

Диагностика и ведение пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и междисциплинарной группы по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей

Н.В. Блинова^{✉1}, И.А. Иловайская², Н.М. Чихладзе¹, А.Ю. Луговская², Т.А. Бритвин², Л.Е. Гуревич², Л.Н. Нефедова³, В.Е. Шикина², И.Е. Чазова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Понимание природы катехоламин-секретирующих опухолей существенно изменилось в последние годы, что отразилось и на терминологии, и на классификации. Феохромоцитома/параганглиома (ФХЦ/ПГ) является редкой нейроэндокринной опухолью из хромоаффинной ткани, продуцирующей и секретирующей катехоламины. Частота развития ФХЦ/ПГ относительно невелика и составляет 2–8 случаев на 1 млн населения в год, среди пациентов с артериальной гипертензией их распространенность – 0,2–0,6%. Однако несвоевременно диагностированные случаи ФХЦ/ПГ сопряжены с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и высоким уровнем смертности. В консенсусе представлены клинические проявления течения заболевания с акцентом на течение артериальной гипертензии как наиболее часто встречающегося симптома при ФХЦ/ПГ; рассматриваются современные представления об особенностях диагностики, аспектах предоперационной подготовки, лечении и последующем наблюдении пациентов с ФХЦ/ПГ.

Ключевые слова: феохромоцитома, параганглиома, метанефрины, хромогранин А, резистентная артериальная гипертензия, синдром такоцубо, метастатические опухоли

Для цитирования: Блинова Н.В., Иловайская И.А., Чихладзе Н.М., Луговская А.Ю., Бритвин Т.А., Гуревич Л.Е., Нефедова Л.Н., Шикина В.Е., Чазова И.Е. Диагностика и ведение пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и междисциплинарной группы по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей. Терапевтический архив. 2024;96(7):645–658. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202779

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

Diagnosis and management of patients with pheochromocytoma/paraganglioma: Consensus of experts of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the Multidisciplinary Group for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors

Nataliya V. Blinova^{✉1}, Irena A. Ilovayskaya², Novella M. Chikhladze¹, Anna Yu. Lugovskaya², Timur A. Britvin², Larisa E. Gurevich², Lidia N. Nefedova³, Valentina E. Shikina², Irina E. Chazova¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

The understanding of the nature of catecholamine-secreting tumors has changed significantly in recent years, affecting terminology and classification. Pheochromocytoma/paraganglioma (PCC/PG) is a rare neuroendocrine tumor from chromaffin tissue that produces and secretes catecholamines. The incidence of PCC/PG is relatively low, with 2–8 cases per 1 million population per year; among patients with arterial hypertension, their prevalence is 0.2–0.6%. However, delayed diagnosis of PCC/PG is associated with a high risk of cardiovascular complications and a high mortality rate. The consensus presents the clinical manifestations of the disease with an emphasis on the course of arterial hypertension as the most common symptom in PCC/PG; modern ideas about the features of diagnosis, aspects of preoperative preparation, treatment, and follow-up of patients with PCC/PG are considered.

Keywords: pheochromocytoma, paraganglioma, metanephrens, chromogranin A, resistant arterial hypertension, takotsubo syndrome, metastatic tumors

For citation: Blinova NV, Ilovayskaya IA, Chikhladze NM, Lugovskaya AYU, Britvin TA, Gurevich LE, Nefedova LN, Shikina VE, Chazova IE. Diagnosis and management of patients with pheochromocytoma/paraganglioma: Consensus of experts of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the Multidisciplinary Group for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(7):645–658. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202779

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Блинова Наталья Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, доц. каф. кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: nat-cardio1@yandex.ru

✉ **Nataliya V. Blinova**. E-mail: nat-cardio1@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5215-4894

Введение

Феохромоцитомы (ФХЦ) и параганглиомы (ПГ) являются редкими нейроэндокринными опухолями (НЭО), запоздалая диагностика и отсроченное лечение которых сопряжены с высоким риском смертности. В настоящее время известно, что данные опухоли являются потенциально злокачественными и обладают метастатическим потенциалом. В отличие от других НЭО и хорошо изученных видов метастатических онкологических заболеваний, ФХЦ/ПГ за счет избыточной продукции и секреции катехоламинов могут приводить к сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) и летальным исходам [1].

Ранее ФХЦ/ПГ называли «опухолью 10%», так как считалось, что практически все особенные характеристики опухоли – такие как злокачественность, двустороннее поражение надпочечников, вненадпочечниковая локализация, ассоциация с синдромом множественных эндокринных неоплазий (МЭН) – встречаются примерно в 10% случаев. Однако по мере накопления данных не только терминология, но и частота определенных характеристик опухоли пересмотрены [2]. ФХЦ составляют 80–85% случаев и развиваются из хромаффинной ткани мозгового вещества надпочечников. ПГ возникают из вненадпочечниковых параганглиев и составляют примерно 15–20% случаев. Вненадпочечниковые ПГ делятся на две группы: первые возникают из парасимпатических параганглиев основания черепа, шеи и переднего средостения вдоль блуждающего нерва, вторые – из симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и малого таза [3]. ФХЦ/ПГ могут быть спорадическими случаями или обнаруживаться в рамках наследственных синдромов.

Распространенность ФХЦ/ПГ составляет менее 0,05% в общей популяции. Ежегодная заболеваемость ФХЦ/ПГ – около 2–8 случаев на 1 млн населения в год [4, 5]. В немногочисленных эпидемиологических исследованиях показана,

что диагноз ФХЦ/ПГ пропускается в течение жизни у ряда пациентов [6]. Кроме того, около 25% всех больных с ФХЦ/ПГ ни разу не проходили скрининг по поводу данного заболевания [7]. Зачастую имеет место задержка в постановке диагноза, которая в среднем составляет 3 года [8].

Среди пациентов с инциденталомой надпочечника около 7% – пациенты с ФХЦ [9]. С другой стороны, среди пациентов с ФХЦ почти 2/3 опухолей изначально обнаружены как инциденталомы [10]. За последние десятилетия отмечено возрастание уровня заболеваемости ФХЦ/ПГ, что связывают с увеличением доли диагностированных инциденталом [10]. Учитывая высокий риск развития ССО и выраженный метастатический потенциал ФХЦ/ПГ, диагностика и лечение данных заболеваний должны быть своевременными с применением мультидисциплинарного подхода.

Определения

В настоящее время в большинстве имеющихся консенсусных документов и клинических рекомендаций предлагаются следующие определения данных опухолей [9, 11]:

ФХЦ – редкая НЭО мозгового слоя надпочечников, состоящая из хромаффинных клеток, секретирующая катехоламины: адреналин, норадреналин, дофамин.

ПГ – опухоль, состоящая из вненадпочечниковой хромаффинной ткани симпатических паравerteбральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и малого таза. ПГ также могут развиваться в парасимпатических ганглиях шеи и основания черепа, в большинстве случаев они не продуцируют катехоламины.

Согласно классификации эндокринных и нейроэндокринных опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованной в 2017 г., а в последующем – в 2022 г., ткань мозгового слоя надпочечников также относится к видоизмененным симпатическим параганглиям, что

Информация об авторах / Information about the authors

Иловайская Ирина Адольфовна – д-р мед. наук, доц., зав. отд-нием нейроэндокринных заболеваний отд. общей эндокринологии, проф. курса частной эндокринологии на каф. эндокринологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Чихладзе Новелла Михайловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Луговская Анна Юрьевна – науч. сотр. отд-ния нейроэндокринных заболеваний отд. общей эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Бритвин Тимур Альбертович – д-р мед. наук, рук. отд-ния эндокринной хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Гуревич Лариса Евсеевна – д-р биол. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния морфологической диагностики отд. онкологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Нефедова Лидия Николаевна – д-р биол. наук, проф. каф. генетики биологического фак-та ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Шикина Валентина Евгеньевна – зам. дир. по онкологии, доц. каф. онкологии фак-та усовершенствования врачей ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертонии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Irena A. Ilovayskaya. ORCID: 0000-0003-3261-7366

Novella M. Chikhladze. ORCID: 0000-0002-8826-9690

Anna Yu. Lugovskaya. ORCID: 0000-0002-5187-1602

Timur A. Britvin. ORCID: 0000-0001-6160-1342

Larisa E. Gurevich. ORCID: 0000-0002-9731-3649

Lidia N. Nefedova. ORCID: 0000-0002-6192-6507

Valentina E. Shikina. ORCID: 0000-0002-6672-4269

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

позволяет классифицировать ФХЦ как симпатическую ПП надпочечниковой локализации. Таким образом, термин ПП предлагается использовать для всех опухолей хромаффинной ткани, подразделяя их на надпочечниковые, симпатические абдоминальные, симпатические головы и шеи, парасимпатические. Термин ФХЦ также сохранен в классификации ВОЗ. Согласно современной концепции ФХЦ/ПП не классифицируются как доброкачественные и злокачественные, поскольку все обладают метастатическим потенциалом и могут метастазировать через много лет после успешного удаления первичной опухоли, даже если при последующем послеоперационном обследовании не обнаружено остаточной или рецидивирующей опухоли. Кроме того, термин «злокачественный» заменен на «метастатический» [2]. Первоочередными местами метастазирования являются кости и/или лимфатические узлы. Метастазы в нехромаффинной ткани выявляют в 15–25% случаев в момент первичной диагностики ФХЦ/ПП [12].

