

Феохромоцитома: клиника, диагностика, хирургическое лечение

П.С. Ветшев. В.Б.
Симоненко. Л.И.
Ипполитов. С.П.
Ветшев. Г.В.
Полунин. М.А.
Копосов
Клиника
факультетской
хирургии им. Н.Н.
Бурденко (дир. -
акад. РАМН, проф.
Ю.Л. Шевченко)
ММДим. И.М.
Сеченова,
Центральный
военный
клинический
госпиталь им. П.В.
Мандрыки (нач. -
проф. В.Б.
Симоненко)

Проанализированы истории болезни 172 пациентов с опухолями хромоаффинной ткани. Феохромоцитома диагностирована у 127(73.8%), феохромобластома - у 33(19,2%), опухоль вненадпочечниковой локализации - у 12(7%) человек. Всем больным выполнено комплексное клиничко-инструментальное обследование: изучение суточной экскреции катехоламинов с мочой, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, в диагностически сложных ситуациях 71(41,3%) больному проведено ангиографическое исследование, 12(7%) – скintiграфия с метайодбензилгуанидином, меченным ¹²³I. Использование комплекса инструментальных методов исследования позволило во всех наблюдениях правильно поставить диагноз. У большинства пациентов (75) клиническая картина характеризовалась типичным кризовым течением. При так называемых «немых» феохромоцитомах отмечено бессимптомное течение заболевания, во всех наблюдениях (опухоль была выявлена случайно). Оперировано 169 больных. Общая летальность составила 3,5%, за последние 5 лет летальных исходов не было. Отдаленные результаты лечения проанализированы у 137 больных. Радикальное удаление феохромоцитомы приводило к стойкой нормализации артериального давления у 73,2% больных. Рецидив артериальной гипертензии в сроки от 3 до 5 лет у большинства пациентов (23,4%) был обусловлен дебютом гипертонической болезни. У 2 больных рецидив артериальной гипертензии был связан с нерадикальностью операции (резекция опухоли с оставлением части надпочечника и окружающей его жировой клетчаткой). Анализ собственных наблюдений и данных литературы показал, что в топической диагностике феохромоцитомы методом выбора должны стать неинвазивные диагностические технологии: как правило, достаточно полипозиционное ультразвуковое исследование с цветным доплеровским картированием (чувствительность метода 94,3%) и/или КТ (МРТ). Адекватная предоперационная подготовка, включающая назначение адрено-блокаторов, транквилизаторов, позволяет свести к минимуму развитие опасных осложнений в интра- и послеоперационном периоде.

Pheochromocytoma: Clinical Course, Diagnostics and Surgical Treatment

V.B. Simonenko.
L.I. Ippolitov.
G.V. Polunin. M.A.
Kolosov, S.P.
Vetshev .P.S.
Vetshev
N.N. Burdenko
Clinic of Surgery
(Dir.- academician
RAMSi. prof.
Yu.L.Shevchenko),
I.M. Sechenov
Moscow Medical
Academy, P.V.
Mandryki Central
Military Hospital
(Chief- prof. V.B.
Simonenko)

Authors have analyzed 172 medical histories of the patients, suffered from chromaffin tumors. Pheochromocytoma was revealed in 127(73.8%) patients, pheochromoblastoma - in 33(19.2%) patients and extra-adrenal tumors - in 12 (7%) patients. All patients underwent complex work-up: 24 hour's catecholamine urine excretion, ultrasound, computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI). 71(41.3%) patients underwent angiography and 12 (7%) patients – ¹²³I meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for obscure diagnosis. There was no mistaken diagnosis. The majority of patients (77) had typical crisis clinical course of the disease. Asymptomatic pheochromocytomas were accidentally revealed. 169 patient underwent surgical procedures. The total mortality was 3.5%. During the last 5 year, there was no mortality. Long-term results were evaluated in 137 patients. Radical pheochromocytoma excision resulted in continuous reduction of blood pressure. In majority of patients (23.4%), relapse of arterial hypertension during 3-5 year appeared to be the first manifestation of the essential hypertension. In 2 patients, recurrence of arterial hypertension was due nonradical procedures (partial adrenalectomy without surrounding adipose tissue excision). Our experience as well as literature data supposes non-invasive techniques to be preferred in level diagnostics of pheochromocytomas. Multiple view ultrasound with Doppler colored mapping and CT (MRT) are generally enough for diagnosis. Appropriate pre-operative therapy, including α -adrenoreceptor antagonists, minimizes intra- and post-operative morbidity.

