

## Феохромоцитома

Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ, Е.А. ТРОШИНА, М.Ю. ЮКИНА<sup>1</sup>

### Pheochromocytoma

D.G. BEL'TSEVICH, E.A. TROSHINA, M.YU. YUKINA

Эндокринологический научный центр, Москва

*Ключевые слова:* феохромоцитома, эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение.

*Key words:* epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment.

ВОЗ (2004) определяет феохромоцитому как опухоль из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечника, продуцирующую катехоламины, — надпочечниковая параганглиома. Вненадпочечниковые опухоли параганглиев классифицированы как вненадпочечниковые параганглиомы. Клетки диффузной симпатической нервной системы, симпатических паравертебральных ганглиев и мозгового вещества надпочечников имеют единое происхождение из нейроэктодермальных клеток, таким образом, феохромоцитома имеет нейроэндокринную природу.

#### Эпидемиология

По результатам межклинических аутопсийных данных, на 100 тыс. исследований феохромоцитома выявляется в 20—150 наблюдениях (в среднем 50) [1, 2]. По сводным данным литературы, в 30—70% наблюдений диагноз феохромоцитомы устанавливается посмертно [3]. Популяционная частота заболевания длительное время считалась невысокой, приводились данные об одном наблюдении на 200 тыс. населения [4], заболеваемость — одно наблюдение на 2 млн человек в год [5]. Считается, что в 1% наблюдений среди больных артериальной гипертензией (АГ) в возрасте от 30 до 50 лет причиной высокого артериального давления (АД) является опухоль хромоаффинной ткани (АГ выявляется в популяции у 25%).

Небольшие группы хромоаффинных клеток могут располагаться практически в любой области туловища, головы и шеи. В 90% случаев феохромоцитомы возникают в мозговом веществе надпочечников, в 8% — в парааортальных поясничных параганглиях. Гораздо реже опухоли локализуются вне надпочечников: менее чем в 2% случаев — в брюшной и грудной полости и менее чем в 0,1% случаев — в области шеи. Одна из самых часто встречаемых вненадпочечниковых локализаций хромоаффином (50—80%) — опухоль Цуккеркандля, исходящая

из парааортального симпатического ганглия, расположенного в области отхождения от аорты нижней брыжеечной артерии. Вненадпочечниковые хромоаффинные опухоли могут также выявляться у основания мозга, в грудной клетке (включая сердце и перикард), в мошонке, описаны хромоаффиномы внутреннего уха [6].

У взрослых больных приблизительно в 80% случаев имеется односторонняя солитарная опухоль, в 10% — двусторонний процесс. У детей на долю двусторонних опухолей приходится 25% случаев и еще 25% — на долю вненадпочечниковых опухолей. Множественные опухоли (как надпочечниковые, так и вненадпочечниковые) у детей обнаруживаются чаще, чем у взрослых (соответственно в 35 и 8% случаев). При наследственных формах более чем у 70% больных выявляются двусторонние опухоли [7].

Феохромоцитома может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто — между 20 и 40 годами. Частота развития феохромоцитом у взрослых мужчин и женщин одинакова, тогда как среди больных детей 60% составляют мальчики [1].

Злокачественными бывают менее 10% феохромоцитом. Как правило, они локализуются вне надпочечников.

Хотя феохромоцитомы могут достигать крупных размеров (более 3 кг), большинство из них имеет массу менее 100 г, а диаметр менее 10 см. Эти опухоли обильно васкуляризованы и получают кровь из любой из трех артерий, снабжающих надпочечник [7].

#### Генетически детерминированные феохромоцитомы

По данным проспективных и ретроспективных генетических исследований, выполненных на больших выборках пациентов с хромоаффинными опухолями, почти у 30% больных имеются генетические дефекты, передающиеся по аутосомно-доминантному

типу. Именно эти мутации ответственны за фенотипическую реализацию феохромоцитом [8, 9].

В 32—38% наблюдений отмечается мутация генов, ответственных за синтез сукцинатдегидрогеназы, D- или В-субъединицы (SDHD или SDHB). Заболевание проявляется возникновением функционирующих параганглиом, как правило, множественных, с высоким злокачественным потенциалом. Фенотипическая пенетрантность феохромоцитомы у таких пациентов составляет 15—40%. Двустороннее поражение надпочечников отмечается в 40% случаев, вненадпочечниковое поражение — в 70%. При этом генетическом дефекте параганглиомы характеризуются преимущественно норадреналиновым типом секреции [10].

У 30—35% больных с семейными формами заболевания феохромоцитомы выявляется в рамках болезни фон Хиппеля—Линдау — мутация происходит в гене *VHL* 3-й хромосомы. Возможные фенотипические проявления: гемангиоматоз сетчатки, гемангио- и нейробластомы ЦНС, кисты (поликистоз) или рак почки, мелкокистозная трансформация и рак поджелудочной железы.

