

**ФЕОХРОМОЦИТОМА:  
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИКА,  
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ  
К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

Минск БГМУ 2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ЭНДОКРИНОЛОГИИ

**ФЕОХРОМОЦИТОМА:  
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИКА,  
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ  
К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2018

УДК 616-006.488-092-07-08(075.8)

ББК 54.15я73

Ф42

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 16.05.2018 г., протокол № 9

Авторы: канд. мед. наук, доц. Е. Г. Мохорт; канд. мед. наук, доц. Е. И. Шишко;  
канд. мед. наук, доц. И. К. Билодид; д-р мед. наук, проф. А. П. Шепелькевич; д-р мед.  
наук, проф. Т. В. Мохорт

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Белорусской меди-  
цинской академии последипломного образования И. И. Бурко; канд. мед. наук, доц.,  
зав. каф. внутренних болезней Гродненского государственного медицинского универ-  
ситета Л. В. Никонова

**Феохромоцитома** : патофизиология, клиника, современные подходы к диа-  
Ф42 гностике и лечению : учебно-методическое пособие / Е. Г. Мохорт [и др.]. –  
Минск : БГМУ, 2018. – 22 с.

ISBN 978-985-21-0142-4.

Обобщены современные взгляды на диагностику и лечение феохромоцитомы на основе дока-  
зательной медицины.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов лечебного и военно-медицинского факультетов,  
врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616-006.488-092-07-08(075.8)

ББК 54.15я73

ISBN 978-985-21-0142-4

© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет, 2018

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Тема занятия:** «Феохромоцитома: патофизиология, клиника, современные подходы к диагностике и лечению».

**Общее время занятия:** 1 ч.

Актуальность выбора данной темы определяется многообразием патофизиологических механизмов развития заболевания. Действие гормонов, вырабатываемых опухолью, обуславливает широкую вариабельность симптоматики и сложность в диагностике. При этом своевременная диагностика непосредственно влияет на прогноз и качество жизни пациентов.

**Цель занятия:** изучить современные возможности диагностики и лечения феохромоцитомы (ФХ) на основе доказательной медицины.

**Задачи занятия:**

1. Изучить патофизиологические механизмы при ФХ.
2. Освоить основные принципы диагностики.
3. Изучить стратегии лечения.

## ВВЕДЕНИЕ

Первое описание ФХ датируется 1886 г., когда немецкий патологоанатом Frankel впервые описал ФХ, найденную при аутопсии в двух надпочечниках у 18-летней девушки, внезапно умершей от коллапса. Однако до сих пор одной из наиболее сложных и в то же время интересных проблем эндокринологии считается лечение пациентов с опухолями, секретирующими катехоламины (КА).

**Феохромоцитома** — гормонально-активная опухоль хромоаффинных клеток симпатoadренальной системы надпочечниковой или вненадпочечниковой локализации, секретирующая избыточное количество КА (адреналина, норадреналина (НА), дофамина). **Параганглиома** — опухоль, происходящая из вненадпочечниковых хромоаффинных клеток симпатического паравертебрального ганглия грудной клетки, брюшной полости и таза или парасимпатических ганглиев (нехромоаффинная ткань), расположенных вдоль языкоглоточных и вагусных нервов шеи и основания черепа. ФХ — частный случай параганглиом, может являться составляющей синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) [1].

Клетки диффузной симпатической нервной системы, симпатических паравертебральных, паравазальных ганглиев и мозгового вещества надпочечников имеют единое происхождение — нейроэктодермальные клетки, из которых возможно развитие ФХ. Кроме того, диффузные очаги хромоаффинной ткани располагаются в оболочках различных органов (перикард, стенка мочевого пузыря, менингеальные оболочки), в околопрямокишеч-

ной клетчатке, простате, в *glomus carotis*. Небольшие группы хромоаффинных клеток могут располагаться практически в любой области туловища, головы и шеи человека (рис. 1).

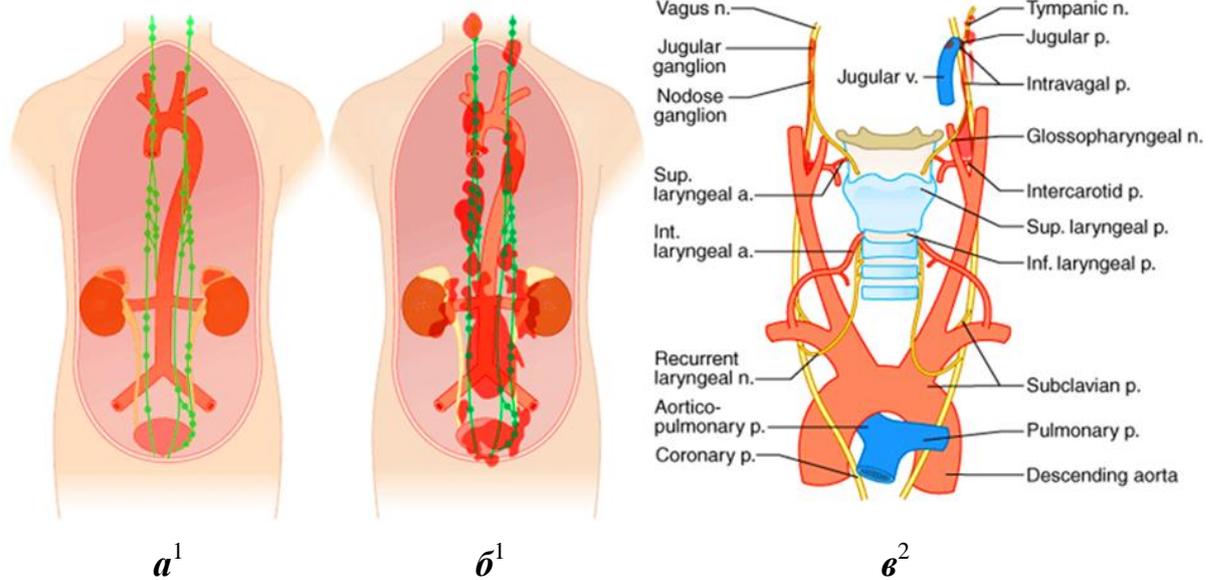


Рис. 1. Топическая локализация феохромоцитомы и параганглиомы (обозначены красным):