Введение

Феохромоцитома, хромоаффинома - это синонимы опухоли, развивающейся из хромоаффинобластов - клеток, происходящих из гребешка нервной трубки и мигрирующих в периоде эмбрионального развития в периферические анатомические структуры (симпатические ганглии и параганглии, мозговой слой надпочечников). Являясь доброкачественной катехоламинпродуцирующей опухолью, феохромоцитома наиболее часто исходит из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников [1, 4, 10-13]. Опухоли, развивающиеся

из внеадренальных хромоафинных клеток, называются экстраадренальными - феохромоцитомами или параганглиомами, а нефункционирующие образования того же генеза независимо от локализации - хемодектомами. В популяции феохромоцитома встречается, по одним данным, с частотой 1-3 на 10 000, по другим - 1 на 200 000 населения, в то же время, у больных страдающих артериальной гипертензией, частота обнаружения этой опухоли достигает 1,3% [1,7,8,11,16, 19]. Наиболее часто феохромоцитома встречается в возрасте 20 - 50 лет, хотя описаны случаи наблюдения таких опухолей в любом возрасте (от 3 мес до 90 лет). Более 60% взрослых больных составляют женщины [1,4, 12, 16, 18]. В 85 - 90% наблюдений феохромоцитома располагается в одном надпочечнике, чаще в правом, в 10% наблюдений отмечается двустороннее поражение надпочечников. Вненадпочечниковая феохромоцитома чаще всего располагается в симпатической цепочке по ходу брюшной аорты (более 90% - параганглиомы, ганглионейромы, нейробластомы), в органе Цуккеркандля (E. Zuckerkandi) - втором по величине после надпочечников коллекторе хромоафинной ткани [12- 14, 17]. Около 5% этих опухолей локализуются в грудной клетке, 1-3% - в мочевом пузыре, 0,1 %-в области головы и шеи. В 10% наблюдений выявляют злокачественную феохромоцитому (феохромобластому), способную метастазировать. Метастазы обычно обнаруживают в поджелудочной железе, лимфатических узлах, печени, щитовидной железе, в костях, мышцах, брюшине, реже - в головном мозге, легких. Примерно в 10% наблюдений встречаются множественные вненад-почечниковые феохромоцитомы, частота которых значительно выше у детей (35 - 39%). 1 - 3% приходится на долю гормонально-неактивных опухолей (хемодектом). В 6 - 10% наблюдений выявляются так называемые семейные формы заболевания либо опухоль входит в состав множественной эндокринной неоплазии (МЭН-2А иМЭН-2В)[4,6,9,10,17].

В основе патогенеза заболевания лежит действие на организм секретируемых опухолью катехоламинов: адреналина, норадреналина и дофамина (чаще - первых двух, реже - только адреналина или только норадреналина и очень редко - дофамина). Полагают, что вненадпочечниковые феохромоцитомы продуцируют преимущественно норадреналин. Адреналин оказывает возбуждающее действие преимущественно на α_2 и α_2 -адре-норецепторы, норадреналин α_1 и α_1 - адренорепеп-торы, вследствие чего повышается как систолическое, так и диастолическое АД. Хромоафинные клетки относятся к диффузной нейроэндокринной системе (APUD-системе, по А. Пирсу, 1968 г.), поэтому в условиях опухолевого перерождения способны, помимо катехоламинов, секретировать другие амины и пептиды: серотонин, соматостатин, опиоидные пептиды, кальцитонин, ВИП, АКТГ-подобное вещество, чем, по-видимому, объясняется многообразие клинической картины заболевания [1, 8, 9, 12, 13, 15, 17, 21, 22, 25).

Несмотря на кажущуюся изученность проблемы, наличие большого количества руководств, посвященных диагностике и лечению феохромоцитом, относительная редкость заболевания и многогранность клинической картины обуславливают многочисленные диагностические ошибки, приводящие к неэффективному лечению. В связи с этим считаем целесообразным поделиться собственным опытом ведения данной категории больных.

Материал и методы

Проанализированы истории болезни 172 пациентов, обследованных по поводу опухолей хромоафинной ткани, В том числе феохромоцитома диагностирована у 127(73,8%), феохромобластома - у 33(19,2%), опухоль вненадпочечниковой локализации - у 12(7%) больных: паравертебрально (5), между аортой и нижней полую веной (2), позади хвоста поджелудочной железы (1), у нижнего полюса почки (2), в органе Цуккеркандля (1), мочевом пузыре (1). Женщины составили 73%, мужчины - 27%. Возраст больных от 15 до 69 лет (средний возраст женщин составил $48,07 \pm 9,11$ года, мужчин $-40,83 \pm 15,86$ года, средний у мужчин и женщин - $44,5 \pm 12,95$ года). У 128 (74,5%) больных была отмечена правосторонняя локализация опухоли, у 35 (20,3%) - левосторонняя, двустороннее поражение надпочечников выявлено у 9 (5,2%) пациентов (среди них у 1 больной диагностирован синдром МЭН-2А - Сиппла).