Вненадпочечниковые поражения встречаются в 30% случаев. Частота билатеральных поражений доходит до 80%. Мультицентрическое поражение хотя бы в одном надпочечнике отмечается почти в 90% случаев. Феохромоцитомы манифестируют в первой—второй декаде жизни. При мутации в гене *VHL* преимущественный тип секреции опухоли — норадреналиновый. При синдроме функционирующей параганглиомы и болезни фон Хиппеля—Линдау генетическая диагностика крайне важна, так как фенотипическая пенетрантность феохромоцитомы при этих заболеваниях невысокая и семейный анамнез может не прослеживаться [11—13].

У 20—25% больных с наследственным поражением выявляется сочетание феохромоцитомы с медулярным раком щитовидной железы (МРЩЖ) в рамках синдромов МЭН 2-го типа. При этом заболевании происходит мутация RET-онкогена 10-й хромосомы (10—16-й экзоны), ответственная за синтез тирозинкиназы. Заболевание манифестирует во второй—третьей декаде жизни. Отмечается высокая частота билатеральных поражений — до 80%. Вненадпочечниковые поражения отсутствуют. Отмечается мультицентрическое доброкачественное поражение надпочечника. При синдроме МЭН преимущественный тип секреции опухоли — адреналиновый. Возможны другие клинические проявления синдромов: гиперпаратиреоз, ганглионейроматоз слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, марфаноподобная внешность. При синдроме МЭН 2-го типа фенотипическая пенетрантность феохромоцитомы является высокой (80%), поэтому семейный анамнез заболевания прослеживается

легко. Лабораторная генетическая диагностика имеет большее значение для определения тактики в отношении медулярного рака при этой форме заболевания [6].

В 8—14% наблюдений генетически детерминированных феохромоцитомы выявляется болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз I типа). Мутация гена *NF1* происходит в участке 17q-11. Синдром нейрофиброматоза I типа диагностируется по типичным кожным проявлениям, имеющим высокую (100%) фенотипическую пенетрантность; необходимости в верификации генетического диагноза при наличии у таких больных феохромоцитомы нет. Фенотипическая пенетрантность феохромоцитомы у таких пациентов достигает 20—35%, частота вненадпочечникового поражения — до 50%.

### Патогенез и патофизиология

Гемодинамические колебания при феохромоцитоме не всегда являются прямым следствием увеличенной выработки катехоламинов непосредственно опухолью. Одним из факторов, влияющих на колебания АД при феохромоцитоме, служит наличие значительного депо катехоламинов в окончаниях симпатических нервов. Норадреналин, выделяемый этими окончаниями, действует на рецепторы эфферентных клеток в синапсе. Любая стимуляция симпатической системы может стимулировать криз, вызванный нейрогенными эффектами норадреналина, выброшенного из синаптического депо, а не их хромаффинной опухоли. В этом случае значительное повышение уровня катехоламинов не наблюдается.

При повышенной секреции катехоламинов отмечается положительный хронотропный эффект, связанный с воздействием на  $\beta_1$ -рецепторы сердца. Эти рецепторы чувствительны к норадреналину, адреналин на них практически не действует. На хронотропный эффект может влиять рефлекторное замедление ритма как реакция на более высокую амплитуду повышения АД при воздействии норадреналина.

Воздействие адреналина направлено преимущественно на  $\alpha_1$ -рецепторы сосудов кожи, слизистых оболочек, внутренних органов. При секреции норадреналина в большей степени отмечается его выраженное вазоконстрикторное действие на  $\alpha_1$ -рецепторы сосудов поперечнополосатой мускулатуры. По количеству именно они имеют больший удельный вес в формировании периферического сосудистого сопротивления по сравнению с рецепторами сосудов кожи, слизистых оболочек и внутренних органов.

Важным патогенетическим звеном, объясняющим менее выраженную вазоконстрикторную реакцию в ответ на воздействие адреналина, является стимуляция адреналином  $\beta_2$ -адренорецепторов, дающих вазодилатирующий эффект.

В почках при воздействии на  $\beta$ -рецепторы юкстагломерулярного аппарата происходит высвобождение ренина, и, как следствие, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Этот механизм обуславливает усиление проявлений артериальной гипертензии и частично объясняет персистирующую форму повышения АД у больных с феохромоцитомой. Иногда причиной диагностических ошибок при небольших феохромоцитомах является повышение уровня альдостерона. При стимуляции  $\beta_2$ -рецепторов также отмечается расширение бронхов; этот эффект имеет меньшее клиническое значение. Проявлением  $\beta_2$ -рецепторного эффекта является также расслабление мышц матки.

В кишечнике отмечается определенный синергизм воздействия катехоламинов на  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы. Стимуляция рецепторов всех типов вызывает подавление моторной функции и повышает тонус сфинктеров желудочно-кишечного тракта. Эти эффекты приводят к возникновению у больных феохромоцитомой хронических запоров, что обуславливает интоксикацию, усугубляет гиповолемические проявления. В сочетании с гипокалиемией, усиливающей парез кишечной мускулатуры, запоры являются серьезной клинической проблемой.