*a* — феохромоцитома в надпочечнике; *б* — феохромоцитома вненадпочечниковой локализации; *в* — параганглиома в области головы и шеи

Результатом является то, что на дооперационном этапе и даже интраоперационно иногда невозможно четко определить органную принадлежность хромоаффинной опухоли. Например, опухоль по результатам топических исследований, казавшаяся исходящей из надпочечника, во время интраоперационной ревизии оказывается к нему тесно прилегающей, расположенной в области ворот почек.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛИНИКА

В настоящее время не представляется возможным говорить об абсолютной прижизненной диагностике хромоаффинных опухолей надпочечников. Есть мнение, что приблизительно у  $\frac{1}{3}$  пациентов диагноз ФХ при жизни установить не представляется возможным. ФХ встречается у 0,2–0,6 % пациентов с постоянной формой артериальной гипертензии (АГ), особенно диастолическим АД. В общей популяции ФХ встречаются сравнитель-

<sup>1</sup> W. M. Manger, R. W. Gifford. Clinical and experimental pheochromocytoma. Cambridge: Blackwell Science, 1996.

<sup>2</sup> G. G. Glenner, P. M. Grimley. Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptors): atlas of tumor pathology. 2nd series, fascicle 9. Washington DC: AFIP, 1974.

но редко, менее 1 случая на 200 тыс. населения в год, а заболеваемость составляет не более 1 человека на 2 млн населения. При оценке выявления ФХ по данным аутопсии их распространенность составляет 0,05–0,1 %. Опухоль может возникнуть в любом возрасте (чаще между 20–40 годами) с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Множественные опухоли обнаруживаются в 8–10 % случаев [1, 2].

В 80 % случаев ФХ возникают спорадически, в 10–20 % случаев носят семейный характер. По данным проспективных и ретроспективных генетических исследований на больших выборках пациентов с хромоффинными опухолями выявлено, что до 25–30 % пациентов имеют генетические дефекты, передающиеся по аутосомно-доминантному типу. Именно эти мутации ответственны за фенотипическую реализацию ФХ, поэтому единственным надежным методом диагностики наследственного характера заболевания является генетическое типирование, которое должно быть доступно, так как необходимо для определения лечебной тактики [1, 2, 3, 4, 6]. Известно, что ФХ могут быть проявлением нескольких наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу, в том числе:

- МЭН 2А, или синдрома Сиппла (в сочетании с медуллярным раком щитовидной железы и достаточно редко с гиперплазией и/или аденомами околощитовидных желез, а также кожным амилоидозом);

- МЭН 2В, или синдрома Горлина (в сочетании с медуллярным раком щитовидной железы, кожными невриномами, АГ, морфаноподобной внешностью (кифосколиоз или лордоз, гипермобильность суставов), множественными ганглионевромами слизистой ЖКТ);

- синдрома фон Хиппеля–Линдау (в сочетании с гемангиоматозом сетчатки, спинномозговыми гемангиомами и гемангиобластомами, реже со светлоклеточным раком почки, множественными кистами почек, поджелудочной железы, опухолями среднего уха и др.);

- нейрофиброматоза 1-го типа (в сочетании с множественным нейрофиброматозом, костными аномалиями, глиомами центральной нервной системы, макроцефалией, когнитивным дефицитом).

В клетках ФХ синтезируются КА, выброс которых может провоцироваться изменениями кровотока, некрозом в ткани опухоли и другими причинами, которые и определяют симптоматику заболевания. Кроме того, ФХ секретируют большое число пептидов, в том числе эндогенные опиоиды, адреномедуллин, эндотелин, эритропоэтин, нейропептид Y (мощный вазоконстриктор) и др. Разнообразие адренергического рецепторного аппарата, большое количество органов, в которых он представлен, возможность смешанной опухолевой секреции — факторы, объясняющие разнообразие клинических проявлений. Не случайно ФХ образно называют и «великим имитатором» (J. L. De Courcy), и «импрессионистской опухолью».

ФХ обычно дебютирует признаками, связанными с избыточной продукцией КА и их системным действием на органы и системы с преобладанием, как правило, сердечно-сосудистых изменений. Однако далеко не всегда гемодинамические колебания при ФХ оказываются прямым следствием увеличенной выработки КА непосредственно опухолью. К факторам, влияющим на колебания АД при ФХ, относится наличие значительного запаса КА в окончаниях симпатических нервов. НА, выделяемый этими окончаниями, действует на рецепторы эфферентных клеток в синапсе, поэтому любая стимуляция симпатической нервной системы может стимулировать криз, вызванный нейрогенными эффектами НА, выброшенного из синаптических депо, а не из хромаффинной опухоли. В этом случае не наблюдается значительного повышения концентрации КА в крови, вектор и амплитуда изменения частоты сердечных сокращений переменны и индивидуальны, неоднозначна и реакция сосудов на гиперсекрецию КА.

Патофизиологические изменения при ФХ включают развитие централизации кровообращения и уменьшение объема циркулирующей жидкости в результате повышения периферического сосудистого сопротивления и эффекта шунтирования. Гиповолемия усугубляется выходом жидкости из сосудистого русла в так называемое третье пространство из-за изменения проницаемости сосудистой стенки вследствие формирования фибромускулярной дисплазии при длительном сосудистом спазме в результате стойкой вазоконстрикции. Развитие гиповолемии усугубляют потливость и хронические запоры. Гиповолемия при ФХ — один из ведущих синдромов, определяющих тяжесть состояния пациента, кроме того, она маскирует результаты измерения периферического АД, что приводит к диагностическим ошибкам. Синдром гиповолемии в значительной степени ответственен за нарушения микроциркуляции в жизненно важных органах.