Комплексное обследование больных включало исследование суточной экскреции с мочой адреналина, норадреналина, ванилилминдальной кислоты (ВМК), в ряде наблюдений - исследовали экскрецию этих же веществ с мочой после гипертонического криза. За 2 нед до

исследования пациенты с подозрением на феохромоцитому прекращали прием некоторых лекарственных средств (таких как допегит, анальгин, поливитамины), из рациона исключались продукты питания (ванильный сахар, чай, бананы, орехи, цитрусовые, свекла, морковь, шоколад), которые могли повлиять на результаты исследования (возможность получения ложноположительных или ложноотрицательных результатов). С целью топической диагностики применяли: полипозиционное ультразвуковое исследование - УЗИ (87,2% больных), компьютерную томографию - К-Т (62,8%), магнитно-резонансную томографию - МРТ (с учетом внедрения данного метода исследования в практику с 1995 г. 14%). Различные ангиологические исследования были произведены 41,3% больных. Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченым ¹²³I выполнена 12(7%) больным.

Результаты

Анализ клинической картины заболевания обследованных пациентов показал, что артериальная гипертензия при феохромоцитоме характеризовалась неоднородным течением. Типичное кризовое течение отмечено у 75(43,7%) больных, гипертонические кризы, развивающиеся на фоне постоянно повышенного АД, - у 56 (32,5%) пациентов. Бескризовое течение артериальной гипертензии наблюдалось у 36(20,9%) пациентов. У 5(2,9 %) больных не выявлено повышенных цифр АД и других проявлений заболевания - так называемые «немые» феохромоцитомы.

В 70(40,7%) наблюдениях диагноз феохромоцитомы был установлен в течение 1 - 3 лет с момента возникновения жалоб, в 81(47,1%) - в течение 3-5 лет, 21(12,2%) пациенту диагноз был поставлен случайно при выполнении УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства. У больных со случайно выявленными опухолями наблюдали нетипичную клиническую картину. Распределение основных клинических симптомов у больных с феохромоцитомой представлено в таблице.

Частота клинических и лабораторных признаков при феохромоцитоме		
Симптом	Число больных	
	абс.	%
Повышение АД	167	97
Головная боль*	149	87
Тахикардия*	146	85
Головокружение*	143	83
Избыточная потливость	133	77
Боль в сердце во время криза*	112	65
Тошнота, рвота*	77	45
Чувство жара в верхней половине туловища*	64	37
Повышение температуры тела*	59	34
Тремор рук* 1	56	32
Снижение массы тела	44	25
Гипергликемия*	33	19
Парестезии, боли в руках*	28	17
Боли в животе*	25	14
Картина ложного острого живота*	4	2
* во время криза.		

В группе пациентов с пароксизмальной (типичной) формой чаще других (85,3%) наблюдалось три основных симптома: головные боли, тахикардия, потливость (триада Карнея). На фоне повышенного АД катехоламиновый криз всегда проявлялся сильной головной болью, ощущением

учащенного сердцебиения, выраженной потливостью, бледностью кожных покровов, похолоданием конечностей, их тремором, общей слабостью, тошнотой, рвотой, болями в области сердца, страхом смерти. Длительность приступа была вариабельной - нередко не более 5 - 10 мин, но иногда до 1 ч и более. Кризы, развивающиеся на фоне постоянно повышенного АД, сопровождались менее выраженной клинической картиной и проявлялись головной болью, головокружением, аритмией, парестезиями в руках и ногах, чувством онемения в них, шумом в ушах, нервозностью. У 20% больных со стабильной формой артериальной гипертензии клинических проявлений, характерных для катехо-ламинового криза, не отмечено. У пациентов с так называемой «немой» феохромоцитомой клинических проявлений, указывающих на катехоламинпродуцирующую опухоль, не было. Во всех этих наблюдениях опухоль надпочечника была выявлена случайно.

