) или отсроченной (выведение контраста через мочевыделительную систему) фазе сканирования через 15 минут после введения контрастного вещества. Нативная плотность измеряется в единицах Хаусфилда (HU).

Мы сравнили информативность применения общепринятого метода вычисления абсолютного и относительного индекса вымывания контраста при КТ исследовании и предложенного нами индекса злокачественности.

Информативность применения абсолютного и относительного индекса вымывания контраста при КТ исследовании (n=136)

Истинно-положительные абсолютный 87 (64,0%), относительный 101 (74,3%). Истинно-отрицательные абсолютный 1 (0,7%), относительный 1 (0,7%). Ложно-положительные абсолютный 34 (25,0%) относительный 34 (25,0%). Ложно-отрицательные абсолютный 14 (10,3%). Значения для предложенной нами модели КТ: истинно-положительные 91(66,9%), истинно-отрицательные 20(14,7%), ложно-положительные 15(11,0%), ложно-отрицательные 10(7,4%).

Показатели информативности:

Чувствительность, (%) абсолютный 86,1, относительный 100, предложенная модель 90,1. Специфичность, (%) абсолютный 2,9, относительный 2,9, предложенная модель 57,1. Точность, (%) абсолютный 64,7, относительный 75,0, предложенная модель 81,6. Прогностическая ценность положительного результата, (%) абсолютный 71,9, относительный 74,8, предложенная модель 85,8. Прогностическая ценность отрицательного результата, (%) абсолютный 6,7, относительный 100, предложенная модель 66,7.

Таким образом, предложенная нами модель, в нашем исследовании, при высокой чувствительности показала лучшие результаты в специфичности и точности установления злокачественной природы образований. Также выше прогностическая ценность получения положительного результата с использованием нашего подхода.

## Выводы

1. В выявлении объемных поражений надпочечника УЗИ имеет несомненные преимущества, связанные с его простотой и неинвазивностью. Метод позволяет наиболее точно оценить размеры образования - 77,7%, его структуру 95,0% и контуры 95,0%.

2. В режиме МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием показательными будут значения плотности в нативную фазу более 31,0 HU и значения коэффициента неоднородности в нативную фазу более 10,0, также значения плотности в постконтрастную фазу более 67,4 HU – статистически значимо соответствует злокачественной природе образования. Совокупная чувствительность и точность этих показателей составляет соответственно 90,1% и 81,3%.

3. В режиме МРТ с внутривенным болюсным контрастированием определяются значения сигнала нормированного к поясничной мышце для T2 ВИ - 2,22, T2 ВИ fs – 2,43, T1 ВИ нативная фаза -0,77, T1 ВИ венозная фаза -1,2, T1 ВИ поственозная фаза -1,24, T1 ВИ отсроченная фаза -1,45 – превышение значения которых статистически значимо соответствует злокачественной природе образования. При выполнении МРТ наиболее информативные показатели касаются нормированного значения интенсивности сигнала в T2 ВИ, T2 ВИ fs и T1 ВИ поственозную фазу. Совокупная чувствительность и точность составляют соответственно 91,1% и 74,2%.

4. На первом этапе следует проводить ультразвуковое исследование, при обнаружении новообразований средней или повышенной эхогенности с кальцинатными включениями или кистозными зонами необходимо включать в алгоритм обследования пациентов проведение МСКТ или МРТ с в/в контрастированием.

Определение индекса злокачественности по данным МСКТ позволяет с точностью до 81,6%, а по данным МРТ с точностью до 74,2% отличить

злокачественное образование от доброкачественного. При совместном использовании МСКТ и МРТ чувствительность возрастает до 98,0%, Совместное проведение методик повышает диагностическую точность до 77,6 %.

## **Практические рекомендации**

1) При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства целесообразно включение в зону исследования области надпочечников для скрининга бессимптомно протекающих опухолевых поражений.

2) В случае выявления новообразования надпочечника независимо от его размеров для уточнения характера выявленных изменений необходимо проведение компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

3) Информативным дифференциально-диагностическим признаком опухолей надпочечников является структура новообразования и степень и характер васкуляризации, что определяет его неоднородность, поэтому необходимо включать в алгоритм обследования пациентов проведение МСКТ или МРТ с в/в контрастированием всем пациентам. При подозрении на злокачественный процесс целесообразно совместное проведение методик МСКТ и МРТ, что повышает диагностическую точность до 77,6 %.

4) При отсутствии гормональных и лучевых признаков злокачественного роста у больных с новообразованиями надпочечников размером менее 3 см рекомендуется наблюдение в динамике с проведением повторных обследований 1 раз в 6—12 месяцев. В ходе предоперационной подготовки у пациентов с опухолями надпочечников более 3 см в диаметре необходимо выполнение компьютерной томографии с внутривенным контрастированием или магнитно-резонансной томографии.