Клиническая картина

Клинические симптомы заболевания определяются эффектами секретируемых гормонов и биологически активных веществ и отличаются большим разнообразием проявлений [3, 9, 11]. В большинстве случаев симптомы имеют пароксизмальный характер. Пациенты чаще всего предъявляют жалобы на сердцебиение, беспокойство, потливость, головные боли, усталость, боли в животе, запоры, боли в груди, головокружение, покраснение лица, тошноту, нервозность, раздражительность, зрительные нарушения. Частота пароксизмов может варьироваться от одного раза в месяцы до нескольких раз в день, продолжительность их колеблется от нескольких секунд до нескольких часов. Со временем пароксизмы возникают чаще и становятся более серьезными по мере роста опухоли.

Клиническая картина заболевания во многом зависит от биохимического фенотипа опухоли, который коррелирует с секрецией определенных катехоламинов. Большинство клинических проявлений считаются неспецифическими и могут маскировать другие заболевания, однако детальная оценка симптомов может способствовать ранней диагностике и своевременному лечению.

Многие симптомы и признаки, ранее считавшиеся характерными для данного заболевания, оказались весьма неспецифичными. Триада симптомов: головная боль, тахикардия, потливость, – которая долгое время считалась классическим проявлением ФХЦ/ПП, в настоящее время рассматривается как дополнительный признак. В ряде работ показано, что данная триада симптомов встречается лишь у 25% пациентов с ФХЦ/ПП, в то же время – примерно в 11% случаев у лиц без данного заболевания [13, 14]. С другой стороны, по данным метаанализа, отдельно головная боль, тахикардия и потливость возникали у 60, 59 и 52% пациентов соответственно, в то время как другие симптомы и проявления встречались реже [15].

Необходимо выделить ряд симптомов и клинических проявлений, которые легли в основу показаний для скрининга данного заболевания. Один из симптомов, который чаще встречается у пациентов с ФХЦ/ПП, – это тошнота [13]. Показано, что тошнота и рвота, возникающие в основном после физической нагрузки и обычно у молодых людей, характерны для пациентов с ФХЦ/ПП [16]. Наличие сахарного диабета (СД) и предиабета у пациентов младше 50 лет без ожирения и избыточной массы тела должно рассматриваться как возможный клинический признак наличия ФХЦ/ПП [17]. Кроме того, недавние исследования показали, что у пациентов

с ФХЦ/ПП индекс массы тела (ИМТ) достоверно ниже, чем у пациентов без данного заболевания [18].

Наиболее частым клиническим проявлением ФХЦ/ПП является артериальная гипертензия (АГ), которая выявляется в 90–95% случаев и в значительной мере определяет характер течения заболевания. Однако АГ сама по себе считается неспецифическим признаком этих опухолей. Распространенность ФХЦ/ПП среди всех форм АГ составляет 0,2–0,6% [9, 11]. В 13–27% случаев при ФХЦ/ПП выявляется нормальный уровень артериального давления (АД) [19].

Выделяют два основных варианта клинического течения АГ при ФХЦ/ПП: кризовое (пароксизмальное) течение и постоянная (стабильная, персистирующая) АГ без гипертонических кризов. Клинический фенотип АГ в большей степени зависит от биохимического фенотипа опухоли и характеризуется преобладанием продукции норадреналина, адреналина или дофамина, выраженности их секреции и морфологическими особенностями опухоли.

Постоянная (стабильная) АГ ассоциирована с ФХЦ/ПП, секретирующими преимущественно норадреналин. Эти опухоли имеют преимущественно вненадпочечниковую (часто – абдоминальную) локализацию, относятся к псевдогипоксическому кластеру 1 и обладают самым высоким метастатическим потенциалом. Показано, что пациенты с опухолями, которые преимущественно секретируют норадреналин, имели более высокие уровни среднесуточного, дневного и ночного АД по сравнению с пациентами с опухолями, секретирующими только адреналин, что может свидетельствовать о непрерывном типе секреции катехоламинов [20]. Основным механизмом стабильного повышения АД при ФХЦ/ПП является накопление избыточного норадреналина в окончаниях аксонов симпатических ганглиев, который впоследствии при активации симпатической нервной системы высвобождается, вызывая стойкую вазоконстрикцию и стабильное повышение АД [21]. Такой тип секреции катехоламинов также ассоциирован и с развитием парадоксальной гипотонии, которая преимущественно встречается у пациентов с ФХЦ/ПП и постоянной АГ; намного реже это состояние бывает при пароксизмальном течении АГ или у пациентов с нормальным уровнем АД [20]. Постуральная гипотония в сочетании с постуральной тахикардией может вызывать головокружение, учащенное сердцебиение и обмороки при переходе пациента из горизонтального положения в вертикальное [22]. Вероятно, это обусловлено снижением объема циркулирующей крови, вызванным хронической вазоконстрикцией, и снижением симпатического рефлекса вследствие избытка норадреналина [22]. АГ при ФХЦ/ПП может приобретать неконтролируемое, резистентное к проводимой антигипертензивной терапии течение [23].

Кризовое течение АГ ассоциировано с наличием опухолей, которые секретируют преимущественно адреналин – изолированно или в сочетании с норадреналином. Такой характер АГ и такой тип секреции наиболее характерны для опухолей надпочечниковой локализации. Вероятно, это отражает происхождение опухоли мозгового слоя надпочечников из полностью дифференцированных хромаффинных клеток. Эти опухоли относятся к киназно-сигнальному кластеру 2 и обладают невысоким метастатическим потенциалом.

Кризовое течение АГ выявляется у 40–50% пациентов с ФХЦ/ПП и характеризуется наличием гипертонических кризов, которые могут возникать как на фоне нормального АД, так и уже имеющейся АГ. У пациентов с пароксизмальной АГ наблюдается резкое повышение как систолического

го, так и диастолического АД во время криза. Гипертонический криз при ФХЦ/ПГ характеризуется очень быстрым и прогрессирующим увеличением уровня АД, которое может достигать 250–300/130–150 мм рт. ст. При этом его продолжительность, как правило, не превышает 30–60 мин и АД нормализуется в течение короткого промежутка времени самостоятельно. Кратковременность и самокупируемость являются характерными особенностями гипертонического криза при ФХЦ/ПГ. Клинические симптомы во время криза выражены и разнообразны, включают в себя приступы головной боли (в 80%), часто пульсирующего характера и нередко сопровождающиеся тошнотой и рвотой; чрезмерную потливость (в 57%); бледность кожных покровов, реже – их гиперемиию; чувство неконтролируемого страха, тревоги; ощущение выраженного сердцебиения (в 64%), при этом тахикардия может отсутствовать. Нередко могут возникать нарушения ритма сердца, расстройства зрения и слуха, повышение температуры тела, боли в груди или животе, парестезии, судороги, учащенное мочеиспускание. Все эти проявления могут сочетаться в различных комбинациях. У большинства пациентов при гипертоническом кризе наблюдаются изменения в показателях крови и мочи, такие как гипергликемия, лейкоцитоз, эозинофилия, глюкозурия [11].

Кризовое повышение АД при ФХЦ/ПГ может быть спровоцировано такими факторами, как пальпация области локализации опухоли, физическая нагрузка, психическое перенапряжение, натуживание. Определенные продукты и напитки с высокой концентрацией тирамина (сыры, пиво, вина), некоторые лекарственные препараты (гистамин, фенотиазин, трициклические антидепрессанты), диагностические процедуры (ангиография, интубация трахеи), экстракция зуба, оперативные вмешательства и травмы также могут вызвать развитие криза [9, 24]. Однако в целом возникновение большинства кризов непредсказуемо и их частота может варьировать от нескольких раз в день до одного раза в несколько месяцев.

Чередование эпизодов резкого повышения АД и гипотонии при ФХЦ/ПГ является проявлением синдрома «неуправляемой гемодинамики», которое трудно поддается медикаментозной коррекции и может привести к прогрессирующей гипотонии и ургентному состоянию [25].

Клиническая картина ФХЦ/ПГ часто имитирует другие заболевания, в том числе сердечно-сосудистые. Более чем в 1/3 случаев регистрируют различные ССО: желудочковые нарушения ритма сердца, некоронарогенную ишемию миокарда, различные кардиомиопатии (дилатационная, кардиомиопатия такоцубо), острую сердечную недостаточность, нарушения мозгового кровообращения, отек легких [1, 10]. ССО в рамках ФХЦ/ПГ связаны либо с длительно текущей неконтролируемой АГ у пациентов с недиагностированной опухолью, либо с пароксизмами гиперсекреции катехоламинов. Тяжелые ССО при ФХЦ/ПГ ассоциированы с гипертоническими кризами [1].

Кардиомиопатии, индуцированные ФХЦ/ПГ, встречаются до 11% случаев и чаще всего связаны с надпочечниковой опухолью (90%) и реже – с ПГ вненадпочечниковой локализации (10%) [26]. Кардиомиопатии, связанные с ФХЦ/ПГ, могут быть острыми или хроническими, имея различные патофизиологические механизмы развития. Острый катехоламинергический стресс, действуя на β-адренорецепторы кардиомиоцитов, приводит к оглушению миокарда левого желудочка и незначительному апоптозу клеток при гистологическом исследовании. При хронической кардиомиопатии длительное воздействие

Таблица 1. Клинические характеристики наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ

Table 1. Clinical characteristics of hereditary syndromes associated with pheochromocytoma/paraganglioma (PCC/PG)

Синдром	Клинические характеристики
Нейрофиброматоз 1-го типа	ФХЦ/ПГ, кожный нейрофиброматоз, гиперпигментация подмышечной и/или паховой области, пигментные пятна цвета «кофе с молоком», гамартомы радужной оболочки глаза (узелки Лиша), костные аномалии, глиомы ЦНС
МЭН 2А	ФХЦ, медуллярный рак ЩЖ, первичный гиперпаратиреоз, кожные амилоидные лихенификации
МЭН 2Б	ФХЦ, медуллярный рак ЩЖ, деформации скелета, ганглионейроматоз
Болезнь фон Гиппеля–Линдау (VHL-синдром)	ФХЦ, гемангиобластомы ЦНС и сетчатки, карцинома почки, кисты и НЭО ПЖ, опухоль эндолимфатического мешочка среднего уха, папиллярная цистаденома придатка яичка и широкой связки матки
Триада Карни	ПГ, эпителиоидная лейомиосаркома желудка, хондромы легких
Синдром Карни–Стратакиса	ПГ, стромальная карцинома желудка

Примечание. ЩЖ – щитовидная железа, ПЖ – поджелудочная железа, ЦНС – центральная нервная система.