Изменения сердечно-сосудистой системы включают развитие морфологических изменений в миокарде на фоне избытка КА. Часто причиной поздней диагностики ФХ является гипердиагностика ишемии миокарда, не имеющая специфических электрокардиографических и лабораторных признаков разрушения миокардиоцитов. При невозможности дифференцировать изменения, возникшие в результате прямого воздействия КА на миокард, возникновение аритмий, некрозов миокарда, лабораторного цитолитического синдрома и электро- и эхокардиографических изменений при ФХ в подавляющем большинстве не связано с изменениями коронарного кровообращения. Поэтому такие термины как «инфаркт», «стенокардия» не следует применять при ФХ, так как трофический (сосудистый) фактор в этой ситуации не является лидирующим в повреждении миокарда [1, 2].

Кардиотоксические изменения при избытке КА обусловлены метаболическими нарушениями и приводят к развитию токсической КА-миокардиодистрофии. Высокая постнагрузка на фоне некоронарогенной миокардиодистрофии или некроза миокарда может привести к возникновению острой левожелудочковой недостаточности (сердечной астме, отеку легких). При длительном анамнезе ФХ и прогрессирующем кардиосклерозе на фоне гипертрофии миокарда возникает концентрическая, а затем дилатационная кардиомиопатия, приводящая к хронической сердечной недостаточности. Пароксизмы нарушения сердечного ритма становятся у этих пациентов фактором высокого риска внезапной сердечной смерти.

На фоне учащения эпизодов выброса КА в кровоток и увеличения интенсивности их секреции может возникнуть состояние неуправляемой гемодинамики, при котором происходит частая и беспорядочная смена эпизодов повышенного и пониженного АД, которое практически не корректируется медикаментозно или отмечается парадоксальный ответ на введение препаратов. Главная угроза в этом состоянии кроется в возможности внезапного развития КА-шока, который отличается от состояния неуправляемой гемодинамики тем, что при его развитии отмечается стойкая неуправляемая артериальная гипотензия на фоне нарушений сердечного ритма и неэффективного сердечного выброса. Это явление обусловлено изменением чувствительности адренорецепторов на фоне постоянной интенсивной стимуляции, истощением клеток проводящей системы сердца, а также изменением механизмов инактивации КА. К прогрессированию артериальной гипотензии приводит гиповолемия, которая прямо пропорциональна интенсивности и продолжительности КА-интоксикации.

Причины синдрома неуправляемой гемодинамики включают:

- любые оперативные вмешательства, травмы, роды в случае недиагностированной ФХ или при известной ФХ без проведения адекватной предоперационной подготовки;
- неправильные диагностические или лечебные решения при лечении ФХ.

При ФХ может развиваться вторичный сахарный диабет, что обусловлено ускорением гликогенолиза в печени и уменьшением выработки инсулина (в результате стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов поджелудочной железы), однако наиболее часто встречается предиабет или стрессовая (пароксизмальная) гипергликемия на фоне гипертензивного криза (10–40 % случаев).

О классическом течении ФХ говорят при наличии гипертонических кризов с внезапным повышением систолического АД, которое может достигать 300 мм рт. ст. Кризы могут провоцироваться незначительной физической нагрузкой, пальпацией живота, иногда приемом  $\beta$ -адреноблокаторов, а при локализации ФХ в стенке мочевого пузыря —

мочеиспусканием; сопровождаются учащенным сердцебиением (до 180 уд./мин), аритмиями и/или изменениями на электрокардиограмме по типу острой коронарной ишемии. Также во время приступа нередко отмечаются тремор, шум в ушах, беспокойство или страх, бледность кожных покровов, особенно кистей и стоп (возможен синдром Рейно), расширенные зрачки, потливость, боли в груди или животе, тошнота или рвота. Продолжительность приступа варьирует от нескольких минут до нескольких часов. Приступ заканчивается обычно внезапно.

К дополнительным симптомам относятся: ортостатическая гипотония, постоянные головные боли, ощущение внутренней дрожи, общая слабость, снижение трудоспособности.

Осложнения ФХ включают: сердечную недостаточность, аритмии, тахикардию, КА-шок, нарушение мозгового кровообращения, почечную недостаточность, гипертоническую энцефалопатию, ишемический колит, расщепляющую аневризму аорты, остановку кровообращения во время введения в общую анестезию; у беременных: лихорадку, эклампсию, шок, смерть матери или плода.

Многочисленные попытки создания моделей клинического течения ФХ в зависимости от преобладающего типа гормональной секреции не увенчались успехом. Это объясняется вариабельностью развития рецепторного аппарата к КА в различных органах, избыточным депонированием КА благодаря механизму обратного нейронального захвата в пресинаптических окончаниях симпатической нервной системы, расстройством рецепторной чувствительности на фоне длительно существующей гиперкатехоламинемии, нарушением системного контроля за гемодинамикой в условиях относительной гиповолемии.

Макроскопически опухоль имеет вид узла шаровидной формы, на разрезе бурого или буровато-серого цвета различных размеров (> 20 см в диаметре). ФХ небольших размеров (1–3 см в диаметре), иногда не имея четкой капсулы, переходят в окружающее мозговое вещество надпочечника. Примерно 10–15 % ФХ являются злокачественными. Вероятность озлокачествления повышается при увеличении экскреции дофамина с мочой, размерах опухоли более 6 см и признаках вненадпочечникового роста. Признаки малигнизации могут проявиться спустя несколько лет после хирургического вмешательства.