## Список сокращений и обозначений

ДВИ - диффузионно-взвешенные изображения  
ДВИ-МРТ - диффузионно-взвешенное изображение при магнитно-резонансной томографии  
ДКУ - динамическая МРТ с контрастным усилением  
ИКД - измеряемый коэффициент диффузии (карта)  
ИО - истинно отрицательный результат  
ИП - истинно положительный результат  
ИС - интенсивность сигнала  
КТ - компьютерная томография  
КУ - контрастное усиление  
ЛО - ложноотрицательный результат  
ЛП - ложноположительный результат  
ЛУ - лимфатические узлы  
МСКТ- мультисрезовая компьютерная томография  
МР - магнитно-резонансный  
МР-сигнал - магнитно-резонансный сигнал  
МРКС - магнитно-резонансное контрастное средство  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
НИИ ДОиГ – научный исследовательский институт детской онкологии и гематологии  
ОИС - относительная интенсивность сигнала  
ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография  
ПЭТ/КТ - позитронно-эмиссионная компьютерная томография  
ПЭТ/МРТ - позитронно-эмиссионная магнитно-резонансная томография  
РФП - радиофармпрепарат  
СД - стандартное отклонение интенсивности сигнала  
Т1ВИ - T1 взвешенные изображения  
Т2ВИ - T2 взвешенные изображения  
Т2ВИ fs - T2 взвешенные изображения с жироподавлением сигнала  
Т1ВИ пре – T1 взвешенные изображения преартериальная фаза  
Т1ВИ арт – T1 взвешенные изображения артериальная фаза  
Т1ВИ вен – T1 взвешенные изображения венозная фаза  
Т1ВИ пост – T1 взвешенные изображения поственозная(выделительная) фаза  
Т1ВИ отср – T1 взвешенные изображения отсроченная фаза  
УЗИ - ультразвуковое исследование  
ФДГ - фтордезоксиглюкоза  
ХЛТ - химио-лучевая терапия

ADC - apparent diffusion coefficient  
APW – абсолютный процент вымывания контрастного вещества.  
AUC - area under ROC curve или площадь под ROC-кривой (см. ниже) или кривой ошибок  
CIN - Cervical Intraepithelial Neoplasia или цервикальная интраэпителиальная неоплазия  
Cut-off - разделительное значение  
FIGO - The International Federation of Gynecology and Obstetrics или международная федерация акушеров-гинекологов  
FSE/TSE - Fast/turbo spin echo или быстрое/ турбо спин-эхо  
FOV - Field Of View или поле зрения  
MIBG - (метайодбензилгуанидин) – это диагностический визуализационный тест, используемый для выявления некоторых типов опухолей, в частности нейроэндокринных опухолей.  
ROC-кривая - receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника) или кривая ошибок: график для оценки качества классификации разделения объектов на две группы с отображением соотношений между долей объектов от общего количества объектов в выборке действительно соответствующих тому или иному критерию (то есть верно классифицированных, как несущих признак) и долей объектов от общего количества объектов в выборке не соответствующих тому или иному критерию, но ошибочно классифицированных, как несущих признак при выборе конкретного порога решающего правила.  
RPW - относительный процент вымывания контрастного вещества.  
SPACE - Sampling Perfection with Application optimized Contrast using different flip angle Evolution или разновидность трехмерной (3D) T2-взвешенной турбо спин-эхо последовательности, использующая неселективные, короткофокусные серии радиочастотных импульсов с переменными углами возбуждения  
SAR - Specific Absorption Rate или поглощаемая энергия радиочастотного импульса  
SCCA - антиген плоскоклеточной карциномы  
TWIST - Time-resolved angiography With Stochastic Trajectories или разновидность трехмерной (3D) T1-взвешенной на основании последовательности градиентного эхо, использующая очищение (spoiling), для динамических исследований с контрастным усилением с заполнением неполной матрицы k-пространства Фурье преобразования всего объекта с включением центральной и периферической ее части только в первой и последних сериях и избирательным заполнением только центральной части (метод keyhole) в процессе динамического исследования после введения магнитно-резонансного контрастного средства  
VIBE - Volumetric Interpolated Breath-hold Examination или разновидность трехмерной (3D) T1-взвешенной на основании последовательности градиентного эхо, использующая очищение (spoiling) и неполное заполнение матрицы k-пространства Фурье преобразования.