В отличие от адренорецепторов кишечника, рецепторный аппарат поджелудочной железы отвечает разнонаправленным действием на катехоламиную стимуляцию. Стимуляция  $\beta$ -адренорецепторов в поджелудочной железе увеличивает высвобождение инсулина и глюкагона, в печени усиливает гликогенолиз. В то же время стимуляция  $\alpha$ -адренорецепторов в поджелудочной железе нивелирует эффект стимуляции  $\beta$ -рецепторов.

Усиленное потоотделение, особенно выраженное во время приступа, связано со стимуляцией  $\alpha$ -рецепторов потовых желез кожи. Стимуляция  $\beta_3$ -рецепторов липоцитов способствует липолизу, что ведет к уменьшению подкожно-жирового слоя.

Многочисленные попытки создания моделей клинического течения феохромоцитомы, в зависимости от преобладающего типа гормональной секреции, не имели значительного успеха. Это объясняется следующими причинами:

- вариабельностью развития рецепторного аппарата к катехоламинам в различных органах;
- избыточным депонированием норадреналина за счет механизма обратного нейронального захвата в пресинаптических окончаниях симпатической нервной системы;
- расстройством рецепторной чувствительности на фоне длительно существующей гиперкатехоламинемии.
- нарушением общего системного контроля за гемодинамикой в условиях возникающей у пациентов с феохромоцитомой относительной гиповолемии.

Гиповолемия при феохромоцитоме является одним из ведущих синдромов, определяющих тяжесть состояния больного. Оказывая «маскирующее» влияние на результаты измерения периферического АД, это зачастую приводит к диагностическим ошибкам и неправильным решениям относительно лечения больного. Синдром гиповолемии в значительной степени ответственен за нарушения микроциркуляции в жизненно важных органах.

Среди причин, влияющих на уменьшение объема циркулирующей жидкости у больных с феохромоцитомами, отмечают централизацию кровообращения. Это происходит из-за повышения периферического сосудистого сопротивления и эффекта шунтирования. Весомым компонентом в формировании гиповолемии является выход жидкости из сосудистого русла в «третье пространство» в результате изменения проницаемости сосудистой стенки из-за стойкой вазоконстрикции и формирования фибромускулярной дисплазии при длительном сосудистом спазме. Немаловажными факторами, влияющими на возникновение гиповолемии, являются повышенная потливость и хронические запоры.

В патогенезе изменений сердечно-сосудистой системы важную роль играет возникновение на фоне гиперкатехоламинемии морфологических изменений в миокарде. Одним из самых частых заблуждений, которое приводит к позднему выявлению феохромоцитомы, является гипердиагностика ишемии миокарда. Необходимо отметить, что как электрокардиографические, так и лабораторные признаки разрушения кардиомиоцитов не являются специфичными.

К сожалению, у некоторых больных нельзя отличить изменения, возникшие в результате прямого воздействия катехоламинов на миокард, от предшествующих заболеванию «коронарных проблем». Тем не менее возникновение аритмий, некрозов миокарда, лабораторного цитолитического синдрома и электро- и эхокардиографических изменений в большинстве наблюдений не связаны с изменениями коронарного кровообращения.

Основной причиной кардиотоксических изменений при гиперкатехоламинемии является внутриклеточное нарушение действия ферментов, ответственных за процесс фосфорилирования. Это приводит к изменению межклеточного и внутриклеточного ионообмена и окислительного внутриклеточного цикла (так называемая токсическая катехоламинная миокардиодистрофия). Высокая постнагрузка на фоне некоронарогенной миокардиодистрофии или некроза миокарда может привести к возникновению острой левожелудочковой недостаточности (сердечной астме, отеку легких). При длительном анамнезе феохромоцитомы и прогрессирующем кардиосклерозе на фоне гипертрофии миокарда возникает концентрическая, а затем

дилатационная кардиомиопатия, неизбежно приводящая к хронической сердечной недостаточности. Пароксизмы нарушения ритма сердца являются у этих больных фактором высокого риска внезапной смерти.

На фоне учащения эпизодов выброса катехоламинов в кровеносное русло и увеличения интенсивности секреции может возникнуть состояние «неуправляемой гемодинамики» — частая и беспорядочная смена эпизодов повышенного и пониженного АД, которое практически не корректируется медикаментозно или дает парадоксальный ответ на введение препаратов. Основным признаком состояния «неуправляемой гемодинамики» считают тенденцию к прогрессирующей гипотонии. Главной угрозой при состоянии «неуправляемой гемодинамики» является развитие катехоламинового шока.

Катехоламиновый шок принципиально отличается от состояния «неуправляемой гемодинамики» тем, что при его развитии отмечается стойкая неуправляемая гипотония на фоне нарушений ритма сердца, которые приводят к неэффективному сердечному выбросу. Это явление связано, с одной стороны, с изменением чувствительности адренорецепторов на фоне постоянной интенсивной стимуляции, истощением клеток проводящей системы сердца, а с другой, с изменением механизмов инактивации катехоламинов.