В международной гистологической классификации (Женева, ВОЗ, 2000 г.) категория злокачественной ФХ отсутствует, так как морфологические критерии ее озлокачествления до настоящего времени не определены. Ранее считали, что инвазия капсулы и сосудов, ядерный и клеточный полиморфизм, выраженная митотическая активность, наличие очагов некроза являются вполне достаточными признаками для верификации злокачественной ФХ. В настоящее время единственным абсолютным до-

казательством озлокачествления ФХ является метастазирование в анатомические области, в которых отсутствуют параганглии (наиболее часто — лимфатические узлы, кости, легкие, печень) [1, 3, 4, 6].

## ДИАГНОСТИКА

Основанием для обязательного обследования с целью исключения или подтверждения диагноза ФХ являются следующие симптомы (как изолированные, так и выявленные в любой комбинации):

- гипертонические кризы с очень высоким АД, обычно проходящие без лечения;
- АГ у детей;
- гипертонические кризы, провоцируемые приемом лекарств (табл.), наркозом, физической нагрузкой, мочеиспусканием, дефекацией или иными факторами;
- инциденталомы надпочечников;
- множественные ганглионевромы слизистых оболочек ЖКТ, нейрофиброматоз кожи, гемангиоматоз сетчатки;
- ФХ в анамнезе или у родственников.

*Таблица*

**Лекарства, прием которых может вызывать побочные реакции в виде ускорения развития криза у пациентов с феохромоцитомой**

Класс лекарственных средств	Примеры
Антагонисты допамина D <sub>2</sub> -рецепторов (в том числе некоторые противорвотные препараты и нейролептики)	Метоклопрамид, сульпирид, амисульприд, тиаприд, аминазин, прохлорперазин, дроперидол
β-адреноблокаторы	Пропранолол, соталол, тимолол, надолол, лабеталол
Симпатомиметики	Эфедрин, псевдоэфедрин, фенфлурамин, метилфенидат, фентермин, дексамфетамин
Опиоидные анальгетики	Морфин, петидин, трамадол
Ингибиторы обратного захвата НА (в том числе трициклические антидепрессанты)	Амитриптилин, имипрамин
Ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин, флуоксетин
Ингибиторы моноаминоксидазы	Транилципромин, моклобемид, фенелзин
Глюкокортикоиды	Дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, бетаметазон
Пептиды	АКТГ, глюкагон
Миорелаксанты	Сукцинилхолин, тубокурарин, атракуриум

Диагностика ФХ основана на результатах лабораторных исследований и топической диагностики опухоли.

Лабораторная диагностика ФХ включает:

- определение концентрации КА (адреналина, НА) или их метаболитов (ванилилминдальной и гомованилиновой кислот) в моче, собранной за сутки или за 3 ч, прошедших после начала приступа; метод недостаточно специфичен, поэтому в настоящее время не рекомендован экспертами;

- определение свободных КА в плазме (перед забором крови пациент должен спокойно лежать на спине не менее 30 мин.); метод недостаточно надежен из-за быстрого разрушения КА (в течение 10–15 с), а также из-за низкой специфичности;

- золотой стандарт в диагностике ФХ — определение концентрации метанефрина и норметанефрина в плазме или в суточной моче (чувствительность метода достигает 99 %, специфичность — 85–89 %). Даже при невысоком уровне КА в крови уровень метанефринов в крови при ФХ всегда повышен. Метанефрины устойчивы в течение 24 ч, поэтому их определение не связано по времени с моментом выброса гормонов опухоли. У пациентов с ФХ в подавляющем большинстве случаев повышен хотя бы один показатель (норметанефрин > 400 нг/л (2,2 нмоль/л) или метанефрин > 236 нг/л (1,2 нмоль/л)).

Ложноположительные результаты тестирования могут быть обусловлены использованием лекарственных препаратов (трициклические антидепрессанты, феноксibenзамин, леводопа, мочегонные в высокой дозе), других веществ (кофе, никотин, контрастные вещества, злаковые) или состояниями (застойная сердечная недостаточность, стресс, депрессия, панические расстройства), которые могут влиять на саму методику определения концентрации КА или на их метаболизм. Таким образом, отрицательный результат определения концентрации КА на фоне приема вышеперечисленных препаратов, веществ и состояний можно считать в своем роде высокочувствительным тестом, особенно при проведении исследования методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим или электрохимическим методом [4].

Для подтверждения гормональной активности опухоли длительное время использовались провокационные (гистамин, глюкагон, метоклопрамид, физическая нагрузка) и подавляющие (клонидин, фентоламин) тесты. Провокационные пробы сопряжены с большим количеством осложнений, поэтому практически не используются.

Центральные агонисты  $\alpha$ -адренорецепторов понижают тонус сосудодвигательного центра продолговатого мозга и подавляют импульсацию в симпатическом звене периферической нервной системы на пресинаптическом уровне, однако неспособны подавить секрецию КА опухолью. Согласно стандартной методике первый забор крови проводят для определения базальной концентрации метанефринов, повторный — через 3 ч после приема клонидина в дозе 0,3 мг на 70 кг массы тела. Критерием исключе-

ния диагноза ФХ считают снижение концентрации норметанефрина в плазме крови до нормальных значений. Специфичность метода достигает 100 %, чувствительность — до 98 %. Таким образом, тест с клонидином в комбинации с определением концентрации норметанефрина в крови или в моче — эффективный и надежный метод исключения ложноположительных результатов.

В сомнительных случаях целесообразно определить концентрацию хромогранина А в крови. Она повышена у 86 % пациентов с ФХ. Определение концентрации хромогранина А часто используют при ведении пациентов со злокачественной ФХ, как маркер наличия опухоли и прогрессирования болезни. Концентрация хромогранина А > 225 нг/мл соответствует положительному результату исследования. Специфичность метода в отношении ФХ достигает 89 %, чувствительность — 87 %.

Экспертами предложен алгоритм генетического тестирования, основанный на локализации патологического процесса и особенностях клинических проявлений, представленный на рис. 2.