## Список литературы

1. Лучевая диагностика опухолей почек, надпочечников, и пороков развития мочевых путей. / Акберов Р. Ф. -- Казань: Казан, гос. мед. акад., 2002.
2. Бобылова М. Ю., Ильина Е. С., Ильина Е. С. Паранеопластические синдромы у детей. Обзор литературы. Клинический пример паранеопластического опсоклонуса-миоклонуса // Лечащий врач. -- 2013. -- Т. 1, № 09.
3. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Коваленко Е. И. Оценка методов диагностики новообразований надпочечников // Хирургия. -- 2002. № 1. -- С. 62-67.
4. Демидов В. Н. Эхолокация надпочечников // Клиническая медицина. -- 1981. -- Т. 59, № 5. -- С. 69-70.
5. Детская онкология. / Дурнов Л. А.: М. : Литера, 1997.
6. Искандеров Ф. И. Злокачественные опухоли надпочечников. -- Москва, 1995. -- С. 44.
7. Кунцевич Г. И. Комплексная ультразвуковая диагностика неорганных забрюшинных образований // Ультразвуковая и функциональная диагностика. -- 2001. № 4. -- С. 21-29.
8. Майстренко Н. А., Сухопара Ю. Н., Вавилов А. Г. Лапароскопическое удаление опухоли надпочечника // Вестн. хир. -- 1997. № №1. -- С. 106-107.
9. Ультразвуковая диагностика заболеваний надпочечников. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. / Митьков В. В.; Под ред. Митьков В. В.: М: Видар, 1996. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике.
10. Нечай А. И., Кишковский С. А., Трофимов В. М. Значение компьютерной томографии в предоперационном распознавании изменений надпочечников // Вестн. хир. -- 1984. -- Т. 132, № 3. -- С. 7174.
11. Эндокринология. / Потемкин В. В. -- 2 изд. -- Москва: Медицина, 1986. -- 441 с.
12. Пчелин И. Г. КТ признаки опухолей надпочечников различного гистологического строения // Вестн. рентгенол. и радиол. -- 1996. № 4. -- С. 76-77.
13. Пыков М. И., Тарачков А. В. Диагностика злокачественных опухолей надпочечников у детей // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. -- 2023. -- Т. 23, № 1. -- С. 56-69.

14. Лучевая диагностика заболеваний надпочечников. / Ремняков В. В., Акберов Р. Ф., Михайлов М. К. и др.: Ижевск: Инвожо, 2007.
15. Сапин М. Р., Сивоглазов В. И. Надпочечники // Анатомия и физиология человека (с возрастными особенностями детского организма). Учебное пособие. -- Москва: Академия, 2002. -- С. 384.
16. Симоненко В. Б., Скляр А. Н., Трофимов В. М. Феохромоцитома // Клиническая медицина. -- 1997. -- Т. 75, № 10. -- С. 31-35.
17. Соловьёва Н. А. Морфологическая гетерогенность аденом коры надпочечников // Архив патологии. -- 1995. -- Т. 57, № 4. -- С. 45-50.
18. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография брюшной полости: учебный атлас. / Терновой С. К., Сеницин В. Е.; Под ред. Терновой С. К.: М: Видар-М, 2000.
19. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ. -- Москва: РОНЦ, 1999. -- С. 281.
20. Черемисин В. М., Пчелин И. Г., Савелло В. Е. Компьютерно-томографическая характеристика опухолей надпочечников // Вестн. рентгенол. и радиол. -- 1996. № 2. -- С. 22-25.
21. Шкроб О. С., Ветшев П. С., Беличенко О. И. и др. Информативность различных диагностических методов при синдроме Кушинга // Хирургия. -- 1995. № 1. -- С. 4-7.
22. Kellnar S., Deindl C., Trammer A. [Differential "adrenal gland tumor-adrenal gland hemorrhage" diagnosis. A sonographic follow-up] // Monatsschr Kinderheilkd. -- 1989. -- Jun. -- Т. 137, № 6. -- С. 347-9.
23. Aftab S., Yasmeen T., Hamid M. H. и др. Pheochromocytoma: a rare cause of childhood hypertensive encephalopathy // J Coll Physicians Surg Pak. -- 2012. -- Aug. -- Т. 22, № 8. -- С. 536-8.
24. Aggarwal A., Das C. J. Contrast-enhanced ultrasound in evaluation of adrenal lesions with CT/MRI correlation // Br J Radiol. -- 2021. -- Apr 1. -- Т. 94, № 1120. -- С. 20201170.
25. Agrons G. A., Lonergan G. J., Dickey G. E. и др. Adrenocortical neoplasms in children: radiologic-pathologic correlation // Radiographics. -- 1999. -- Jul-Aug. -- Т. 19, № 4. -- С. 989-1008.
26. Albano D., Agnello F., Midiri F. и др. Imaging features of adrenal masses // Insights Imaging. -- 2019. -- Jan 25. -- Т. 10, № 1. -- С. 1.
27. Aldhufian M., Sheinis Pickovsky J., Alfaleh H. и др. Prevalence of 'Fat-Poor' Adrenal Adenomas at Chemical-Shift MRI // Can Assoc Radiol J. -- 2023. -- Jun 19. -- С. 8465371231179881.
28. Allan C. A., Kaltsas G., Perry L. и др. Concurrent secretion of aldosterone and cortisol from an adrenal adenoma - value of MRI in