катехоламинов приводит к выраженному фиброзу, воспалению и некрозу миокарда, что в конечном итоге вызывает дилатационную кардиомиопатию со сниженной фракцией выброса [26]. В редких случаях при наличии длительной неконтролируемой АГ может развиться гипертрофия миокарда с признаками кардиомиопатии.

Одним из вариантов развития острой кардиомиопатии является кардиомиопатия такоцубо – острое неишемическое обратимое поражение миокарда. Зарегистрированная распространенность ФХЦ/ПГ значительно выше у пациентов с синдромом такоцубо (7,5%) по сравнению с общей популяцией всех пациентов с АГ (0,2–0,6%). В международном экспертном консенсусном документе по синдрому такоцубо ФХЦ/ПГ впервые включена в число вторичных причин данного синдрома, и скрининг на наличие ФХЦ/ПГ следует рассматривать у всех пациентов с синдромом такоцубо [27].

ФХЦ/ПГ может являться частью наследственных синдромов, которые имеют ряд характерных клинических проявлений и могут способствовать своевременной диагностике заболевания. К наиболее распространенным синдромам, наследуемым по аутосомно-доминантному типу, относятся (табл. 1): нейрофиброматоз 1-го типа, синдромы МЭН типов 2А и 2Б, болезнь фон Гиппеля–Линдау, триаду Карни и синдром Карни–Стратакиса [28]. В последние годы описано сочетание аденомы гипофиза, первичного гиперпаратиреоза и ФХЦ, что выделяют в синдром МЭН типа 4 [29]. Для синдромов МЭН типично наличие ФХЦ, вненадпочечниковые ПГ встречаются редко, до 1% случаев [19].

Таблица 2. Показания к диагностике ФХЦ/ПГ**Table 2. Indications for the diagnostic work-up for PCC/PG**

- Пациенты молодого возраста (<40 лет) с АГ 2-й степени или с развитием АГ любой степени в детском возрасте
- Кризовое течение АГ, особенно с характерными для ФХЦ/ПГ пароксизмальными клиническими проявлениями
- Сочетание эпизодических головных болей, пароксизмальной тахикардии, избыточного потоотделения – независимо от наличия АГ
- Больные тяжелой стойкой АГ, рефрактерной к проводимой медикаментозной терапии
- Наличие наследственных синдромов, с которыми может сочетаться ФХЦ/ПГ (вне зависимости от наличия АГ)
- Родственники пациентов с ФХЦ/ПГ, у которых выявлены ассоциированные мутации (вне зависимости от наличия АГ)
- Наличие ФХЦ/ПГ в анамнезе у пациента (если он не находится под наблюдением)
- Анамнестические сведения о сердечно-сосудистых пароксизмах во время физических и эмоциональных нагрузок, общей анестезии, экстракции зуба и применения других инструментальных исследований или при ситуациях, приводящих к повышению давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация)
- Возможная причинно-следственная связь манифестации заболевания с конкретной медикаментозной терапией: повышение АД после назначения β -АБ, блокаторов дофаминовых D2-рецепторов, ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина, опиоидных анальгетиков, симпатомиметиков, глюкокортикоидов и некоторых других препаратов
- Объемное образование надпочечника, случайно выявленное при проведении КТ или МРТ (инциденталомы), особенно если:
 - нативная плотность образования по данным КТ ≥ 10 HU (независимо от наличия АГ)
 - нативная плотность образования по данным КТ < 10 HU и наличие АГ
 - по данным визуализации есть любые характеристики злокачественного характера опухоли (независимо от наличия АГ)
- Наличие у пациентов характерных для ФХЦ/ПГ проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, включая кардиомиопатию такоцубо
- Сниженный ИМТ (< 25 кг/м²) у пациентов с СД 2-го типа (вне зависимости от симптомов избытка катехоламинов)

Показания для обследования при подозрении на ФХЦ/ПГ

Ранняя диагностика ФХЦ/ПГ имеет важное значение для начала адекватного лечения и предотвращения развития жизнеугрожающих ССО. В настоящее время ФХЦ/ПГ диагностируются не только при обследовании по поводу АГ, но и после выявления инциденталомы надпочечника, а также при проведении скрининга ФХЦ/ПГ у пациентов с верифицированными наследственными синдромами [30, 31]. На I этапе диагностики ФХЦ/ПГ основной задачей является определение вероятности наличия данного заболевания.

В настоящее время предложены показания для проведения лабораторного обследования у пациентов с вероятным наличием ФХЦ/ПГ (табл. 2) [9, 11].

У пациентов с наследственной предрасположенностью ранняя диагностика ФХЦ/ПГ может предвещать формирование развернутой клинической картины заболевания [32], поэтому биохимическое тестирование в таких случаях проводится вне зависимости от клинических проявлений.

Лабораторная диагностика

Согласно Российским клиническим рекомендациям по ФХЦ/ПГ в качестве метода первичной диагностики рекомендовано определение свободных метанефринов (МН) плазмы или фракционированных МН суточной мочи [28].

Забор крови для определения уровня свободных МН рекомендовано проводить в положении лежа после 30-минутного пребывания в горизонтальном положении [28]. Сбор суточной мочи для определения фракционированных МН производится стандартно, добавления консервантов не требуется.

При лабораторной диагностике отдается предпочтение методу высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическими, флуориметрическими детекторами или тандемными масс-спектрометрами [28].

В российской клинической практике наибольшее распространение получило определение фракционированных МН в суточной моче. Под совокупным понятием МН подразумеваются метилированные производные адреналина (МН) и норадреналина (норметанефрин – НМН), фракционированные МН включают как свободные, так и конъюгированные метаболиты катехоламинов. Консенсус Рабочей группы по эндокринной гипертензии Европейского общества по гипертензии делает акцент на измерении свободных МН как в плазме крови, так и в суточной моче [9].

Свободные метаболиты катехоламинов в плазме и моче имеют почти максимальную отрицательную прогностическую ценность (>99%) при одинаковой специфичности (94%) [33, 34]. При определении фракционированных МН вероятность ложноположительных результатов несколько выше, чем при анализе свободных МН [33]. Тем не менее систематический обзор 23 статей, отобранных по «стандартам отчетности о диагностических исследованиях», показал, что чувствительность и специфичность определения свободных МН крови и фракционированных МН мочи сопоставима и составляет 94/93% для измерения свободных МН плазмы крови и 91/93% – для определения фракционированных МН в суточной моче [35].

Высокая точность определения МН свидетельствует о том, что уровни МН и НМН в пределах референсных значений исключают наличие ПГ. Исключение составляют опухоли небольших размеров внадпочечниковой локализации, которые не синтезируют катехоламины; в большинстве таких случаев у пациентов нет характерных признаков и симптомов избытка катехоламинов. Часть ПГ характеризуется гиперпродукцией дофамина, продуктом распада которого является 3-метокситирамин. Это особенно характерно для ПГ с парасимпатической активностью и внадпочечниковой локализацией [9].

Точность определения 3-метокситирамина в моче существенно уступает точности определения в крови, поэтому здесь пока нет альтернатив плазме крови [28]. К сожалению, этот метод недоступен в широкой российской клинической практике.

У пациентов с доказанной генетической предрасположенностью к развитию ПГ биохимическое тестирование

Таблица 3. Факторы, наличие которых может быть ассоциировано с умеренным повышением концентрации МН в отсутствие ФХЦ/ПГ

Table 3. Factors that may be associated with a moderate increase in methanephrine concentration in the absence of PCC/PG

Факторы	МН	НМН
Женский пол	+	+
Прием α1-АБ	+	+
Прием антипсихотиков	-	+
Прием антидепрессантов	-	+

проводится персонализированно в зависимости от вида генетической мутации: при мутациях генов псевдогипоксии, а также генов *VHL* и *SDHx* проводится скрининг уровней НМН, так как ПГ этого типа практически не производят избыток адреналина; при мутациях генов киназного сигнального пути проводится определение МН и НМН; при мутациях генов *SDHx*, а также в тех случаях, когда есть высокая вероятность метастатического заболевания, показан скрининг уровня 3-метокситирамина в плазме крови [36].

Критерием постановки диагноза ФХЦ/ПГ является значительное – 3-кратное для МН и/или 2-кратное для НМН – повышение уровня метаболитов катехоламинов [4, 28, 37].

Такие уровни МН редко встречаются у пациентов без ПГ и отмечаются у 80% пациентов с катехолсекретирующими опухолями. При такой степени повышения оправдано проведение дальнейших визуализирующих методик. При менее значимом повышении содержания метилированных производных катехоламинов («серая зона») при выборе тактики дальнейшего ведения пациента необходимо помнить, что ложнозавышенные результаты тестов могут возникнуть у пациентов с любым клиническим состоянием, связанным с хроническим повышением симпатической активности (например, с сердечной недостаточностью, синдромом обструктивного апноэ во сне или тревожными состояниями) [38].