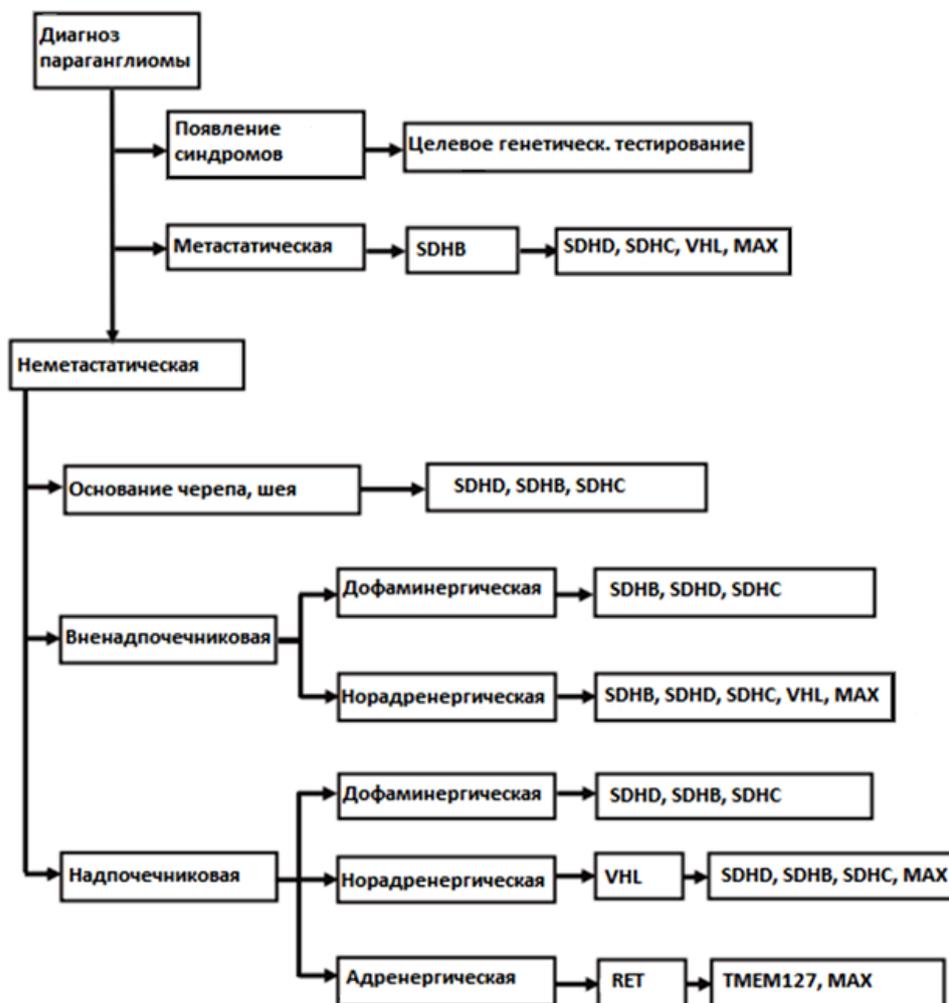


Рис. 2. Алгоритм генетического тестирования при диагностике параганглиомы

Топическая диагностика ФХ — сложный и необходимый процесс окончательной диагностики. При сонографическом исследовании в большинстве наблюдений ФХ надпочечниковой локализации при обнаружении выглядит как гетерогенная (по сравнению с нормальной тканью надпочечника) опухоль округлой или овальной формы, что обусловлено наличием опухолевых кровоизлияний, некрозов, очагов фиброза и кальцификацией.

Согласно международным рекомендациям эксперты отдают предпочтение именно КТ, а не МРТ, как варианту визуализации первой линии с отличным пространственным разрешением для грудной клетки, живота и таза. КТ с контрастированием обладает высокой чувствительностью (88–100 %). МРТ рекомендуется лицам с метастатическими хромаффиномами для обнаружения образований у основания черепа и шеи, с хирургическими клипсами, при невозможности выполнения КТ и лицам, у которых уровень радиационной нагрузки должен быть ограничен (дети, беременные, пациенты, недавно подвергнутые большой дозе облучения).

Несмотря на высокую чувствительность КТ и МРТ, в некоторых наблюдениях крайне важна идентификация хромаффинной природы опухоли. Для точности диагностики и КТ, и МРТ могут быть использованы в комбинации с однофотонно-эмиссионным КТ (single-photon emission CT — SPECT). Наибольшая специфичность функциональной топической диагностики отмечена при применении сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином, который концентрируется в клетках хромаффинной ткани и интегрируется в процесс синтеза КА. Через 1, 3 и 6 ч после внутривенного введения препарата при сканировании неизменная надпочечниковая ткань редко поглощает изотоп, но его поглощают 90 % ФХ. К отрицательным сторонам метода относится высокая лучевая нагрузка, длительность, сложность четкой дифференцировки опухоли из-за накопления препарата в кишечнике, печени, желчном пузыре. Накопление метайодбензилгуанидина может быть уменьшено при приеме симпатомиметиков, трициклических антидепрессантов, блокаторов кальциевых каналов и некоторых комбинированных  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов (лабеталол), в связи с чем большинство этих препаратов должно быть отменено в течение примерно 2 недель до проведения сцинтиграфии.

В последние годы накапливается информация о применении позитронно-эмиссионной томографии при ФХ. Этот метод сочетает преимущества томографического исследования и сцинтиграфии. При проведении позитронно-эмиссионной томографии используют различные специфические радиофармпрепараты. В настоящее время рекомендуется использование  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы, так как рецепторы транспортера глюкозы экспрессированы на клетках хромаффинном. Однако с учетом наличия и других экспрессированных рецепторов на клетках опухоли ведутся исследования

по оценке возможности использования 18-фторДОФА (рецепторы ДОФА),  $^{133}\text{InDTPA pentreotide}$  и  $^{68}\text{Ga-DOXA peptides}$  (рецепторы соматостатина), 121/131 йодметабензилгуанидина, 18-флюодгидроксидопамина, 11С-гидро-ксиметанефрина.