В состоянии «неуправляемой гемодинамики» и катехоламиновом шоке, как крайнего проявления этого состояния, возникает парадоксальная ситуация, при которой центральные сосуды резко сужаются (систолическое АД в аорте на уровне 300 мм рт.ст. и выше), а на периферии возникает сосудистая гипотония. Проводимые в этих условиях лечебные мероприятия не способствуют ни улучшению состояния больного, ни правильному диагнозу.

Из имеющих клиническое значение патофизиологических эффектов при феохромоцитоме необходимо обратить внимание на возникновение «вторичного» сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, что обусловлено ускорением гликогенолиза в печени, уменьшением выработки инсулина за счет стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов поджелудочной железы. Некоторые авторы считают, что при феохромоцитоме возникает декомпенсация клинических проявлений невыявленного ранее сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе.

### Клиническая картина

Наиболее частым и основным клиническим проявлением феохромоцитомы служит гемодинамический криз, который характеризуется внезапным повышением систолического АД до 200—250 и даже 300 мм рт.ст. и более, сопровождается появлением безотчетного страха, ощущением внутренней

дрожи. Отмечаются бледность кожных покровов, или, напротив, покраснение лица. Характерный симптом нарушений периферической микроциркуляции во время приступа — появление «мраморного» кожного рисунка, более выраженного при частых кризах. Пароксизм повышения АД практически всегда сопровождается профузной потливостью. В отличие от других состояний, сопровождающихся потоотделением, при феохромоцитоме больные не характеризуют потливость на фоне криза, как «холодный» или «липкий» пот. Частым симптомом во время приступа является снижение остроты зрения, двоение в глазах. Гемодинамический криз может сопровождаться тошнотой, рвотой, резкими болями в животе. При приступе с различной частотой отмечаются расширение зрачков, головные боли, боли в пояснице, эпигастральной области.

У отдельных больных основным симптомом при кризовом повышении АД являются боли в области сердца (сжимающие боли за грудиной, возможно с иррадиацией в плечо, руку, между лопаток). Одно из самых постоянных проявлений — сердцебиение до 140—180 уд/мин, значительно реже — нормосистолия или брадикардия. У некоторых пациентов повышение АД сопровождается нарушением ритма (возникновение частой предсердной и/или желудочковой экстрасистолии, пароксизма синусовой тахикардии, пароксизма мерцательной аритмии). Грозным симптомом феохромоцитомы является одышка на фоне криза. Это может свидетельствовать как о возбуждении дыхательного центра при гиперкатехоламинемии, так и о развитии острой левожелудочковой недостаточности, которая проявляется в разной степени, от сердечной астмы до отека легких.

Характерным проявлением гипертонического криза при феохромоцитоме служит его кратковременность и так называемая самокупируемость. Одиночный приступ повышения АД, как правило, длится от 5 до 15—20 мин. Зачастую медицинские службы на догоспитальном этапе в силу объективных причин даже не успевают зарегистрировать истинную степень повышения АД. При серии же приступов больные отмечают, что колебания АД не зависят от вводимых препаратов. В послеприступном периоде у большинства больных отмечаются нормализация цвета кожных покровов, исчезновение или уменьшение потливости, болевого синдрома, ощущений внутренней дрожи, страха. У отдельных больных отмечаются императивный позыв на мочеиспускание, обильное мочеотделение (моча, как правило, светлая).

Значительно реже других симптомов при феохромоцитоме встречается провоцирование приступа каким-нибудь фактором: физической нагрузкой, пальпацией опухоли, переменой позы, обильной едой, продолжительным голоданием, наркозом, эмо-

циональной травмой, приемом  $\beta$ -адреноблокаторов, дефекацией и в редких случаях (при локализации опухоли в мочевом пузыре) мочеиспусканием. Частота развития симптома составляет от 5 до 15%, однако при других формах артериальной гипертензии этот симптом практически не встречается.

Постоянная форма повышения АД встречается при феохромоцитоме в 10—50% случаев, пароксизмальная — в 42—87%, смешанный вариант клинического течения — в  $\frac{1}{3}$ .

Одним из наиболее постоянных симптомов в межприступном периоде является головокружение, усиливающееся при ортостазе (почти 65%). Постуральная гипотония служит неспецифическим симптомом, который тем больше выражен, чем выше амплитуда АД. Этот признак крайне важен для оценки тяжести состояния пациента, так как свидетельствует о гиповолемии. Ортостатическая проба позволяет выявить гиповолемические расстройства с большей точностью, чем активные жалобы пациента на головокружение при ортостазе.

Сахарный диабет при феохромоцитоме, как правило, не имеет клинически упорного течения.

При изучении глазного дна выявляется спастическая ангиопатия. При феохромоцитоме выраженность изменений глазного дна не соответствует злокачественности течения гипертонии. Описаны наблюдения снижения зрения вплоть до полной его потери. Необходимо отметить, что эти наблюдения описаны в основном у детей и чаще отмечаются при остром нарушении мозгового кровообращения.