Различные демографические и медикаментозные факторы могут повышать уровни МН в биологических жидкостях (табл. 3) [28, 39].

Интерпретация результатов тестов у таких пациентов требует осторожности, поскольку может привести к неоправданному визуализационному поиску опухоли (рис. 1). Кроме того, при интерпретации результатов тестирования имеет смысл учитывать возможную вероятность наличия ПГ (например, среди пациентов с инцидентальной надпочечника частота встречаемости ФХЦ – 7%) [13].

В последние годы появились исследования, которые пытаются оптимизировать обследование пациентов и предложить альтернативу суточному сбору мочи – предлагается исследовать уровни МН в утренней или разовой порции мочи [37, 40]. Возможно, в будущем эти методы войдут в клиническую практику, однако на настоящий момент они не валидизированы для широкого применения.

Как дополнительный способ диагностики можно использовать определение в крови уровня хромогранина А – универсального маркера НЭО, к которым относятся и ФХЦ/ПГ. Уровни хромогранина А не зависят от функционального состояния опухоли и коррелируют с опухолевой нагрузкой, имеют тенденцию быть самыми высокими при метастатическом раке. Неспецифическое повышение уровня хромогранина А может отмечаться при воспалительных

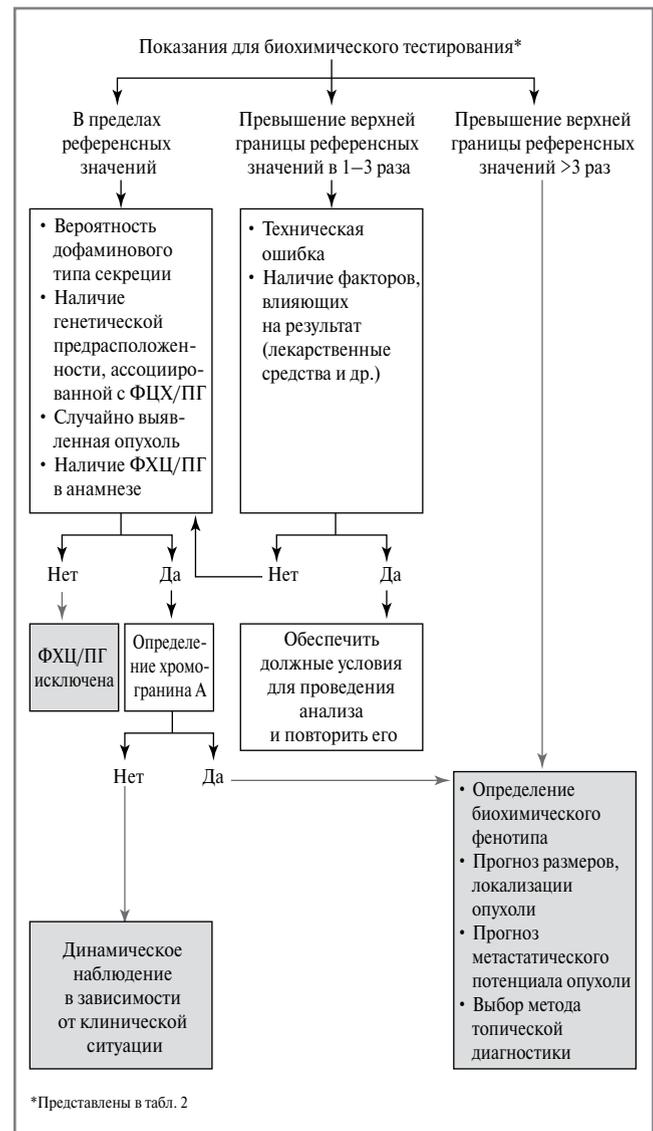


Рис. 1. Алгоритм дальнейшего обследования в зависимости от результатов лабораторной диагностики.

Fig. 1. The algorithm of further assessment depending on the results of laboratory tests.

состояниях, сердечно-сосудистых заболеваниях, почечной недостаточности, применении ингибиторов протонной помпы [41]. Чувствительность и специфичность определения хромогранина А в диагностике ФХЦ/ПГ несколько уступает определению МН плазмы крови радиоиммунным методом (90/92 и 97/99% соответственно), специфичность этих двух методов при мониторинге пациентов после операции сопоставима (99% для обоих методов) [42].

Методы топической диагностики ФХЦ/ПГ

После того как диагноз ПГ подтвержден клинически и биохимически, необходима визуализация опухоли. Топическая диагностика у пациентов с ФХЦ/ПГ может проводиться в двух направлениях:

- 1) обнаружение первичной катехолсекретирующей опухоли (или опухолей при множественном поражении) – уточнение ее размеров и локализации;
- 2) обнаружение/исключение метастазов.

Таблица 4. Выбор метода функциональной визуализации в зависимости от особенностей ФХЦ/ПГ**Table 4. The choice of the functional imaging method depending on the characteristics of PCC/PG**

Вид опухоли	1-я линия	2-я линия	3-я линия
Спорадические ФХЦ	[¹⁸ F]-DOPA или [123I]MIBG	[⁶⁸ Ga]SSA	[¹⁸ F]-FDG
Наследственные ФХЦ (кроме SDHx): NF1, RET, VHL, MAX	[¹⁸ F]-DOPA	[¹²³ I]MIBG или [68Ga]SSA	[¹⁸ F]-FDG
Спорадические ПГ (голова/шея)	[⁶⁸ Ga]SSA	[¹⁸ F]-DOPA	[¹¹¹ In]SSA/[^{99m} Tc]SSA
Симпатические/мультифокальные/метастатические/SDHx мутации	[⁶⁸ Ga]SSA	[¹⁸ F]-FDG или [¹⁸ F]-DOPA	[¹⁸ F]-FDG и [¹²³ I]MIBG или [¹⁸ F]-FDG и [¹¹¹ In]SSA/[^{99m} Tc]SSA

Компьютерная томография (КТ) является наиболее распространенным методом первичной визуализации, поскольку он широко доступен, недорог и обеспечивает лучшее пространственное разрешение, чем магнитно-резонансная томография (МРТ). При КТ ФХЦ/ПГ обычно представляют собой гиперваскулярные образования с нативной плотностью >10 ед Хаунсфилда (HU), средние значения нативной плотности – 30–35 HU [3, 43].

Размеры образования могут варьировать от 1 до 15 см (средний диаметр – 4,5 см), примерно в 2/3 случаев опухоли представлены солидными образованиями, а в 1/3 случаев имеют смешанную структуру [44]. Опухоли меньшего размера обычно гомогенны, а опухоли большего размера могут иметь признаки центрального некроза, кальцификации, кровоизлияния в опухоль, кистозные изменения [45, 46]. Кистозный и некротический компоненты опухоли снижают рентгеноконтрастную нативную плотность, а кровоизлияния и кальцификация повышают ее [44]. При контрастировании такие опухоли из-за богатой капиллярной сети характеризуются быстрым накоплением контраста и замедленным вымыванием (<40%), хотя в 1/3 случаев верифицированных ФХЦ/ПГ отмечаются быстрые накопление и вымывание контрастного вещества, характерные для доброкачественных аденом надпочечника [3, 47].

МРТ не является методом выбора при визуализации ФХЦ/ПГ, но преимуществом этого метода является отсутствие ионизирующего излучения, что подходит для детей, беременных женщин и пациентов с побочными реакциями на йодсодержащее контрастное вещество. Кроме того, МРТ можно предпочесть у пациентов с подозрением на метастатическое поражение, у носителей наследственных мутаций, а также у пациентов с недавним радиационным облучением в анамнезе [48]. На МРТ для ФХЦ характерен высокоинтенсивный (яркий) сигнал на T2-взвешенных изображениях, но он встречается только в 1/3 случаев [49].

Кистозные ФХЦ/ПГ с центральным некрозом характеризуются очагами яркого сигнала на T2-взвешенных изображениях с низкой интенсивностью сигнала на T1-взвешенных изображениях (картина «лампочки»). Интенсивность сигнала кровоизлияния преимущественно высока на T1-взвешенных изображениях. Если ФХЦ/ПГ содержат жировые включения, они могут иметь низкую интенсивность сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях [47].

В целом для выявления ФХЦ/ПГ чувствительность КТ варьирует от 76 до 100%, специфичность метода – 50%; чувствительность МРТ составляет 91–100%, специфичность – от 50 до 97% [44].

Если при биохимическом исследовании уровень МН повышен, а при КТ/МРТ не визуализируются образования надпочечников, то можно рекомендовать КТ/МРТ брюш-

ной полости (наиболее частая локализация вненадпочечниковых ПГ), малого таза, головы и шеи, грудной клетки, а при подозрении на метастазы – костей [44].

Диагностическая точность МРТ превосходит КТ при рецидивирующих, остаточных и метастатических опухолях, за исключением легких, тогда как чувствительность КТ-методики выше при первичных ПГ легких и метастазах в легкие. Для диагностики ПГ головы/шеи может быть оптимальным сочетание КТ височной кости, МРТ и магнитно-резонансной ангиографии для адекватной локализации [48].

Дополнительную диагностическую ценность в сложных случаях могут предоставить методы функциональной визуализации, наиболее предпочтительным из которых является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [50]. Клетки ФХЦ/ПГ экспрессируют многообразные рецепторы, поэтому применение различных радиофармацевтических препаратов способно предоставлять обширную и разнообразную функциональную информацию об опухолях. Выбор радионуклеотида индивидуален и зависит от биохимического и генетического профиля, местоположения и размера опухоли (табл. 4) [44, 50].