## ЛЕЧЕНИЕ

Единственный радикальный метод лечения ФХ — хирургический. В связи с высоким риском осложнений удаление опухоли должно быть проведено в короткие сроки после диагностики, но операция может быть отложена в случаях острых состояний (нарушение коронарного или мозгового кровообращения, выраженная сердечно-сосудистая недостаточность до улучшения состояния). Перед операцией необходимо стабилизировать АД и восполнить объем циркулирующей крови, что может быть достигнуто за несколько дней. Опухоли рекомендуется удалять в клиниках, имеющих опыт ведения пациентов с ФХ, для обеспечения снижения послеоперационной летальности.

Для проведения стабилизирующей терапии у пациентов с ФХ необходимо оценить тяжесть состояния, определить приоритеты и критерии адекватности предстоящего лечения. Следует учитывать, что размер опухоли, «стаж» АГ, амплитуда и частота гипертензивных кризов не являются надежными критериями оценки тяжести состояния пациентов с ФХ. Тяжесть состояния оценивается по функциональному состоянию органов-мишеней КА (сердце, почки, головной мозг), так как это в большей степени влияет на интра- и послеоперационный прогноз. Основная стратегическая цель предоперационной подготовки — увеличение функциональных резервов органов-мишеней перед предстоящей операцией и неизбежными гемодинамическими кризами.

Состояние неуправляемой гемодинамики — относительное противопоказание для экстренной операции. Смертность при экстренных вмешательствах достигает 30 %. Современный подход позволяет избежать экстренного вмешательства при правильной предоперационной подготовке с использованием максимальных доз блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов длительного действия (10–16 мг доксазозина) перорально или через зонд восполнением в кратчайшие сроки объема циркулирующей крови под контролем центрального венозного давления, ЭКГ, баланса жидкости. После купирования состояния неуправляемой гемодинамики продолжают плановую подготовку к операции.

Применение селективных  $\alpha$ -адреноблокаторов ассоциировано с более значимым снижением предоперационного диастолического давления, интраоперационной тахикардии и артериальной гипотензии после «от-

ключения» опухоли от центрального кровотока на этапе перевязки центральной вены надпочечника, а также с лучшими послеоперационными гемодинамическими эффектами, более низкой частотой побочных эффектов (реактивная тахикардия и послеоперационная гипотензия) по сравнению с неселективными адrenoблокаторами.

До недавних времен считали, что пролонгированные блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов и препараты, влияющие на синтез КА, должны быть отменены накануне плановой операции. Эта рекомендация была связана с риском коллапса после «отключения» опухоли от центрального кровотока на этапе перевязки центральной вены надпочечника. Дополнительным аргументом в пользу такой тактики было отсутствие возможности применить в момент коллапса миметики  $\alpha$ -адренорецепторов на фоне их блокады. В настоящее время критерием адекватности подготовки считают стабильное отсутствие гипертензивных кризов не менее 2 недель, нормализацию фонового АД, отсутствие гиповолемии (клинически по результатам ортостатической пробы и объективно по результатам измерения центрального венозного давления).

При проведении адекватной подготовки применение блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов пролонгированного действия непосредственно перед операцией снижает число и амплитуду интраоперационных гипертензивных кризов, уменьшает риск и амплитуду артериальной гипотензии после «отключения» опухоли от центрального кровотока.

Необходимо акцентировать внимание на типичных ошибках при проведении предоперационной подготовки. Наиболее частая ошибка — отмена или снижение дозы  $\alpha$ -адrenoблокаторов при постуральной артериальной гипотензии или тахикардии, которые связаны с патогенетически обусловленным дефицитом объема циркулирующей жидкости, а не с прямым действием препаратов. В начале лечения необходимо соблюдать строгий постельный режим в течение 2–3 дней, после которого происходит компенсация гиповолемии. Купировать артериальную гипотензию путем введения жидкости без применения блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов нецелесообразно, при этом дозу препарата необходимо ежедневно постепенно повышать до достижения целевых показателей.

Наличие исходной артериальной гипотензии ошибочно считают противопоказанием к применению  $\alpha$ -адrenoблокаторов в связи с опасностью усугубления гипотензивного эффекта. Однако наиболее тяжелое состояние наблюдается у пациентов со стойкой артериальной гипотензией или тенденцией к ней в межприступном периоде. Средством выбора для этих пациентов считают пероральные пролонгированные  $\alpha$ -адrenoблокаторы, позволяющие избежать состояния неуправляемой гемодинамики и КА-шока.

Критерии эффективности предоперационной подготовки при ФХ:

- уменьшение (исчезновение) гипертензивных приступов;
- купирование гиповолемического синдрома (клинически и по результатам предоперационного измерения центрального венозного давления);
- нивелирование нарушений ритма;
- коррекция метаболических расстройств.

Анестезиологическое пособие при ФХ имеет значимые особенности.

Наиболее часто подъемом АД сопровождаются: введение в наркоз, интубация трахеи, поворот пациента на операционном столе и практически всегда этап хирургического выделения опухоли. Принципиально отмечается необходимость прямого или опосредованного контроля за объемом сердечного выброса на операционном столе. При проведении анестезиологического пособия по поводу ФХ необходимо мониторировать оксигенацию крови, частоту сердечных сокращений, ЭКГ, проводить капнографию, инвазивно измерять АД и центральное венозное давление, осуществлять контроль диуреза.