- diagnosis // *Clin Endocrinol (Oxf)*. -- 2000. -- Dec. -- Т. 53, № 6. -- С. 749-53.
29. Alvarado C. S., London W. B., Look A. T. и др. Natural history and biology of stage A neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study // *J Pediatr Hematol Oncol*. -- 2000. -- May-Jun. -- Т. 22, № 3. -- С. 197-205.
  30. Atkinson G. O., Jr., Zaatari G. S., Lorenzo R. L. и др. Cystic neuroblastoma in infants: radiographic and pathologic features // *AJR Am J Roentgenol*. -- 1986. -- Jan. -- Т. 146, № 1. -- С. 113-7.
  31. Balassy C., Navarro O. M., Daneman A. Adrenal masses in children // *Radiol Clin North Am*. -- 2011. -- Jul. -- Т. 49, № 4. -- С. 711-27, vi.
  32. Baldisserotto M., Peletti A. B., Angelo de Araujo M. и др. Beckwith-Wiedemann syndrome and bilateral adrenal pheochromocytoma: sonography and MRI findings // *Pediatr Radiol*. -- 2005. -- Nov. -- Т. 35, № 11. -- С. 1132-4.
  33. Barat M., Cottureau A. S., Gaujoux S. и др. Adrenal Mass Characterization in the Era of Quantitative Imaging: State of the Art // *Cancers (Basel)*. -- 2022. -- Jan 23. -- Т. 14, № 3.
  34. Betz M. J., Zech C. J. Adrenal venous sampling in the diagnostic workup of primary aldosteronism // *Br J Radiol*. -- 2022. -- Jan 1. -- Т. 95, № 1129. -- С. 20210311.
  35. Boland G. W., Blake M. A., Hahn P. F. и др. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization // *Radiology*. -- 2008. -- Dec. -- Т. 249, № 3. -- С. 756-75.
  36. Bonfig W., Bittmann I., Bechtold S. и др. Virilising adrenocortical tumours in children // *Eur J Pediatr*. -- 2003. -- Sep. -- Т. 162, № 9. -- С. 623-8.
  37. Bousvaros A., Kirks D. R., Grossman H. Imaging of neuroblastoma: an overview // *Pediatr Radiol*. -- 1986. -- Т. 16, № 2. -- С. 89-106.
  38. Brink I., Hoegerle S., Klisch J. и др. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma // *Fam Cancer*. -- 2005. -- Т. 4, № 1. -- С. 61-8.
  39. Brisse H. J., McCarville M. B., Granata C. и др. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project // *Radiology*. -- 2011. -- Oct. -- Т. 261, № 1. -- С. 243-57.
  40. Broadley P., Daneman A., Wesson D. и др. Large adrenal cysts in teenage girls: diagnosis and management // *Pediatr Radiol*. -- 1997. -- Jun. -- Т. 27, № 6. -- С. 550-2.
  41. Brodeur G. M., Pritchard J., Berthold F. и др. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment // *J Clin Oncol*. -- 1993. -- Aug. -- Т. 11, № 8. -- С. 1466-77.

42. Brown E. D., Semelka R. C. Magnetic resonance imaging of the adrenal gland and kidney // *Top Magn Reson Imaging*. -- 1995. -- Spring. -- Т. 7, № 2. -- С. 90-101.
43. Caoili E. M., Korobkin M., Francis I. R. и др. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas // *AJR Am J Roentgenol*. -- 2000. -- Nov. -- Т. 175, № 5. -- С. 1411-5.
44. Castilho L. N., Castillo O. A., Denes F. T. и др. Laparoscopic adrenal surgery in children // *J Urol*. -- 2002. -- Jul. -- Т. 168, № 1. -- С. 221-4.
45. Ciftci A. O., Senocak M. E., Tanyel F. C. и др. Adrenocortical tumors in children // *J Pediatr Surg*. -- 2001. -- Apr. -- Т. 36, № 4. -- С. 549-54.
46. Ciftci A. O., Tanyel F. C., Senocak M. E. и др. Pheochromocytoma in children // *J Pediatr Surg*. -- 2001. -- Mar. -- Т. 36, № 3. -- С. 447-52.
47. Colavolpe C., Guedj E., Cammilleri S. и др. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG-negative // *Pediatr Blood Cancer*. -- 2008. -- Dec. -- Т. 51, № 6. -- С. 828-31.
48. Conn J. W., Cohen E. L., Rovner D. R. Landmark article Oct 19, 1964: Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. Distinguishing primary from secondary aldosteronism in hypertensive disease. By Jerome W. Conn, Edwin L. Cohen and David R. Rovner // *Jama*. -- 1985. -- Jan 25. -- Т. 253, № 4. -- С. 558-66.
49. Crimi F., Quaia E., Cabrelle G. и др. Diagnostic Accuracy of CT Texture Analysis in Adrenal Masses: A Systematic Review // *Int J Mol Sci*. -- 2022. -- Jan 7. -- Т. 23, № 2.
50. Curtis M. R., Mooney D. P., Vaccaro T. J. и др. Prenatal ultrasound characterization of the suprarenal mass: distinction between neuroblastoma and subdiaphragmatic extralobar pulmonary sequestration // *J Ultrasound Med*. -- 1997. -- Feb. -- Т. 16, № 2. -- С. 75-83.
51. Dackiw A. P., Lee J. E., Gagel R. F. и др. Adrenal cortical carcinoma // *World J Surg*. -- 2001. -- Jul. -- Т. 25, № 7. -- С. 914-26.
52. Daneman A., Baunin C., Lobo E. и др. Disappearing suprarenal masses in fetuses and infants // *Pediatr Radiol*. -- 1997. -- Aug. -- Т. 27, № 8. -- С. 675-81.
53. Daneman A., Chan H. S., Martin J. Adrenal carcinoma and adenoma in children: a review of 17 patients // *Pediatr Radiol*. -- 1983. -- Т. 13, № 1. -- С. 11-8.
54. Daneman A., Navarro O., Haller J. O. The adrenal and retroperitoneum // *Caffey's pediatric diagnostic imaging / Slovis T. L.* -- Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008. -- С. 2214-33.
55. de Lagausie P., Berrebi D., Michon J. и др. Laparoscopic adrenal surgery for neuroblastomas in children // *J Urol*. -- 2003. -- Sep. -- Т. 170, № 3. -- С. 932-5.