Многообразие симптомов при феохромоцитоме указывает на нарушения, функций большинства органов и систем. Однако компонент гиперфункции симпатико-адреналовой системы является составляющей частью таких распространенных заболеваний, как эссенциальная гипертензия и нейроциркуляторная дистония. Поэтому характерные симптомы феохромоцитомы — высокие уровни АД, тахикардия, потливость, слабость, головная боль, внутренняя дрожь и др., выявляемые как по отдельности, так и в комбинации, не являются специфическими. В связи с этим использование их для первичной диагностики феохромоцитомы представляется сомнительным. Тем не менее, как и при любом другом тяжелом заболевании, своевременный диагноз в значительной степени определяет прогноз и качество жизни после операции больных этой категории.

#### **Метилированные производные катехоламинов**

Повышенный уровень метилированных производных катехоламинов (МПК) в биологических средах имеет патогенетическую связь с хромаффинной опухолью [14, 15]. В физиологических условиях (в отсутствие феохромоцитомы) МПК образуются в результате инактивации (метилирования) норадре-

налина в синаптическом пространстве ферментом катехоламин-О-метилтрансферазой. Этот фермент выявляется в высоких концентрациях в любой хромаффинной опухоли. Метилирование катехоламинов, не влияя на синтез адреналина и норадреналина, изменяет характер опухолевого экскреции в пользу неактивных мета- и норметанефрина. Этот процесс является адаптационным механизмом внутриопухолевого инактивации адреналина и норадреналина. Именно МПК служат патофизиологической основой отсутствия клинической активности феохромоцитом [16].

Уровень МПК представляет собой интегративный показатель опухолевой активности за 24 ч. Метод определения свободных МПК в плазме обладает высокой чувствительностью и специфичностью, которые достигают 95—100%. Исследование МПК мочи практически не уступает чувствительности (93%) и специфичности (75%) определения уровня свободных МПК плазмы [17].

Метод позволяет получить дополнительную информацию, полезную для клинициста, так как экскреция МПК отражает преобладающий тип секреции катехоламинов опухолью. Так, если в опухоли преобладает синтез адреналина, то отмечается повышение суточной экскреции метанефрина; если преобладает опухолевый синтез норадреналина, то возрастает экскреция норметанефрина, при смешанном типе опухолевой продукции возможно повышение обоих показателей МПК. В большинстве наблюдений для интраоперационного ведения больных сведения о преобладающем типе секреции являются важными и влияют на анестезиологическую тактику. Так, норадреналиновый тип секреции характеризуется более выраженным влиянием на АД, амплитуду тахикардии, аритмогенность; преобладание выработки адреналина более опасно с точки зрения возникновения брадикардии, при этом менее агрессивно вазопрессорное воздействие [18].

Применение этого метода позволяет решить еще более насущную с эпидемиологической точки зрения проблему. Нормальный уровень МПК в биологических жидкостях позволяет с высокой степенью вероятности отрицать симптоматический генез артериальной гипертензии, связанный с гиперпродукцией катехоламинов хромаффинной опухолью. Метод определения МПК может быть использован однократно у больных с артериальной гипертензией для исключения феохромоцитомы.

В контексте возможности определения уровня МПК в плазме и моче обзор диагностических возможностей определения адреналина, норадреналина и ванилилиндальной кислоты в суточной моче, фармакологических проб имеет в большей степени историческую, чем клиническую ценность [6, 11].