При сравнении данных, полученных при оценке гормонального профиля и клинической картины, отмечено, что при типичной клинической картине заболевания уровни катехоламинов и их метаболитов в моче были достоверно повышены: адреналина $518 \pm 68,2$ нмоль/с (норма $2,7 \pm 188,4$ нмоль/с), норадреналина $587,4 \pm 52,6$ нмоль/с (норма 0 - 481,1 нмоль/с), ВМК $168,5 \pm 12,8$ мкмоль/с (норма 2,7 - 37,7 мкмоль/с). У пациентов с бессимптомным течением уровни адреналина, норадреналина и их метаболитов в моче не имели достоверных различий с нормальными показателями.

Использование комплекса инструментальных методов исследования позволило практически во всех наблюдениях поставить правильный топический диагноз.

УЗИ было выполнено 150(87,2%) больным. При УЗИ феохромоцитома была представлена образованием округлой или овальной формы с четкими контурами, выраженной капсулой. Структура опухоли была неоднородной, с участками повышенной и пониженной плотности (очаги деструкции). Ткань надпочечника не определялась. Размеры опухолей хромаффинной ткани в наших наблюдениях составили от 15 до 150 мм (рис. 1). Феохромобластома, как правило, была больших размеров, составляющих в среднем $8 \pm 1,4$ см. Отмечена также более выраженная неоднородность ткани, местами отсутствовали контуры капсулы. Включение в программу исследования цветного доплеровского картирования позволило оценить степень кровоснабжения опухоли, состояние нижней полой вены (в случае правосторонней локализации). Чувствительность метода составила 94,3%. Интраоперационное УЗИ было выполнено 52 пациентам, что дало возможность более точно определить топографоанатомические взаимоотношения опухоли.

При КТ, выполненной 108(62,8%) больным, феохромоцитомы были представлены образованиями овальной формы, расположенными в проекции надпочечника, с достаточно выраженной капсулой, неоднородной экоструктурой, с участками пониженной плотности, при этом

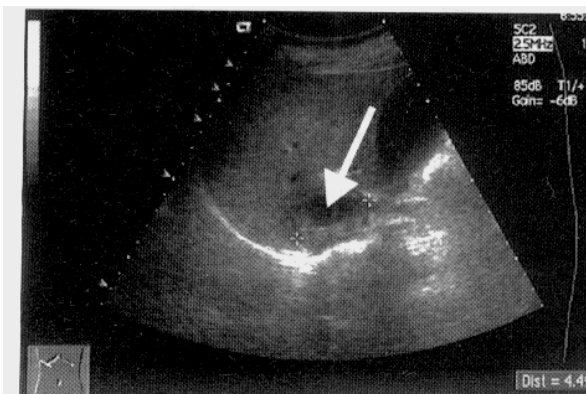


Рис. 1. УЗ-сканограма феохромоцитомы правого надпочечника. Стрелкой указана зона некроза в центре опухоли.



Рис. 2. Компьютерная томограмма феохромобластомы правого надпочечника. Стрелкой указана опухоль.

ткань надпочечника не определялась. При вненадпочечниковой локализации опухоль также имела четкие контуры, неоднородную структуру (рис. 2). Чувствительность метода составила 97,7%. При необходимости в последние годы выполняли спиральную и мультиспиральную КТ с построением мультипланарных реформаций и трехмерных изображений, что позволило дополнить и уточнить топографоанатомические взаимоотношения опухоли с окружающими органами и анатомическими образованиями, сократить время исследования до 16 с.

МРТ была проведена 24(14%) больным. Выполнение исследования в трех проекциях и изучение количественных и качественных показателей (интенсивность сигнала, время релаксации сигнала) позволили диагностировать феохромоцитому во всех наблюдениях. При МРТ опухоль была представлена округлым образованием с четкими контурами и выраженной неоднородностью структуры (рис. 3). Чувствительность метода составила 100%.

При комплексном обследовании 71(41,3%) больному было выполнено ангиографическое исследование. В большинстве наблюдений - 53(70,6%) – ангиологические технологии применялись в 70-80-х годах. В результате широкого внедрения и клиническую практику высокотехнологичных и неинвазивных методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ) показания к применению ангиологических методов при подозрении на феохромоцитому в последние годы заметно сузились. В настоящее время они используются при больших размерах опухоли (свыше 8 см) и необходимости уточнения источников ее кровоснабжения, подозрении на инвазию в окружающие органы и анатомические образования, на фоне медикаментозной подготовки. При селективной артериографии феохромоцитомы были представлены объемными образованиями, расположенными в проекции надпочечника и имеющими обильную сосудистую сеть (рис.4). У 15 больных селективная артериография была дополнена кавографией и селективной флебографией. В 2 наблюдениях при кавографии отмечены неровность контуров нижней полой вены, наличие пристеночных тромбозов в ней, что являлось признаком инвазии и было подтверждено интраоперационно.