56. Deeg K. H., Bettendorf U., Hofmann V. Differential diagnosis of neonatal adrenal haemorrhage and congenital neuroblastoma by colour coded Doppler sonography and power Doppler sonography // *Eur J Pediatr.* -- 1998. -- Apr. -- T. 157, № 4. -- С. 294-7.
57. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Third edition. WHO Classification of Tumours, Volume 8 IARC WHO Classification of Tumours, No 8. / DeLellis R., Lloyd R., Heitz P.и др. -- Lyon: IARC Press, 2004. WHO Classification of Tumours, Volume 8 IARC WHO Classification of Tumours, No 8.
58. Dietrich R. B., Kangarloo H., Lenarsky С.и др. Neuroblastoma: the role of MR imaging // *AJR Am J Roentgenol.* -- 1987. -- May. -- T. 148, № 5. -- С. 937-42.
59. Doppman J. L., Reinig J. W., Dwyer A. J.и др. Differentiation of adrenal masses by magnetic resonance imaging // *Surgery.* -- 1987. -- Dec. -- T. 102, № 6. -- С. 1018-26.
60. Dunnick N. R., Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status // *AJR Am J Roentgenol.* -- 2002. -- Sep. -- T. 179, № 3. -- С. 559-68.
61. Dunnick N. R., Korobkin M., Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses // *AJR Am J Roentgenol.* -- 1996. -- Oct. -- T. 167, № 4. -- С. 861-7.
62. Eklof O., Mortensson W., Sandstedt B. Suprarenal haematoma versus neuroblastoma complicated by haemorrhage. A diagnostic dilemma in the newborn // *Acta Radiol Diagn (Stockh).* -- 1986. -- Jan-Feb. -- T. 27, № 1. -- С. 3-10.
63. Elsayes K. M., Elmohr M. M., Javadi S.и др. Mimics, pitfalls, and misdiagnoses of adrenal masses on CT and MRI // *Abdom Radiol (NY).* - - 2020. -- Apr. -- T. 45, № 4. -- С. 982-1000.
64. Elsayes K. M., Mukundan G., Narra V. R.и др. Adrenal masses: mr imaging features with pathologic correlation // *Radiographics.* -- 2004. -- Oct. -- T. 24 Suppl 1. -- С. S73-86.
65. Evans A. E., D'Angio G. J., Propert K.и др. Prognostic factor in neuroblastoma // *Cancer.* -- 1987. -- Jun 1. -- T. 59, № 11. -- С. 1853-9.
66. Spontaneous Regression of Cancer /Everson T. C. W. -- Philadelphia: JB Saunder & Co 1968.
67. Fassnacht M., Johansen S., Quinkler M.и др. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification // *Cancer.* -- 2009. -- Jan 15. -- T. 115, № 2. -- С. 243-50.
68. Fishman E. K., Deutch B. M., Hartman D. S.и др. Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation // *AJR Am J Roentgenol.* -- 1987. -- Mar. -- T. 148, № 3. -- С. 531-5.