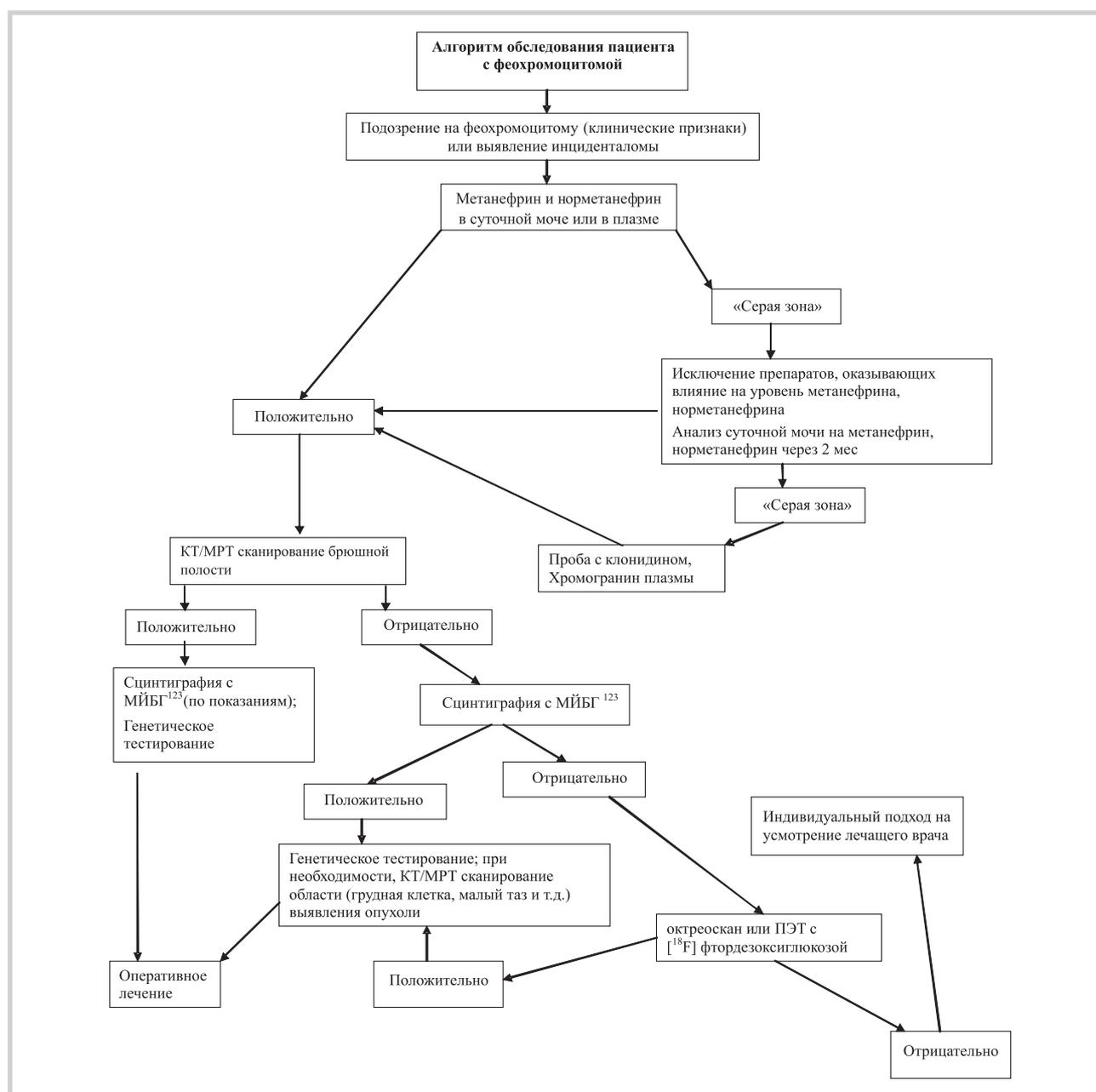
### Топическая диагностика

Топическая диагностика феохромоцитомы или паранганглиомы может быть начата только в случае клинической необходимости и обоснованного подозрения на хромаффинную опухоль. Если такие предположения основаны на выявлении повышенного уровня МПК, то результаты должны значительно превышать нормальные значения. У пациентов с наследственной предрасположенностью или наличием феохромоцитомы в анамнезе даже сомнительные результаты гормонального исследования являются показанием к топической диагностике.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) — равноправные

методы первичной диагностики у всех пациентов, кроме детей, беременных и лиц с аллергией на контрастное вещество. Первичный этап топической диагностики включает КТ или МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Если опухоль не найдена, то необходимо исследование малого таза, грудной клетки и шеи. Следует помнить, что при такой тактике метастатическое поражение трубчатых костей может быть пропущено.

Несмотря на высокую чувствительность КТ и МРТ анатомический подход к топической диагностике неспецифичен. В некоторых наблюдениях крайне важна идентификация хромаффинной природы опухоли. В настоящее время наибольшая



Алгоритм обследования пациентов с феохромоцитомой.

специфичность функциональной топической диагностики достигается при применении скintiграфии с метайодбензилгуанидином, меченным изотопом  $^{123}\text{I}$  (МЙБГ- $^{123}\text{I}$ ).

От выполнения скintiграфии с МЙБГ- $^{123}\text{I}$  можно воздержаться при выявленных опухолях надпочечника диаметром менее 5 см, при которых отмечается существенное повышение уровня метанефрина в плазме или моче. Это объясняется тем, что небольшие опухоли редко метастазируют, а опухоли с преимущественной секрецией адреналина в большинстве случаев расположены в надпочечнике.

Несмотря на преимущества скintiграфии с МЙБГ- $^{123}\text{I}$ , ее чувствительность оставляет желать лучшего, особенно в диагностике метастатического поражения. В связи с этим используются другие методы функционального отображения. При проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для диагностики феохромоцитомы используют новые многообещающие специфичные радионуклиды 6- $^{18}\text{F}$ -фтордопамин,  $^{18}\text{F}$ -дигидроксифенилаланин (ДОФА),  $^{11}\text{C}$ -гидроксиэфедрин, или  $^{11}\text{C}$ -адреналин. Последние исследования продемонстрировали превосходство этих методов по сравнению со скintiграфией с МЙБГ- $^{123}\text{I}$  и МЙБГ- $^{131}\text{I}$ . Такие методы накопительной диагностики, как октреоскан и ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой, не рекомендуются в качестве первого этапа топической диагностики. Эти варианты обследования могут применяться у больных с отрицательным результатом скintiграфии с МЙБГ- $^{123}\text{I}$ , при быстро растущих опухолях с высокой метаболической активностью или с рецепторами к соматостатину [19, 20].