Функциональная визуализация особенно рекомендована для исключения метастатического поражения, при размерах опухоли более 6 см, при выявленных генетических мутациях (особенно SDHB). Как правило, подобные исследования не показаны пациентам старше 40 лет без семейного анамнеза, при ФХЦ менее 3 см размером, секретирующих преимущественно МН, без верифицированной генетической предрасположенности [44].

Генетическое тестирование

ФХЦ/ПГ имеют самую высокую степень наследуемости среди неоплазий человека. У 40% пациентов с ПГ определяются герминальные мутации, в остальных 60% случаях выявляются спорадические мутации. В настоящее время описано 12 наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ. При этом показано, что фенотипические проявления заболевания коррелируют с генетическими отклонениями. Это позволило объединить клинико-биохимические варианты течения заболевания в 3 основных кластера в зависимости от типа повреждения внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к формированию ПГ: псевдогипоксический кластер (который разделен на два подтипа – 1А и 1В), киназно-сигнальный кластер и Wnt-сигнальный кластер [51–54].

Кластер 1, или кластер псевдогипоксии, связан с патологической активацией факторов, обычно индуцируемых гипоксией (hypoxia inducible factors, HIFs). Группа этих генетических повреждений подразделяется на 2 подгруппы: 1А – это гены, ответственные за функционирование цикла Кребса (*SDHx*, *FH*, *MDH2*, *IDH*, *GOT2*, *SLC25A11* и *DLST*),

и 1В – гипоксические факторы за пределами митохондрий (*PHD1/2*, *VHL*, *HIF2A/EPAS1*, *IRP1*). ПГ, ассоциированные с этим кластером, – в подавляющем большинстве случаев венадопечничной локализации и обладают самым высоким метастатическим потенциалом, особенно относящиеся к подтипу 1А. В основном отмечаются норадреналиновый и дофаминовый типы секреции.

Кластер 2, или киназно-сигнальный кластер, включает гены *RET*, *NF1*, *HRAS*, *TMEM127*, *MAX*, *FGFR1*, *MERTK*, *BRAF* и *NGFR*. В этом кластере встречаются в основном ПГ надпочечниковой локализации (ФХЦ), которые секретируют преимущественно адреналин или адреналин с норадреналином. Эти опухоли обладают наименьшим риском отдаленного метастазирования, что, вероятно, отражает происхождение опухолей из полностью дифференцированных хромоаффинных клеток. Тем не менее эти опухоли могут иметь мультифокальный рост, поражать оба надпочечника и давать рецидивы.

Кластер 3, или Wnt-сигнальный кластер, является наименее изученным, связан с соматическими генами *UBTF-MAML3* и мутациями *CSDE1*. ПГ из этого кластера, как и из кластера 1, обладают высоким метастатическим потенциалом, а также ассоциированы с выраженной гиперпродукцией хромогранина А. Так как описано всего несколько случаев с подобными генетическими повреждениями, выводы о точном биохимическом типе секреции пока сделать невозможно.

Признаками принадлежности к наследственным синдромам считаются: семейный анамнез заболевания, другие проявления наследственных синдромов, мультифокальный рост ФХЦ/ПГ, агрессивное течение заболевания [55]. При отсутствии этих признаков опухоль можно считать спорадической. Тем не менее примерно у 13% пациентов с ФХЦ/ПГ с предполагаемой спорадической опухолью выявлены наследственные мутации [55]. При этом пенетрантность наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ, в основном низкая [52].

Предположить принадлежность к определенному молекулярному кластеру возможно до генетического исследования на этапе диагностики по характеру клинических проявлений, типу артериальной гипертензии, локализации образования, а также биохимическому типу секреции катехоламинов (табл. 5).

Для определения долгосрочного прогноза и интенсивности дальнейшего мониторинга в каждом случае гистологически верифицированной ФХЦ/ПГ показано рассмотрение вопроса о проведении генетического тестирования [9, 28, 56].

Учитывая высокую стоимость секвенирования ДНК в настоящее время, тотальный скрининг всех возможных мутаций в рутинной клинической практике не оправдан. Российская ассоциация эндокринологов предлагает четкий алгоритм выбора метода генетического тестирования пациентов с ФХЦ/ПГ [28].

Метастатические ФХЦ/ПГ

В соответствии с обновленными рекомендациями ВОЗ по опухолям надпочечников метастатическими ФХЦ/ПГ называют опухоли, которые имеют метастазы в нехромоаффинной ткани, которые, как правило, обнаруживаются в лимфатических узлах, костях, легких или печени [57]. Метастазирование развивается у 10–20% пациентов с ФХЦ/ПГ [58]. Примерно 10% ФХЦ и 34% ПГ имеют метастазы в момент первичной диагностики [59–61]. Метастатические ФХЦ/ПГ примерно в равном соотношении

наблюдаются как в рамках наследственных синдромов, так и при спорадических случаях [62, 63]. Более 90% из них секретируют катехоламины, при этом чаще всего имеет место норадренергический и/или дофаминергический фенотип [62, 64]. Предъявляемые жалобы и клинические симптомы схожи у пациентов с метастатическим поражением и без него, однако дополнительная секреция катехоламинов из метастатических фокусов может способствовать более тяжелому течению АГ, частым гипертоническим кризам и нестабильной гемодинамикой с развитием катехоламин-индуцированной дисфункции других органов и систем в виде ишемии висцеральных органов, кишечной непроходимости, тахикардий и других тяжелых состояний [65]. Кроме того, могут появляться клинические признаки паранеопластического процесса.

Пятилетняя общая выживаемость пациентов с метастатическими ФХЦ/ПГ характеризуется высокой гетерогенностью и варьирует от 40 до 77% [63, 66]. По данным крупного метаанализа, общая смертность у пациентов с метастатическими ФХЦ/ПГ варьировала от 34 до 56% в зависимости от локализации первичного очага [67].

Терапия пациентов с метастатическими ФХЦ/ПГ должна быть направлена на замедление роста опухоли и на контроль продукции, секреции катехоламинов. Хирургическое лечение метастатических ФХЦ/ПГ обычно не рекомендуется [12]. Традиционным вариантом лечения пациентов с метастатическими ФХЦ/ПГ является цитотоксическая химиотерапия (ХТ) с использованием циклофосфида/винкристина/дакарбазина (системная комбинированная ХТ, схема Авербуха) или темозоломида. ХТ может быть методом выбора при метастатических ФХЦ/ПГ с быстрым прогрессированием и высокой опухолевой нагрузкой [12, 52]. Самый крупный метаанализ эффектов системной комбинированной ХТ при ФХЦ/ПГ продемонстрировал уменьшение объема опухоли у 37% пациентов (4 исследования) и снижение гиперсекреции катехоламинов у 40% пациентов (2 исследования); однако полный ответ в отношении объема опухоли и избытка катехоламинов наблюдался только у 4 и 14% пациентов соответственно [68].

В последние годы предлагается молекулярно-таргетная терапия в лечении метастатических ФХЦ/ПГ [69]. В клинических исследованиях оценивается возможность использования других молекулярных таргетных методов лечения, таких как ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора 2 α , противоопухолевая вакцинация вместе с ингибиторами контрольных точек, антиангиогенная терапия, ингибиторы киназного сигнала [67].

Всем пациентам с метастатической ФХЦ/ПГ требуется пожизненное наблюдение, включающее проведение лабораторных и визуализирующих методов обследования не реже 1 раза в год. Индивидуальные интервалы обследования и наблюдения зависят от особенностей опухолевого процесса, прогрессирования заболевания и клинического состояния пациента.

Персонализированное ведение пациента с ФХЦ/ПГ

Пациентам с наследственной ФХЦ/ПГ необходим персонализированный подход к обследованию и лечению в соответствии с фенотип-генотипическими особенностями заболевания. Выбор тактики лечения пациентов с ФХЦ/ПГ должен определяться мультидисциплинарной группой специалистов с учетом клинического статуса пациента, особенностей течения заболевания, данных лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования.