69. Forman H. P., Leonidas J. C., Berdon W. E. и др. Congenital neuroblastoma: evaluation with multimodality imaging // *Radiology*. -- 1990. -- May. -- Т. 175, № 2. -- С. 365-8.
70. Francis I. R., Glazer G. M., Shapiro В. и др. Complementary roles of CT and 131I-MIBG scintigraphy in diagnosing pheochromocytoma // *AJR Am J Roentgenol*. -- 1983. -- Oct. -- Т. 141, № 4. -- С. 719-25.
71. Gerson R., Tu W., Abreu-Gomez J. и др. Evaluation of the T2-weighted (T2W) adrenal MRI calculator to differentiate adrenal pheochromocytoma from lipid-poor adrenal adenoma // *Eur Radiol*. -- 2022. -- Dec. -- Т. 32, № 12. -- С. 8247-8255.
72. Gill I. S. The case for laparoscopic adrenalectomy // *J. Urol*. -- 2001. -- Т. 166, № 2. -- С. 429-436.
73. Goodman S. N. Neuroblastoma screening data. An epidemiologic analysis // *Am J Dis Child*. -- 1991. -- Dec. -- Т. 145, № 12. -- С. 1415-22.
74. Guo Y. K., Yang Z. G., Li Y. и др. Uncommon adrenal masses: CT and MRI features with histopathologic correlation // *Eur J Radiol*. -- 2007. -- Jun. -- Т. 62, № 3. -- С. 359-70.
75. Hanafy A. K., Mujtaba B., Roman-Colon A. M. и др. Imaging features of adrenal gland masses in the pediatric population // *Abdom Radiol (NY)*. -- 2020. -- Apr. -- Т. 45, № 4. -- С. 964-981.
76. Havekes B., King K., Lai E. W. и др. New imaging approaches to pheochromocytomas and paragangliomas // *Clin Endocrinol (Oxf)*. -- 2010. -- Feb. -- Т. 72, № 2. -- С. 137-45.
77. Havekes B., Romijn J. A., Eisenhofer G. и др. Update on pediatric pheochromocytoma // *Pediatr Nephrol*. -- 2009. -- May. -- Т. 24, № 5. -- С. 943-50.
78. Hedeland H., Ostberg G., Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes // *Acta Med Scand*. -- 1968. -- Sep. -- Т. 184, № 3. -- С. 211-4.
79. Hiorns M. P., Owens C. M. Radiology of neuroblastoma in children // *Eur Radiol*. -- 2001. -- Т. 11, № 10. -- С. 2071-81.
80. Ilias I., Pacak K. Diagnosis and management of tumors of the adrenal medulla // *Horm Metab Res*. -- 2005. -- Dec. -- Т. 37, № 12. -- С. 717-21.
81. Jager P. L., Slart R. H., Corstens F. и др. PET-CT: a matter of opinion? // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. -- 2003. -- Mar. -- Т. 30, № 3. -- С. 470-1; author reply 471.
82. Kann P., Bittinger F., Hengstermann C. и др. [Endosonographic imaging of the adrenal glands: a new method] // *Ultraschall Med*. -- 1998. -- Feb. -- Т. 19, № 1. -- С. 4-9.

83. Kaufman R. A., Babcock D. S. An approach to imaging the upper abdomen in the injured child // *Semin Roentgenol.* -- 1984. -- Oct. -- Т. 19, № 4. -- С. 308-20.
84. Kaufman R. A., Towbin R., Babcock D. S. и др. Upper abdominal trauma in children: imaging evaluation // *AJR Am J Roentgenol.* -- 1984. -- Mar. -- Т. 142, № 3. -- С. 449-60.
85. Kayastha R., Acharya R., Pradhan S. и др. Adrenal Ganglioneuroma // *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* -- 2020. -- Jul-Sept. -- Т. 18, № 71. -- С. 316-319.
86. King K. S., Prodanov T., Kantorovich V. и др. Metastatic pheochromocytoma/paraganglioma related to primary tumor development in childhood or adolescence: significant link to SDHB mutations // *J Clin Oncol.* -- 2011. -- Nov 1. -- Т. 29, № 31. -- С. 4137-42.
87. Kleis M., Daldrup-Link H., Matthay K. и др. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* -- 2009. -- Jan. -- Т. 36, № 1. -- С. 23-36.
88. Kloos R. T., Gross M. D., Francis I. R. и др. Incidentally discovered adrenal masses // *Endocr Rev.* -- 1995. -- Aug. -- Т. 16, № 4. -- С. 460-84.
89. Korobkin M., White E. A., Kressel H. Y. и др. Computed tomography in the diagnosis of adrenal disease // *AJR Am J Roentgenol.* -- 1979. -- Feb. -- Т. 132, № 2. -- С. 231-8.
90. Lanoix J., Djelouah M., Chocardelle L. и др. Differentiation between heterogeneous adrenal adenoma and non-adenoma adrenal lesion with CT and MRI // *Abdom Radiol (NY).* -- 2022. -- Mar. -- Т. 47, № 3. -- С. 1098-1111.
91. Lenders J. W., Eisenhofer G., Mannelli M. и др. Pheochromocytoma // *Lancet.* -- 2005. -- Aug 20-26. -- Т. 366, № 9486. -- С. 665-75.
92. Lightner E. S., Levine L. S. The adrenal incidentaloma. A pediatric perspective // *Am J Dis Child.* -- 1993. -- Dec. -- Т. 147, № 12. -- С. 1274-6.
93. Little A. F. Adrenal gland and renal sonography // *World J Surg.* -- 2000. -- Feb. -- Т. 24, № 2. -- С. 171-82.
94. Lockhart M. E., Smith J. K., Kenney P. J. Imaging of adrenal masses // *Eur J Radiol.* -- 2002. -- Feb. -- Т. 41, № 2. -- С. 95-112.
95. Renal and Adrenal Tumors: Pathology, Radiology, Ultrasonography, Magnetic Resonance. Mri, Therapy, Immunology. / Lohr E., Leder L.-D.: Springer-Verlag, 1987. Mri, Therapy, Immunology. -- 275 с.
96. Macfarlane D. A. Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases // *Ann R Coll Surg Engl.* -- 1958. -- Sep. -- Т. 23, № 3. -- С. 155-86.