При выборе препаратов для обезболивания во время операции следует руководствоваться их влиянием на симпатoadреналовую систему. К сожалению, нет анестетиков, способных предупредить развитие тяжелой гиперкатехоламинемии или блокировать действие КА на адренорецепторы. Но если при нейролептанальгезии и наркозе галотаном наблюдается лишь незначительное повышение концентрации адреналина и НА, то кетамин оказывает выраженное симпатомиметическое действие. Описаны случаи развития симпатoadреналового криза после введения дроперидола, а галотан, в свою очередь, сенсibiliзирует миокард к воздействию КА, что может спровоцировать желудочковую экстрасистолию и/или пароксизм желудочковой тахикардии. Препаратами выбора для обезболивания пациентов с ФХ считают пропофол, гексобарбитал, тиопентал натрия, диазепам, фентанил. Применяют также современные ингаляционные анестетики изофлуран, севофлуран. Обладая мощным анестезирующим действием, они практически лишены аритмогенного эффекта.

Важным вопросом анестезиологического пособия при ФХ остается выбор препарата эффективного контроля интраоперационной гемодинамики, который должен обеспечить быстрый гипотензивный эффект при ультракоротком времени действия. На современном этапе отдается предпочтение периферическим вазодилататорам (нитропруссид натрия) или блокаторам  $\alpha$ -адренорецепторов (фентоламин, троподифен). Период полураспада нитропруссида натрия — несколько секунд, фентоламина, троподифена — 19 мин. Очевидно, что следовой эффект после введения  $\alpha$ -адреноблокаторов может усугубить артериальную гипотензию, возникающую после «отключения» опухоли от центрального кровотока. Ис-

пользование ганглиоблокаторов нецелесообразно, а при развитии криза их применение неэффективно [1, 2].

Интраоперационные нарушения кардиального ритма (тахикардия, наджелудочковые экстрасистолы) купируются  $\alpha$ -адреноблокаторами (оптимальное средство, сочетающее кардиоселективность и короткий период действия, — эсмолол), а выявление желудочковой экстрасистолии является показанием для введения лидокаина.

Удаление ФХ, как никакая другая операция, требует четкого взаимодействия хирурга и анестезиолога, так как изменение АД непосредственно зависит от действий оператора. Хирург должен сообщать анестезиологу о ходе операции, особенно о моменте пережатия центральной надпочечниковой вены. В этот момент концентрация КА быстро снижается и, несмотря на то, что остается значительно выше нормальных значений, происходит дилатация артериол, что приводит к резкому увеличению объема сосудистого русла при прежнем объеме циркулирующей крови. АД при этом может резко снижаться. В связи с временной рефрактерностью к КА любые попытки стабилизации гемодинамики применением вазопрессоров без коррекции объема циркулирующей жидкости бесперспективны. При этом в условиях адекватной предоперационной подготовки риск развития критической артериальной гипотензии после «отключения» опухоли от центрального кровотока близок к нулю. После перевязки центральной надпочечниковой вены под контролем центрального венозного давления струйно вводят плазмозамещающие препараты, свежезамороженную плазму, растворы глюкозы и полиионные смеси. После нормализации АД скорость введения уменьшают.

При длительной и травматичной операции по поводу множественных опухолей (двусторонних ФХ) или повторных операциях на контрлатеральном надпочечнике необходима заместительная гормональная терапия глюкокортикостероидами.

Хирургический доступ определяется локализацией опухоли. В связи с развитием эндоскопической хирургии в настоящее время у пациентов с ФХ до 10 см в диаметре операцией выбора считают лапароскопическую адреналэктомию, которая может осуществляться трансперитонеально или ретроперитонеально в зависимости от предпочтений хирурга.

При определении объема оперативного вмешательства руководствуются разделением ФХ на две группы.

- 1) опухоли, имеющие высокую вероятность истинного рецидива:
  - наличие регионарных или отдаленных метастазов;
  - местное распространение опухоли на капсулу прилежащих органов или крупные сосуды;

- двустороннее поражение надпочечников или мультицентрические опухоли;
- генетически детерминированные ФХ;
- 2) опухоли, имеющие только морфологические признаки опухолевого роста:
  - ядерный и клеточный полиморфизм и атипия;
  - наличие сосудистой и капсулярной инвазии.

Наибольшую опасность в отношении истинного рецидива опухоли при субтотальных резекциях надпочечника представляют опухоли 1-й группы. Сохранение ткани надпочечника позволяет избежать надпочечниковой недостаточности, но не снижает риск возникновения местного рецидива опухоли. Вероятность осложнений будет выше во время оперативного лечения в условиях рубцового процесса, чем при первичных операциях.

Рецидив ФХ чаще всего обусловлен герминальными и соматогенными мутациями, для которых свойственна высокая фенотипическая пенетрантность тотального поражения мозгового слоя надпочечников. При мультицентрической ФХ надпочечника любого происхождения (генетически обусловленного или спорадического), даже если количество резидуального мозгового вещества надпочечников минимально, существует высокая вероятность рецидива. При органосохраняющих операциях невозможно не сохранить часть мозгового слоя надпочечников, что обусловлено конгруэнтностью расположения мозгового и коркового вещества надпочечников.

Приведенные факты определяют золотой стандарт объема оперативного вмешательства при ФХ — адреналэктомия с опухолью. Для отдельных пациентов возможно проведение парциальной адреналэктомии (например, при наследственной семейной форме ФХ или с небольшими опухолями), чтобы по возможности сохранить кору надпочечников и предотвратить необратимый гипокортицизм, требующий ежедневной заместительной терапии.

Смертность в специализированных учреждениях составляет от 1 до 4 %. Основные причины смерти на операционном столе — инфаркт миокарда, инсульт, КА-шок, отек легких, отек мозга и др. В послеоперационном периоде наиболее часто причиной смерти становится нерадикальность операции (ненайденная опухоль, отдаленные метастазы и др.).

Основные рекомендации после хирургического лечения заключаются в следующем:

- всем пациентам с ФХ или параганглиомой желателно проводить генетическое тестирование;
- ежегодно анализировать плазменные или мочевые метанефрины для выявления локальных или метастатических рецидивов или новых опухолей;

– последующее наблюдение, которое должно продолжаться не менее 10 лет у всех пациентов, оперированных с подтвержденным диагнозом ФХ.