Таблица 5. Фенотипические и генотипические корреляции у пациентов с ФХЦ/ПГ**Table 5. Phenotypic and genotypic correlations in patients with PCC/PG**

Кластер Мутация гена (локус) Название синдрома	Предполагаемая частота ФХЦ/ПГ, %	Локализация			Риск метастазирования, %	Другие возможные клинические проявления синдрома
		ФХЦ	ПГ грудной клетки и брюшной полости	ПГ головы и шеи		
1A <i>SDHD</i> (11q23) Семейные ПГ 1-го типа	5–10	+	++	++	15–30	ПКР, ГИСО
1A <i>SDHAF2</i> (11q12.2) Семейные ПГ 2-го типа	<1	–	–	++	Низкий	Аденома гипофиза
1A <i>SDHC</i> (1q21) Семейные ПГ 3-го типа	1–2	+	+	++	Низкий	
1A <i>SDHB</i> (1p36.13) Семейные ПГ 4-го типа	10–20	+	+++	+	30–75	
1A <i>SDHA</i> (5p15.33) Семейные ПГ 5-го типа	<5	+	+	+	30–65	
1A <i>FH</i> (1q42.1)	1	+	+	+	>50	ПКР, лейомиоматоз
1B <i>VHL</i> (3p25.5) Синдром фон Гипшеля–Линдау 1-го типа	10–25	+++	+	+/-	5–8	ПКР, гемангиобластома, НЭО ПЖ и других органов; серьезная цистаденома ПЖ, кисты почек, печени, придатка яичка, опухоли эндолимфатического мешка
1B <i>EPAS1</i> Синдром Пакака–Чжуана	Неизвестно	+/-	+	+/-	Неизвестно	Соматостатинома, полицитемия, фиброз диска зрительного нерва
2 <i>RET</i> (10q11.2) Синдромы множественных неоплазий 2-го типа (подтипа А и Б)	50	+++	+	+/-	<5	Медуллярная карцинома ЩЖ, первичный гиперпаратиреоз, кожный лихеноидный амилоидоз, марфаноидный фенотип, невриномы слизистой оболочки, ганглионевриномы ЖКТ
2 <i>NF1</i> (17q11.2) Нейрофиброматоз 1-го типа	До 10	++	+	+/-	До 10	Нейрофибромы, «кофейные» пятна на коже, узелки Лиша, глиома зрительного нерва, НЭО двенадцатиперстной кишки (соматостатинома), ГИСО
2 <i>TMEM127</i> (2q11.2)	1	++	+	+	Низкий	ПКР
2 <i>MAX</i> (14q23.3)	1	+	+	+	10	Не описаны

Примечание. +++ – преимущественно; ++ – часто; + – редко; +/- – очень редко; ПКР – почечно-клеточный рак, ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Пациенты с ФХЦ/ПГ должны проходить обследование и лечение в специализированных центрах экспертного уровня.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение при ФХЦ/ПГ является методом выбора и единственным методом радикального лечения данного заболевания [9, 11, 28]. Хирургическая тактика зависит от ряда факторов, включая особенности локализации опухоли и клинического статуса пациента. Операцией выбора при ФХЦ является адреналэктомия, которая выполняется лапароскопическим или внебрюшинным доступом. Выбор хирургического доступа, как правило, не зависит от размера опухоли, а определяется данными предоперационной КТ. Только в случаях инвазивного роста опухоли, что требует резекции рядом расположенных органов, операция выполняется из открытого доступа (ла-

паротомия, торако-лапаротомия). С целью предотвращения хронической надпочечниковой недостаточности при наследственной двусторонней ФХЦ/ПГ возможно проведение с одной из сторон частичной адреналэктомии (предпочтительнее слева) [3, 4, 28].

Основными целями предоперационного ведения пациентов с ФХЦ/ПГ являются нормализация и адекватный контроль АД, частоты сердечных сокращений, устранение гиповолемического синдрома и профилактика возможных интраоперационных осложнений в виде катехоламинового шторма [70].

Выбор медикаментозного лечения перед операциями почти полностью основан на мнении экспертов и наблюдательных исследованиях. В рамках предоперационной подготовки методом выбора является инициация терапии α -адреноблокаторами – α -АБ (доксазозин, празозин, теразозин) минимум за 7–14 дней до операции [9, 28]. Исклю-

чением являются пациенты с ПГ головы и шеи, не сопровождающимися гиперсекрецией катехоламинов [9, 28].

При наличии показаний, таких как тахикардия, нарушения ритма сердца, возможно добавление к терапии β-адреноблокаторов (β-АБ). Предпочтение отдается кардиоселективным блокаторам β1-адренорецепторов – метопролол, бисопролол, небиволол [71]. Инициация терапии β-АБ при ФХЦ/ПГ возможна только после предварительного назначения α-АБ в адекватных дозах для предотвращения развития парадоксального гипертонического криза. Механизм данного явления обусловлен ингибированием β-адренорецепторов, на фоне чего возникает β-адренорецептор-опосредованная вазодилатация, оставляя без подавления α-адренорецептор-опосредованную вазоконстрикторную реакцию на катехоламины, что приводит к безальтернативной гиперстимуляции α-адренорецепторов и развитию гипертонического криза [72].

Препараты с одновременным β- и α-блокирующим действием (карведилол, лабеталол) не рекомендуются в качестве начальной терапии, поскольку они обладают более мощным β-, чем α-антагонистическим действием, и могут привести к развитию парадоксальной гипертонии и гипертоническому кризу [4].

Блокаторы кальциевых каналов представляют собой препараты выбора для предоперационной подготовки пациентов с ФХЦ/ПГ, которые можно использовать в определенных клинических ситуациях. Во-первых – дополнительно к терапии α-АБ у пациентов с неадекватным контролем АД во избежание необходимости увеличения дозы α-АБ и появления возможных побочных эффектов; во-вторых – для замены терапии α-АБ у пациентов с выраженными побочными эффектами в виде тяжелой постуральной гипотонии. Кроме того, блокаторы кальциевых каналов можно назначать для предотвращения устойчивой гипотонии на фоне терапии α-АБ у пациентов только с пароксизмальным течением АГ или исходно нормальным уровнем АД [9].

После оперативного лечения ФХЦ/ПГ необходимо подтверждение полной резекции опухоли. Экспертами рекомендовано определение уровня МН через 2–6 нед после оперативного лечения [73]. Нормализация уровня МН ассоциирована с полной резекцией опухоли, и дополнительное визуализирующее обследование не требуется. В случае сохраняющегося повышения концентрации МН после операции рекомендовано повторное обследование с проведением топической диагностики через 3–6 мес [74].

Улучшение течения АГ после хирургического лечения ФХЦ/ПГ наблюдается в 38–94% случаев [75], хотя у 51–79% пациентов сохраняется АГ более легкой степени. При резидуальной АГ рекомендован медикаментозный контроль АД.

Консервативное лечение

Консервативная стратегия ведения пациента с ФХЦ/ПГ может быть рассмотрена у пациентов пожилого и старческого возраста, с тяжелыми осложнениями ФХЦ/ПГ, препятствующими выполнению оперативного вмешательства (абсолютные противопоказания для хирургического лечения), а также при распространенном метастатическом поражении. В случае принятия решения о терапевтической тактике ведения пациента для контроля уровня АД могут применяться препараты из групп блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, β- и α-АБ. В настоящее время нет единого мнения о предпочтительных классах антигипертензивных препаратов для лечения пациентов с ФХЦ/ПГ, которым не планируется хирургиче-

Таблица 6. Персонализированное наблюдение пациентов с ФХЦ/ПГ в зависимости от генетических нарушений

Table 6. Personalized follow-up of patients with PCC/PG depending on genetic disorders

Кластер	Лабораторная диагностика	Визуализация
Кластер 1 <i>SDHA/B,</i> <i>FH HIF2A/</i> <i>EPAS1</i>	6–12 мес	КТ/МРТ от основания черепа до таза или ПЭТ-КТ с ⁶⁸ Ga]-DOTA-SSA через 12 мес после операции, затем в отсутствие рецидива – 1 раз в 24 мес*
Кластер 3		
Кластер 1 <i>SDHC/D/AF2,</i> <i>VHL</i>	1 раз в 12 мес	КТ/МРТ от основания черепа до таза или ПЭТ-КТ с ⁶⁸ Ga]-DOTA-SSA через 24 мес после операции, затем 1 раз в 24–36 мес*
Кластер 2	1 раз в 12 мес	КТ/МРТ надпочечников и малого таза каждые 5 лет*

*Или при повышении биохимических маркеров.

ское лечение [76]. Рекомендовано назначение антигипертензивной терапии в рамках актуальных клинических рекомендаций по лечению АГ в общей популяции [71].

Дальнейший мониторинг пациентов с ФХЦ/ПГ в анамнезе

Ранее в клинических рекомендациях рассматривалась необходимость как минимум 10-летнего послеоперационного наблюдения для всех пациентов с ФХЦ/ПГ в целях раннего выявления риска метастазирования и рецидивов заболевания [9, 28, 77]. Однако в настоящее время все пациенты с ФХЦ/ПГ в анамнезе должны находиться под наблюдением врачей в течение всей жизни. В рамках дальнейшего наблюдения целесообразно проводить оценку клинических симптомов и измерение АД, при этом кратность и объем лабораторно-инструментального обследования определяются наличием генетических нарушений, лежащих в основе заболевания (табл. 6) [52].

Риск рецидива ФХЦ/ПГ оценивается как 1 случай на 100 человеко-лет, с дальнейшим удвоением риска у пациентов с генетическими мутациями или наследственными синдромами [74].

Патоморфологическая верификация ФХЦ/ПГ является важным аспектом верификации диагноза. Помимо гистологического исследования обязательным является иммуногистохимическое исследование, которое позволяет установить диагноз ФХЦ/ПГ и определить их злокачественный потенциал, а в сложных случаях дифференцировать эти опухоли от других первичных опухолей надпочечников (аденом, адренокортикальных раков, нейрофибром, нейробластом, шванном, лимфом и некоторых других) и от метастазов в надпочечники опухолей других органов. Предложено несколько шкал стратификации риска прогрессирования ФХЦ/ПГ. Шкала PASS, предложенная в 2002 г., включает в себя 15 гистологических параметров и широко используется в настоящее время. Считается, что данная шкала точнее всего предсказывает отрицательный прогноз, т.е. отсутствие метастатического потенциала ФХЦ/ПГ. Шкала GAPP (2014 г.) включает 4 гистологических критерия, а также определение уровня экспрессии Ki-67 и

Таблица 7. Потенциально прогностические факторы метастазирования ФХЦ/ПГ**Table 7. Potential predicting factors of PCC/PG metastasis**

Фактор	Характеристики
Локализация первичной опухоли	Внеадпочечниковая
Размер первичной опухоли, мм	>50
Тип секреции	Норадренергический дофаминовый
Ген <i>SDHB</i>	Наличие мутаций
Ki-67	>3%
Шкала PASS, баллы	≥4
Шкала GAPP, баллы	≥3
Шкала COPPS, баллы	≥3
Шкала ASES, баллы	≥2

биохимический тип секреции опухоли. Существует модифицированная версия данной шкалы (mGAPP), которая дополнена данными о иммуногистохимической реакции на субъединицу В сукцинатдегидрогеназы (*SDHB*). Шкала оценки ASES (2018 г.) включает только 4 клинических параметра: возраст пациентов, размер, внеадпочечниковую локализацию ПГ и секторный тип опухоли. Практическими преимуществами использования этой шкалы считают отсутствие требований к операционным образцам. Шкала COPPS (2019 г.) включает в себя 2 гистологических, 2 иммуногистохимических (*SDHB* и *S100*) и 1 клинический (размер опухоли) параметры [78, 79].