97. Maurea S., Mainolfi C., Bazzicalupo L. и др. Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions // *AJR Am J Roentgenol.* -- 1999. -- Jul. -- Т. 173, № 1. -- С. 25-9.
98. Mc Dowell H., Losty P., Barnes N. и др. Utility of FDG-PET/CT in the follow-up of neuroblastoma which became MIBG-negative // *Pediatr Blood Cancer.* -- 2009. -- Apr. -- Т. 52, № 4. -- С. 552.
99. McHugh K. Renal and adrenal tumours in children // *Cancer Imaging.* -- 2007. -- Т. 7. -- С. 41-51.
100. McPhedran R., Gerson R., Alfaleh H. и др. Inter-individual comparison of diagnostic accuracy of adrenal washout CT compared to chemical shift MRI plus the T2-weighted (T2W) adrenal MRI calculator in indeterminate adrenal masses: a retrospective non-inferiority study // *Abdom Radiol (NY).* -- 2022. -- Jul. -- Т. 47, № 7. -- С. 2453-2461.
101. Micali F., Porena M., Vespasiani G. и др. Advances in Diagnosis and Treatment of Adrenal Tumors // *Testicular Cancer and Other Tumors of the Genitourinary Tract / Pavone-Macaluso M. и др.* Springer US, 1985. - - С. 475-493.
102. Michalkiewicz E., Sandrini R., Figueiredo V. и др. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry // *J Clin Oncol.* -- 2004. -- Mar 1. -- Т. 22, № 5. -- С. 838-45.
103. Miller W. A case of neuroblastoma with the inferior vena cava syndrome // *Pol Tyg Lek.* -- 1968. -- Nov 25. -- Т. 23, № 48. -- С. 1857-8.
104. Monclair T., Brodeur G. M., Ambros P. F. и др. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report // *J Clin Oncol.* -- 2009. -- Jan 10. -- Т. 27, № 2. -- С. 298-303.
105. Mueller S., Matthay K. K. Neuroblastoma: biology and staging // *Curr Oncol Rep.* -- 2009. -- Nov. -- Т. 11, № 6. -- С. 431-8.
106. Murphy J. J., Tawfeeq M., Chang B. и др. Early experience with PET/CT scan in the evaluation of pediatric abdominal neoplasms // *J Pediatr Surg.* -- 2008. -- Dec. -- Т. 43, № 12. -- С. 2186-92.
107. Nuchtern J. G. Perinatal neuroblastoma // *Semin Pediatr Surg.* -- 2006. -- Feb. -- Т. 15, № 1. -- С. 10-6.
108. Özcan H. N., Tan A. A., Ardıçlı B. и др. Imaging findings of primary adrenal tumors in pediatric patients // *Diagn Interv Radiol.* -- 2021. -- Nov. -- Т. 27, № 6. -- С. 811-815.
109. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H. и др. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005 // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* -- 2007. - - Feb. -- Т. 3, № 2. -- С. 92-102.

110. Paloka R., Gopireddy D. R., Virarkar M.и др. Multimodality imaging of adrenal gland pathologies: A comprehensive pictorial review // *J Clin Imaging Sci.* -- 2022. -- Т. 12. -- С. 62.
111. Paterson A. Adrenal pathology in childhood: a spectrum of disease // *Eur Radiol.* -- 2002. -- Oct. -- Т. 12, № 10. -- С. 2491-508.
112. Pham T. H., Moir C., Thompson G. B.и др. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center // *Pediatrics.* -- 2006. -- Sep. -- Т. 118, № 3. -- С. 1109-17.
113. Reddy V. S., O'Neill J. A., Jr., Holcomb G. W., 3rdи др. Twenty-five-year surgical experience with pheochromocytoma in children // *Am Surg.* -- 2000. -- Dec. -- Т. 66, № 12. -- С. 1085-91; discussion 1092.
114. Rha S. E., Byun J. Y., Jung S. E.и др. Neurogenic tumors in the abdomen: tumor types and imaging characteristics // *Radiographics.* -- 2003. -- Jan-Feb. -- Т. 23, № 1. -- С. 29-43.
115. Ribeiro R. C., Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumours // *Eur J Cancer.* -- 2004. -- May. -- Т. 40, № 8. -- С. 1117-26.
116. Roca I., Simo M., Sabado C.и др. PET/CT in paediatrics: it is time to increase its use! // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* -- 2007. -- May. -- Т. 34, № 5. -- С. 628-9.
117. Ross J. H. Pheochromocytoma. Special considerations in children // *Urol Clin North Am.* -- 2000. -- Aug. -- Т. 27, № 3. -- С. 393-402.
118. Rothenberg A. B., Berdon W. E., D'Angio G. J.и др. Neuroblastoma-remembering the three physicians who described it a century ago: James Homer Wright, William Pepper, and Robert Hutchison // *Pediatr Radiol.* -- 2009. -- Feb. -- Т. 39, № 2. -- С. 155-60.
119. Rozenblit A., Morehouse H. T., Amis E. S., Jr. Cystic adrenal lesions: CT features // *Radiology.* -- 1996. -- Nov. -- Т. 201, № 2. -- С. 541-8.
120. Rufini V., Calcagni M. L., Baum R. P. Imaging of neuroendocrine tumors // *Semin Nucl Med.* -- 2006. -- Jul. -- Т. 36, № 3. -- С. 228-47.
121. Sahdev A. Imaging incidental adrenal lesions // *Br J Radiol.* -- 2023. -- Feb. -- Т. 96, № 1142. -- С. 20220281.
122. Sample W. F., Sarti D. A. Computed tomography and gray scale ultrasonography of the adrenal gland: a comparative study // *Radiology.* -- 1978. -- Aug. -- Т. 128, № 2. -- С. 377-83.
123. Sbardella E., Grossman A. B. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* -- 2020. -- Mar. -- Т. 34, № 2. -- С. 101346.
124. Schultz C. L., Haaga J. R., Fletcher B. D.и др. Magnetic resonance imaging of the adrenal glands: a comparison with computed tomography // *AJR Am J Roentgenol.* -- 1984. -- Dec. -- Т. 143, № 6. -- С. 1235-40.