Алгоритм обследования больных с феохромоцитомой представлен на рисунке.

#### **Вопросы предоперационной подготовки больных**

Для проведения стабилизирующей терапии у больных с феохромоцитомой необходимо в первую очередь оценить тяжесть состояния пациента и определить приоритеты и критерии адекватности предстоящего лечения. Необходимо отметить, что такие показатели, как размер опухоли, длительность артериальной гипертензии, амплитуда и частота повышений АД, не могут являться надежным критерием оценки тяжести состояния больного феохромоцитомой. На первом плане стоит проблема функционального состояния органов-мишеней, страдающих от катехоламиновой интоксикации, таких как сердце, почки, головной мозг, потому что именно эти факторы в большей степени влияют на интра- и послеоперационный прогноз. Основной целью предоперационной подготовки является увеличение функциональных резервов органов-мишеней в преддверии предстоящей операции и неизбежных гемодинамических кризов.

Для лечения больных феохромоцитомой применяются как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адреноблокаторы, при этом длительность и селективность действия препаратов находятся в самом широком диапазоне.

На современном этапе можно рекомендовать в качестве наиболее эффективного препарата для предоперационной адренергической блокады доксазозин — селективный пролонгированный  $\alpha_1$ -адреноблокатор для перорального применения, который воздействует на весь спектр  $\alpha_1$ -адренорецепторов резистивных сосудов. Период полувыведения препарата составляет менее 22 ч. Эффективная доза достигается через 2—3 ч. Назначается в дозе от 1 до 16 мг/сут на 1—2 приема с начальной дозы 1—2 мг/сут. В отсутствие гиповолемии препарат не вызывает гипотензии в межприступном периоде. Дополнительными преимуществами препарата являются его положительное влияние на липидный состав крови (доксазозин уменьшает концентрацию липопротеинов низкой плотности), уменьшение агрегационной способности тромбоцитов, уменьшение размеров предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии.

В отличие от препаратов группы  $\alpha$ -адреноблокаторов с симптоматическим механизмом действия, применение  $\alpha$ -метилпаратирозина (метирозин, демсер) основано на патогенетических аспектах феохромоцитомы. Препарат блокирует тирозинкиназу, регулирующую синтез катехоламинов. Назначается в начальной дозе 250 мг 4 раза в день с последующим возможным увеличением дозы до 4 г/сут. Дозу регулируют по гипотензивному эффекту. Необходимо применение препарата на протяжении не менее недели до операции. Из побочных эффектов следует отметить возможность пролонгированной интра- и послеоперационной гипотонии, а также различный спектр психостенических проявлений, в связи с чем использование препарата в качестве основного средства предоперационной подготовки ограничено.  $\alpha$ -Метилпаратирозин считается средством выбора при лечении метастазов феохромоцитомы. К сожалению, в России препарат не зарегистрирован.

В сочетании с применением гипотензивных средств одним из основных этапов предоперационной подготовки является достижение  $\beta$ -блокирующего эффекта при наличии тахикардии или нарушений ритма сердца. При существующем избытке препаратов этой группы предпочтение отдается кардиоселективным средствам из-за нежелательных эффектов блокирования  $\beta_2$ -адренорецепторов — гипокалиемии и парадоксальной артериальной гипертензии. Назначение  $\beta$ -блокаторов возможно после достижения  $\alpha$ -блокирующего эффекта. При несоблюдении этого условия не исключено парадоксальное ухудшение течения артериальной гипертензии, что связано с нивелированием  $\beta_2$ -дилатирующего эффекта адреналина.

При плановой операции пролонгированные  $\alpha$ -адреноблокаторы и препараты, влияющие на синтез катехоламинов, должны быть накануне отменены.

В связи с развитием эндоскопической хирургии в ведущих специализированных клиниках эндоскопическая адреналэктомия стала методом выбора в лечении феохромоцитом [21].

### Злокачественные феохромоцитомы

Для обеспечения оптимальной информативности заключение морфологического исследования должно содержать стандартные элементы. По критериям ВОЗ (2004), злокачественное строение опухоли из хромоафинной ткани определяется наличием метастазов, а не местной инвазией. Даже обширная инвазия является неотчетливым показателем возможного метастазирования, в то же время инкапсулированные опухоли не исключают появления отдаленных метастазов. Таким образом, в сообщениях о морфологических типах феохромоцитом и параганглиом выделяют два типа агрессивного поведения опухолей, которые обусловлены различными биологическими характеристиками и обуславливают необходимость в разных подходах к лечению. Первый тип характеризуется выявлением метастазов, семейной формой заболевания, выявлением первичной опухоли в возрасте моложе 30 лет, мультицентрическим или двусторонним поражением. Ко второму типу относятся выявление ядерного и клеточного полиморфизма, атипичии, наличие сосудистой инвазии, инвазии в капсулу опухоли [22].