Таким образом, в настоящее время рассматриваются различные потенциальные прогностические факторы метастазирования ФХЦ/ПГ, включающие клинические, биохимические и патоморфологические параметры, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения и проведения дополнительных исследований (табл. 7) [77, 80, 81].

Своевременная диагностика ФХЦ/ПГ, сопутствующих синдромальных проявлений, а также рецидивов заболевания определяет долгосрочный прогноз.

Заключение

Увеличение заболеваемости ФХЦ/ПГ, вероятно, связано с повышением выявляемости этих опухолей, так как спектр показаний к биохимическому исследованию расширен и дополнительно включает случайно обнаруженные образования надпочечников (инциденталомы), наследственные синдромы и генетическую предрасположенность. Распространенность ФХЦ/ПГ выше у пациентов с инциденталомой, доказанной генетической предрасположенностью, наследственными синдромами, наличием ФХЦ/ПГ в анамнезе, чем у пациентов с наличием только клинических симптомов.

АГ является частым клиническим проявлением при ФХЦ/ПГ, однако не является специфическим признаком заболевания. Для ФХЦ/ПГ в большинстве случаев характерны пароксизмальные симптомы различной степени тяжести. К клиническим симптомам, которые чаще наблюдаются при ФХЦ/ПГ, помимо АГ относятся сердцебиение, беспокойство, потливость, головные боли, усталость, тошнота, потеря массы тела. Всем пациентам с синдромом тахикардии показано дообследование на выявление ФХЦ/ПГ.

При подозрении на ФХЦ/ПГ лабораторная диагностика должна предшествовать топической, за исключением

ургентных ситуаций. В качестве основного метода лабораторной диагностики ФХЦ/ПГ рекомендовано определение свободных МН плазмы или фракционированных МН суточной мочи. Для определения уровня МН в биологических жидкостях целесообразно использовать метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией или электрохимический анализ. Уровни МН и НМН в пределах референсных значений исключают наличие ФХЦ/ПГ у пациентов с характерными клиническими симптомами. Всем пациентам с положительным результатом тестирования на МН рекомендуется углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ.

В качестве метода выбора в топической диагностике ФХЦ/ПГ надпочечников, а также органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза целесообразно применять метод КТ, обладающий лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования при сравнении с МРТ. Проведение МРТ рекомендовано пациентам при ПГ головы и шеи, а также при строгом индивидуальном ограничении лучевой нагрузки. Предпочтительным методом функциональной визуализации, особенно при метастатических опухолях, является ПЭТ, выбор радиофармпрепарата индивидуален и зависит от биохимического и генетического профиля, локализации и размера опухоли.

Для всех пациентов с морфологически верифицированным диагнозом ФХЦ/ПГ рекомендовано рассмотрение вопроса о проведении генетического обследования, которое должно быть основано на конкретных фенотипических признаках заболевания и данных семейного анамнеза.

Пациентам с ФХЦ/ПГ целесообразно обследование и лечение в специализированных центрах экспертного уровня. Хирургическое лечение при ФХЦ/ПГ является методом выбора и единственным методом радикального лечения данного заболевания. Консервативная стратегия ведения пациента с ФХЦ/ПГ может быть рассмотрена у пациентов пожилого и старческого возраста, с тяжелыми осложнениями ФХЦ/ПГ, препятствующими выполнению оперативного вмешательства (абсолютные противопоказания для хирургического лечения), а также при распространенном метастатическом поражении. Всем пациентам, направленным на оперативное лечение по поводу ФХЦ/ПГ, целесообразно проведение предоперационной подготовки α-АБ. Исключением являются пациенты с бессимптомными ПГ головы и шеи. Назначение β-АБ с целью лечения тахикардии возможно только после предварительного назначения β-АБ. После патоморфологической верификации ФХЦ/ПГ всем пациентам показано определение метастатического потенциала опухоли и наличия генетических мутаций. Всем пациентам с ФХЦ/ПГ в анамнезе показано пожизненное наблюдение. Дальнейшее наблюдение включает оценку клинических симптомов, измерение АД, при этом кратность и объем лабораторно-инструментального обследования определяются наличием генетических нарушений, лежащих в основе заболевания.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work,

drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
 АД – артериальное давление
 α-АБ – α-адреноблокаторы
 β-АБ – β-адреноблокаторы
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 КТ – компьютерная томография
 МН – метанефрин
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 МЭН – множественная эндокринная неоплазия

НМН – норметанефрин
 НЭО – нейроэндокринная опухоль
 ПГ – парагангиома
 ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения
 ФХЦ – феохромоцитома
 ХТ – химиотерапия
 НУ – единицы Хаунсфилда

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Med.* 2020;9(8):2435. DOI:10.3390/jcm9082435
2. Mete O, Asa SL, Gill AJ, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Endocr Pathol.* 2022;33:90-114. DOI:10.1007/s12022-022-09704-6
3. Calissendorff J, Juhlin CC, Bancos I, et al. Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas: A Practical Guidance. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):917. DOI:10.3390/cancers14040917
4. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42. DOI:10.1210/jc.2014-1498
5. Santos JRU, Brofferio A, Viana B, et al. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab. Res.* 2019;51:458-69. DOI:10.1055/a-0669-9556
6. Lo CY, Lam KY, Wat MS, et al. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg.* 2000;179:212-5. DOI:10.1016/S0002-9610(00)00296-8
7. Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O, et al. Mortality associated with pheochromocytoma in a large Swedish cohort. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:556-9. DOI:10.1016/j.ejso.2004.03.006
8. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2110-6. DOI:10.1210/jc.2004-1398
9. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(8):1443-56. DOI:10.1097/HJH.0000000000002438
10. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. *Endocr Connect.* 2018;7(1):186-92. DOI:10.1530/EC-17-0321
11. Чазова И.Е., Чихладзе Н.М., Блинова Н.В., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертонии (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2023;1:6-65 [Chazova IE, Chikhladze NM, Blinova NV, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). *Eurasian Heart Journal.* 2023;1:6-65 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2023-1-6-65
12. Fishbein L, Del Rivero J, Else T, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Pancreas.* 2021;50(4):469-93. DOI:10.1097/MPA.0000000000001792
13. Geroula A, Deutschbein T, Langton K, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(4):409-20. DOI:10.1530/EJE-19-0159
14. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, et al. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1100-6. DOI:10.1210/jc.2012-3669
15. Soltani A, Pourian M, Davani BM. Does this patient have Pheochromocytoma? a systematic review of clinical signs and symptoms. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;15:6. DOI:10.1186/s40200-016-0226-x
16. King KS, Darmani NA, Hughes MS, et al. Exercise-induced nausea and vomiting: another sign and symptom of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine.* 2010;37(3):403-7. DOI:10.1007/s12020-010-9319-3
17. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003;21(9):1703-7. DOI:10.1097/00004872-200309000-00020
18. An Y, Reimann M, Masjkur J, et al. Adrenomedullary function, obesity and permissive influences of catecholamines on body mass in patients with chromaffin cell tumours. *Int J Obes (Lond).* 2019;43(2):263-75. DOI:10.1038/s41366-018-0054-9
19. Ebbelohj A, Stochholm K, Jacobsen SF, et al. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e2251-61. DOI:10.1210/clinem/dgaa965
20. Manger W, Gifford RW. Clinical and Experimental Pheochromocytoma. Second Edition Blackwell Science. Cambridge, 1996.
21. Bravo E, Tarazi R, Fouad F, et al. Blood pressure regulation in pheochromocytoma. *Hypertension.* 1982;4(3):193-9. DOI:10.1161/01.HYP.4.3.Pt_2.193
22. Streeten DHP, Anderson GH. Mechanisms of orthostatic hypotension and tachycardia in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertens.* 1996;9(8):760-9. DOI:10.1016/0895-7061(96)00057-X
23. Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертонии. *Терапевтический архив.* 2021;93(9):1018-29 [Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021;93(9):1018-102 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.09.201007
24. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(2):295-311. DOI:10.1016/j.ecl.2011.02.002
25. Ionescu CN, Sakharova OV, Harwood MD, et al. Cyclic rapid fluctuation of hypertension and hypotension in pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(12):936-40. DOI:10.1111/j.1751-7176.2008.00046.x