Пациентам с высоким риском рецидива (молодым пациентам, пациентам с генетически детерминированной ФХ, с большой опухолью и/или с параганглиомой) следует рекомендовать пожизненное ежегодное наблюдение [5].

В течение 5 лет после операции по поводу ФХ выживают обычно более 95 % пациентов, а частота рецидивов не достигает 10 %. Серьезную проблему представляет ложный рецидив ФХ, связанный не с метастатическим процессом, а с ростом генетически детерминированных опухолей. С учетом того, что около 25–30 % пациентов с ФХ имеют генетически обусловленную форму заболевания, ситуация представляется крайне непростой. Если при синдроме МЭН 2 локализация опухолевого процесса ограничивается, как правило, мозговым слоем надпочечников, то при таких мутациях, как SDHB, SDHD и VHL, локализация поражения может быть вненадпочечниковой и множественной. Зачастую такое распространенное поражение интерпретируют как метастатическое поражение, и пациентов ошибочно считают инкурабельными [1].

Лучевую терапию опухолей из хромоаффинных клеток до последнего времени считали неэффективной. Однако в настоящее время появляются сообщения об успешном лечении метастазов ФХ радиофармпрепаратом метайодбензилгуанидином, при лечении которым отмечается уменьшение размеров опухоли, при этом увеличивается продолжительность жизни у  $2/3$  пролеченных пациентов.

Злокачественные ФХ трудно поддаются лечению, однако на этом пути достигнуты определенные результаты. Стандартная химиотерапия неэффективна, а радиотерапия обоснована в лечении прежде всего костных метастазов. После выявления в хромоаффинных опухолях экспрессии соматостатиновых рецепторов появилась уникальная возможность целевого назначения радионуклидов, связанных с аналогами соматостатина. Возможно, уникальные генетические характеристики ФХ станут возможным использовать в лечении агрессивных форм этой болезни [1, 2].

При доброкачественных ФХ, отсутствии осложнений тяжелых гипертонических кризов (ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, отслойка сетчатки), отмечающихся в запущенных случаях заболевания, трудоспособность пациентов после хирургического лечения восстанавливается.

Очевидно, что успех в ведении категории пациентов с ФХ может быть обеспечен только мультидисциплинарными усилиями: активной работой терапевтов по выявлению пациентов с высоким риском ФХ, адекватной диагностикой заболевания эндокринологами с привлечением генетиков, проведением рациональной предоперационной подготовки, хирур-

гического лечения хирургами, анестезиологами и адекватного лечения злокачественных форм ФХ онкологами.

## САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

### 1. Феохромоцитомы — это:

- а) опухоль клубочковой зоны коры надпочечников;
- б) опухоли из хромоаффинных клеток различной локализации;
- в) опухоли из клеток пучковой зоны надпочечника;
- г) опухоли из коркового слоя надпочечника;
- д) опухоли, секретирующие КА;
- е) опухоли, секретирующие минералкортикоиды;
- ж) опухоль мозгового слоя надпочечников.

### 2. Для симпатoadреналового криза при ФХ характерны:

- а) симптомы гипергликемии;
- б) связь гипертонического криза с определенными провоцирующими факторами (массаж, травма брюшной полости, наклоны, физическая нагрузка);
- в) острое развитие и относительно быстрое самостоятельное купирование криза, подобные кризы в анамнезе, снижение массы тела;
- г) заторможенность, вялость;
- д) высокая, систолическая АГ ( $> 250/130$  мм. рт. ст.), парадоксальная реакция на антигипертензивные препараты;
- е) полиурия после криза.

### 3. Лабораторно-инструментальная диагностика ФХ основана:

- а) на экскреции йода с мочой;
- б) определении метанефринов в моче;
- в) УЗИ надпочечников (других органов по показаниям);
- г) КТ (МРТ) надпочечников, других органов;
- д) экскреции калия с мочой;
- е) суточной экскреции КА с мочой;
- ж) определении метанефринов в крови.

**Ответы:** 1 — б, д, ж; 2 — б, в, д, е; 3 — б, в, г, ж.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Эндокринная хирургия* : прак. руководство / под ред. И. И. Дедова, Н. С. Кузнецова, Г. А. Мельниченко. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 338 с.
2. *Феохромоцитома* / И. И. Дедов [и др.]. Москва : Практическая медицина, 2005. 216 с.
3. *Панькив, В. И.* Симпозиум «Феохромоцитома : этиология, патогенез, диагностика, клинические особенности, лечение» / В. И. Панькив // Международный эндокринологический журнал. 2011. № 8 (40). С. 123–130.
4. *Pheochromocytoma and paraganglioma* : an endocrine society clinical practice guideline / Jacques W. M. Lenders [et al.] // J. of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014. June. P. 1915–1942.
5. *European society of endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma* / P. F. Plouin [et al.] // Eur. J. Endocrinol. 2016. Vol. 174, № 5. P. 1–10.
6. *Мохорт, Т. В.* Феохромоцитома : современные подходы к диагностике и лечению / Т. В. Мохорт, Е. И. Велесевич, Е. Г. Мохорт // Международные обзоры : клиническая практика и здоровье. 2016. № 1. С. 4–23.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Введение .....	3
Патофизиология и клиника.....	4
Диагностика.....	9
Лечение .....	13
Самоконтроль усвоения темы .....	19
Список использованной литературы .....	20

Учебное пособие

**Мохорт** Елена Геннадьевна  
**Шишко** Елена Ивановна  
**Билодид** Ирина Константиновна и др.

**ФЕОХРОМОЦИТОМА: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ,  
КЛИНИКА, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ  
К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. В. Мохорт  
Корректор А. В. Лесив  
Компьютерная вёрстка С. Г. Михейчик

Подписано в печать 20.09.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 30 экз. Заказ 668.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,

распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.



ISBN 978-985-21-0142-4



9 789852 101424