125. Sharp S. E., Gelfand M. J., Shulkin B. L. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma // *Semin Nucl Med.* -- 2011. -- Sep. -- Т. 41, № 5. -- С. 345-53.
126. Shore R. M. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in children // *Pediatr Ann.* -- 2008. -- Jun. -- Т. 37, № 6. -- С. 404-12.
127. Simon T., Hero B., Benz-Bohm G. и др. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial // *Pediatr Blood Cancer.* -- 2008. -- May. -- Т. 50, № 5. -- С. 965-9.
128. Simpson E. R., Gallie B. L., Saakyan S. и др. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma // *JAMA Ophthalmol.* -- 2015. -- Jan 2.
129. Song J. H., Mayo-Smith W. W. Current status of imaging for adrenal gland tumors // *Surg Oncol Clin N Am.* -- 2014. -- Oct. -- Т. 23, № 4. -- С. 847-61.
130. Stankard M., Gopireddy D., Lall C. Role of MRI in the Diagnosis of Large Right Adrenal Abscess // *Cureus.* -- 2020. -- Oct 16. -- Т. 12, № 10. -- С. e10986.
131. Suga K., Ogasawara N., Ariga M. и др. Alteration of myocardial metaiodobenzylguanidine uptake after treatment of pheochromocytoma and neuroblastoma // *Eur J Nucl Med.* -- 2000. -- May. -- Т. 27, № 5. -- С. 574-82.
132. Sullivan M., Boileau M., Hodges C. V. Adrenal cortical carcinoma // *J Urol.* -- 1978. -- Dec. -- Т. 120, № 6. -- С. 660-5.
133. Tu W., Abreu-Gomez J., Udare A. и др. Utility of T2-weighted MRI to Differentiate Adrenal Metastases from Lipid-Poor Adrenal Adenomas // *Radiol Imaging Cancer.* -- 2020. -- Nov. -- Т. 2, № 6. -- С. e200011.
134. Tuchman M., Ramnaraine M. L., Woods W. G. и др. Three years of experience with random urinary homovanillic and vanillylmandelic acid levels in the diagnosis of neuroblastoma // *Pediatrics.* -- 1987. -- Feb. -- Т. 79, № 2. -- С. 203-5.
135. Waguespack S. G., Rich T., Grubbs E. и др. A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma // *J Clin Endocrinol Metab.* -- 2010. -- May. -- Т. 95, № 5. -- С. 2023-37.
136. Wang K., Tang G., Peng Y. и др. Adrenal pheochromocytoma: is it all or the tip of the iceberg? // *Jpn J Radiol.* -- 2022. -- Feb. -- Т. 40, № 2. -- С. 120-134.
137. Wang M. X., Mahmoud H. S., Klimkowski S. и др. Cystic adrenal masses: spectrum of multimodality imaging features and pathological correlation // *Clin Radiol.* -- 2022. -- Jul. -- Т. 77, № 7. -- С. 479-488.



138. Wegner E. A., Barrington S. F., Kingston J. E. и др. The impact of PET scanning on management of paediatric oncology patients // Eur J Nucl Med Mol Imaging. -- 2005. -- Jan. -- Т. 32, № 1. -- С. 23-30.
139. Weinstein J. L., Katzenstein H. M., Cohn S. L. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma // Oncologist. -- 2003. -- Т. 8, № 3. -- С. 278-92.
140. Werner R. A., Schirbel A., Buck A. K. и др. Adrenal functional imaging // Presse Med. -- 2022. -- Jun. -- Т. 51, № 2. -- С. 104114.
141. Westra S. J., Zaninovic A. C., Hall T. R. и др. Imaging of the adrenal gland in children // Radiographics. -- 1994. -- Nov. -- Т. 14, № 6. -- С. 1323-40.
142. Wieneke J. A., Thompson L. D., Heffess C. S. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients // Am J Surg Pathol. -- 2003. - - Jul. -- Т. 27, № 7. -- С. 867-81.
143. Wright J. H. NEUROCYTOMA OR NEUROBLASTOMA, A KIND OF TUMOR NOT GENERALLY RECOGNIZED // J Exp Med. -- 1910. -- Jul 23. -- Т. 12, № 4. -- С. 556-61.
144. Zelinka T. Adrenal incidentaloma // Vnitr Lek. -- 2022. -- Fall. -- Т. 68, № E-3. -- С. 22-25.