26. Szatko A, Glinicki P, Gietka-Czernel M. Pheochromocytoma/paraganglioma-associated cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1204851. DOI:10.3389/fendo.2023.1204851
27. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032-46. DOI:10.1093/eurheartj/ehy076
28. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. *Эндокринная хирургия*. 2015;9(3):15-33 [Mel'nicenko GA, Troshina EA, Bel'tsevich DG, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15-33 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg2015315-33
29. Мамедова Е.О., Лисина Д.В., Белая Ж.Е. Редкие формы наследственных новообразований эндокринной системы: аденома гипофиза в сочетании с феохромоцитомой и/или параганглиомой. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(2):24-30 [Mamedova EO, Lisina DV, Belaya ZhE. Rare forms of hereditary endocrine neoplasia: co-existence of pituitary adenoma and pheochromocytoma/paraganglioma. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(2):24-30 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl13196
30. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381:552-65. DOI:10.1056/NEJMra1806651
31. Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, et al. Pheochromocytoma Characteristics and Behavior Differ Depending on Method of Discovery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:1386-93. DOI:10.1210/jc.2018-01707
32. Mannelli M, Lenders JW, Pacak K, et al. Subclinical phaeochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:507-15. DOI:10.1016/j.beem.2011.10.008
33. Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, et al. Biochemical Diagnosis of Chromaffin Cell Tumors in Patients at High and Low Risk of Disease: Plasma versus Urinary Free or Deconjugated O-Methylated Catecholamine Metabolites. *Clin Chem*. 2018;64(11):1646-56. DOI:10.1373/clinchem.2018.291369
34. Chen Y, Xiao H, Zhou X, et al. Accuracy of plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2017;23(10):1169-77. DOI:10.4158/EP171877.OR
35. Därr R, Kuhn M, Bode C, et al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocrine*. 2017;56(3):495-503. DOI:10.1007/s12020-017-1300-y
36. Eisenhofer G, Klink B, Richter S, et al. Metabologenomics of Phaeochromocytoma and Paraganglioma: An Integrated Approach for Personalised Biochemical and Genetic Testing. *Clin Biochem Rev*. 2017;38(2):69-100.
37. Shardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101346. DOI:10.1016/j.beem.2019.101346
38. Boyd J, Leung AA, Sadrzadeh HS, et al. A high rate of modestly elevated plasma normetanephrine in a population referred for suspected PPGL when measured in a seated position. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):301-9. DOI:10.1530/EJE-19-0176
39. Bokuda K, Yatabe M, Seki Y, Ichihara A. Clinical factors affecting spot urine fractionated metanephrines in patients suspected pheochromocytoma/paraganglioma. *Hypertens Res*. 2020;43(6):543-9. DOI:10.1038/s41440-020-0406-4
40. Peitzsch M, Kaden D, Pamporaki C, et al. Overnight/first-morning urine free metanephrines and methoxytyramine for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: is this an option? *Eur J Endocrinol*. 2020;182(5):499-509. DOI:10.1530/EJE-19-1016
41. Yang X, Yang Y, Li Z, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin A for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124884. DOI:10.1371/journal.pone.0124884
42. Bilek R, Vlček P, Šafařík L, et al. Chromogranin A in the Laboratory Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):586. DOI:10.3390/cancers11040586
43. Čtvrtlík F, Koranda P, Schovánek J, et al. Current diagnostic imaging of pheochromocytomas and implications for therapeutic strategy. *Exp Ther Med*. 2018;15(4):3151-60. DOI:10.3892/etm.2018.5871
44. Румянцев П.О., Языкова Д.Р., Слещук К.Ю., и др. Персонализированная диагностика хромаффинных опухолей (феохромоцитомы, параганглиомы) в онкоэндокринологии. *Эндокринная хирургия*. 2018;12(1):19-39 [Rumyantsev PO, Yazykova DR, Slashchuk KYu, et al. Personalized diagnostics of chromaffin tumors (pheochromocytoma, paraganglioma) in oncoendocrinology. *Endocrine Surgery*. 2018;12(1):19-39 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg9731
45. Havekes B, King K, Lai EW, et al. New imaging approaches to phaeochromocytomas and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(2):137-45. DOI:10.1111/j.1365-2265.2009.03648.x
46. Leung K, Stamm M, Raja A, et al. Pheochromocytoma: the range of appearances on ultrasound, CT, MRI, and functional imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):370-8. DOI:10.2214/AJR.12.9126
47. Baez JC, Jagannathan JP, Krajewski K, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. *Cancer Imaging*. 2012;12(1):153-62. DOI:10.1102/1470-7330.2012.0016
48. Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. Pheochromocytoma: a changing perspective and current concepts. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2023;14:20420188231207544. DOI:10.1177/20420188231207544
49. Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(10):1995-2019. DOI:10.1007/s12094-021-02622-9
50. Taïeb D, Pacak K. Current experts' views on precision nuclear medicine imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2223-4. DOI:10.1007/s00259-019-04435-z
51. Katabathina VS, Rajebi H, Chen M, et al. Genetics and imaging of pheochromocytomas and paragangliomas: current update. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(4):928-44. DOI:10.1007/s00261-019-02044-w
52. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev*. 2022;43(2):199-239. DOI:10.1210/endrev/bnab019
53. Wachtel H, Fishbein L. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28(3):283-90. DOI:10.1097/MED.0000000000000634
54. Реброва Д.В., Ворохобина Н.В., Имянитов Е.Н., и др. Клинико-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и параганглиом. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):8-17 [Rebrova DV, Vorokhobina NV, Imyanitiv EN, et al. Clinical and laboratory features of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Problems of Endocrinology*. 2021;68(1):8-17 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12834
55. Muth A, Crona J, Gimm O, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J Intern Med*. 2019;285(2):187-204. DOI:10.1111/joim.12869
56. Buffet A, Ben Aim L, Leboulleux S, et al. Positive Impact of Genetic Test on the Management and Outcome of Patients With Paraganglioma and/or Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1109-18. DOI:10.1210/jc.2018-02411
57. Lam AK. Update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of endocrine tumours. *Endocr Pathol*. 2017;28:213-2. DOI:10.1007/s12022-017-9484-5
58. Turkova H, Prodanov T, Maly M, et al. Characteristics and outcomes of metastatic SDHB and sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: an National Institutes of Health Study. *Endocr Pract*. 2016;22(3):302-14. DOI:10.4158/EP15725.OR
59. Baudin E, Habra MA, Deschamps F, et al. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(3):R111-22. DOI:10.1530/EJE-14-0113
60. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, et al. Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1217-25. DOI:10.1210/jc.2006-1544
61. Araujo-Castro M, García Sanz I, Mínguez Ojeda C, et al. Local recurrence and metastatic disease in pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1279828. DOI:10.3389/fendo.2023.1279828

62. Hamidi O, Young WF Jr, Iniguez-Ariza NM, et al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:3296-305. DOI:10.1210/jc.2017-00992
63. Hescot S, Curras-Freixes M, Deutschbein T, et al. Prognosis of malignant pheochromocytoma and paraganglioma (MAPP-Prono Study): a European Network for the Study of Adrenal Tumors Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:2367-74. DOI:10.1210/jc.2018-01968
64. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer.* 2012;48:1739-49. DOI:10.1016/j.ejca.2011.07.016
65. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665-75. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67139-5
66. Angelousi A, Peppas M, Chrisoulidou A, et al. Malignant pheochromocytomas/paragangliomas and ectopic hormonal secretion: a case series and review of the literature. *Cancer (Basel).* 2019;11(5):E724. DOI:10.3390/cancers11050724
67. Hamidi O, Young WF Jr, Gruber L, et al. Outcomes of patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(5):440-50. DOI:10.1111/cen.13434
68. Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2014;81(5):642-51. DOI:10.1111/cen.12542
69. Baudin E, Goichot B, Berruti A, et al. First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paragangliomas (FIRSTMAPPP): an academic double-blind trial investigating sunitinib. *Ann Oncol.* 2021;32:S621-25. DOI:10.1016/annonc/annonc700
70. Pappachan JM, Tun NN, Arunagirinathan G, et al. Pheochromocytomas and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20:3. DOI:10.1007/s11906-018-0804-z
71. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6-31 [Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
72. Sibal L, Jovanovic A, Agarwal SC, et al. Pheochromocytomas presenting as acute crises after β blockade therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:186-90. DOI:10.1111/j.1365-2265.2006.02571.x
73. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:G1-10. DOI:10.1530/EJE-16-0033
74. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JW, et al. Management of endocrine disease: recurrence or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:R135-45. DOI:10.1530/EJE-16-0189
75. Weismann D, Liu D, Bergen T, et al. Hypertension and hypertensive cardiomyopathy in patients with a relapse-free history of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol.* 2015;82(2):188-96. DOI:10.1111/cen.12536
76. Amalia R, Dewi IP, Wardhani LFK, et al. Cardiovascular Presentation in Pheochromocytoma: What We Should be Aware. *Siriraj Medical Journal.* 2022;74(1):68-74. DOI:10.33192/smj.2022.9
77. De Filipo G, Cantini G, Rastrelli G, et al. Management and outcome of metastatic pheochromocytomas/paragangliomas: a monocentric experience. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(1):149-57. DOI:10.1007/s40618-021-01629-x
78. Yamazaki Y, Gao X, Pecori A, et al. Recent Advances in Histopathological and Molecular Diagnosis in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Challenges for Predicting Metastasis in Individual Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:587769. DOI:10.3389/fendo.2020.587769
79. Guilmette J, Sadow PM. A Guide to Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):951-65. DOI:10.1016/j.path.2019.08.009
80. Mei L, Khurana A, Al-Juhaishi T, et al. Prognostic factors of malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a combined SEER and TCGA Databases Review. *HormMetab Res.* 2019;51:451-7. DOI:10.1055/a-0851-3275
81. Wang K, Crona J, Beuschlein F, et al. Targeted Therapies in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(11):2963-72. DOI:10.1210/clinem/dgac471

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.04.2024



OMNIDOCTOR.RU