В настоящее время консенсус о формальной оценочной шкале злокачественности не достигнут, тем не менее существуют принятые критерии злокачественности в отдельных ассоциациях патоморфологов. Обычно в шкалу включают основные и дополнительные критерии. К высокому злокачественному потенциалу феохромоцитомы могут относиться наличие метастазов, внеадреналочечниковое поражение, выявление опухоли в возрасте младше

15 лет, принадлежность к таким семейным синдромам, как синдром параганглиом, болезнь фон Хиппеля—Линдау, нейрофиброматоз-1. К низкому злокачественному потенциалу феохромоцитомы относятся одиночные опухоли надпочечников, принадлежность к синдрому МЭН 2-го типа, поздняя манифестация опухоли [21].

Частота выявления метастатического поражения при феохромоцитоме (в зависимости от генетического дефекта и локализации опухоли) колеблется от 3 до 36%. Продолжительность жизни больного зависит от локализации метастатического процесса. Тенденция к краткосрочной продолжительности жизни (менее 5 лет) отмечается у пациентов с метастазами в печени и легких, долговременная чаще отмечается при метастатическом поражении костей; 5-летняя выживаемость составляет 34—60%. Неблагоприятный прогноз определяет необходимость выделения группы больных с существующими или вероятными метастазами. В настоящее время при выявленной первичной опухоли нет ни одного надежного маркера злокачественности, кроме мутации SDHB.

Существуют несколько вариантов ведения пациентов с метастазами феохромоцитомы, однако ни один из методов не приводит к полному излечению. Уменьшение размера опухоли смягчает клинические проявления, однако его влияние на выживаемость не доказано. Хирургическое уменьшение объема опухолевого поражения может облегчить последующую радио- и/или химиотерапию. Дистанционная лучевая терапия и радиочастотная абляция — альтернативный метод лечения костных метастазов. Химиотерапия с комбинацией циклофосфамид + инкретин + дакарбазин может дать регресс опухоли и клиническое улучшение у 50% пациентов, но результат лечения, к сожалению, краткосрочный. Единственным действенным методом, служащим дополнением к хирургическому лечению злокачественных феохромоцитом, является терапия МЙБГ-<sup>131</sup>I [21, 23].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Platts J.K., Drew P.J., Harvey J.N.* Death from phaeochromocytoma: lessons from a post-mortem survey. *J R Coll Physicians London* 1995; 29:299—306.
2. *McNeil A.R., Blok B.H., Koelmeyer T.D. et al.* Phaeochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N J Med* 2000; 30: 6: 648—652.
3. *Sutton M.G., Sheps S.G., Lie J.T.* Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:354—360.
4. *Кушаковский М.С.* Феохромоцитомы. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. Л: Медицина 1983; 239—250.
5. *Калинин А.П., Казанцева И.А., Полякова Г.А.* Надпочечниковые и внеадреналочечниковые феохромоцитомы. Учебное пособие. М 1998; 36.
6. *Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А.* Феохромоцитомы. М: Практическая медицина 2005; 216.
7. *Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Лысенко М.А.* Феохромоцитомы. *Рус врач* 2002; 7.
8. *Bravo E.L., Tagle R.* Pheochromocytoma: state of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* 2003; 24: 539—553.
9. *Neumann H.P.H. et al.* Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *New Engl J Med* 2002; 346: 1459—1466.

10. *Gimenez-Roqueplo A.P. et al.* Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003; 63: 5615—5621.
11. *Eisenhofer G. et al.* Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel—Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999; 340: 1872—1879.
12. *Lack E.E. et al.* Recommendations for the reporting of extra-adrenal paragangliomas. *The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Hum Pathol* 2003; 34: 112—113.
13. *Maher E.R. et al.* Von Hippel—Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991; 443—447.
14. *Eisenhofer G.* Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2175—2185.
15. *Goldstein R.E., O'Neill J.A., George W. et al.* Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999; 229: 6: 755—759.
16. *Eisenhofer G. et al.* Pheochromocytoma: rediscovery as a catecholamine-metabolizing tumor. *Endocr Pathol* 2003; 14: 193—212.
17. *Lenders J.W. et al.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427—1434.
18. *Guller U. et al.* Detecting pheochromocytoma: defining the most sensitive test. *Ann Surg* 2006; 243: 102—107.
19. *Furuta N. et al.* Diagnosis of pheochromocytoma using [<sup>123</sup>I]-compared with [<sup>131</sup>I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Int J Urol* 1999; 6: 119—124.
20. *Ilias I. et al.* 6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [<sup>131</sup>I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the evaluation of patients with pheochromocytoma. Abstract P3-511. Presented at the 84th Annual Meeting of the Endocrine Society, 19—22.06.02, San Fransisco, CA 2002.
21. *Orlo H., Clark et al.* Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. 2008; 1. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
22. *Linnoila R.I. et al.* Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. *Hum Pathol* 1990; 21: 1168—1180.
23. *Loh K.C. et al.* The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 648—658.