Осложнения были отмечены в 8(11,2%) наблюдениях в основном на ранних этапах работы. У 5 больных исследование осложнилось развитием катехоламинового криза. У других 2 больных были отмечены гематомы в области пункции и катетеризации бедренной вены и артерии и в 1 наблюдении - аллергическая реакция на урографин. Все осложнения купированы консервативными мероприятиями.

Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I , выполненная 12(7%) больным, у 7 из них позволила подтвердить наличие

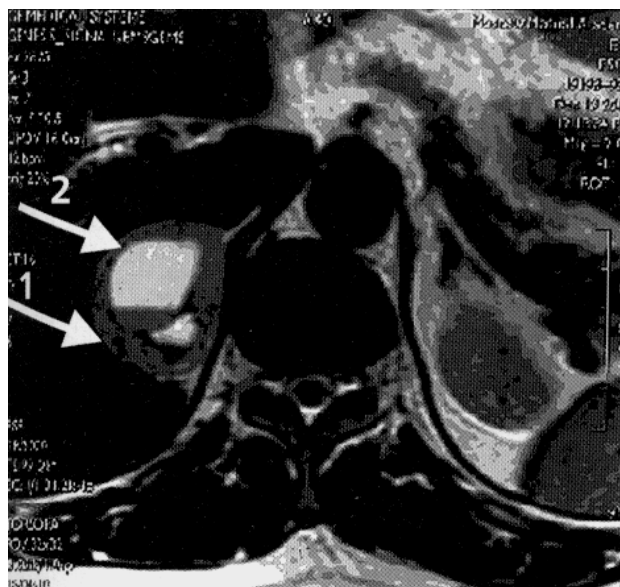


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма феохромоцитомы правого надпочечника. Стрелками указаны опухоль (1) и зона некроза в центре опухоли (2).

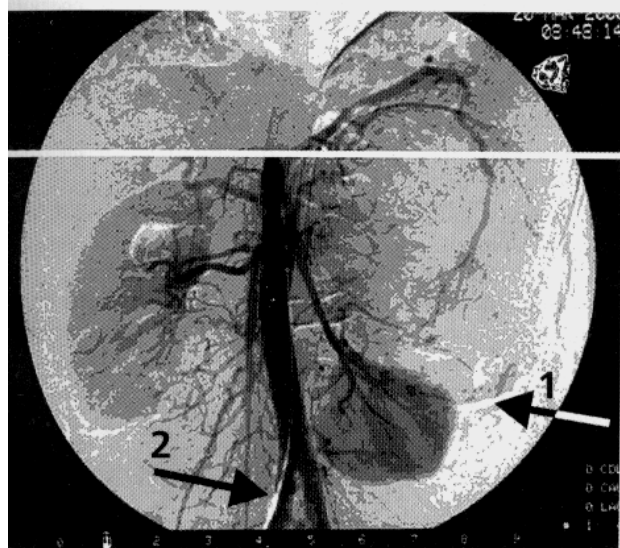


Рис. 4. Артериограмма вненадпочечниковой феохромобластомы (ганглионейробластомы). Стрелками указаны нижний контур опухоли (1) и катетер, установленный в брюшном отделе аорты (2).

феохромоцитомы (рис. 5), в 3 наблюдениях установлена вненадпочечниковая локализация опухоли (мочевой пузырь, паравертебрально позади хвоста поджелудочной железы), в 1 - подтвержден рецидив злокачественного варианта феохромоцитомы, в 1 - получен ложноотрицательный результат (при макроскопическом исследовании опухоли выявлены массивные очаги некроза и кровоизлияний в ткань опухоли). Чувствительность метода составила 91,7%.

Для хирургов и терапевтов немаловажным аспектом ведения больных с феохромоцитомой является предоперационная медикаментозная подготовка. Анализируя характер предоперационной подготовки, отметим, что все больные с опухолью хромаффинной ткани в предоперационном периоде получали α -адреноблокаторы (феноксибензамин, празозин, доксазозин) в качестве монотерапии (46%), а также в комбинации с β -адреноблокаторами (пропранололом, метопрололом) (23%), антагонистами кальция или ингибиторами АПФ (31%). Проводимую терапию дополняли назначением транквилизаторов и других седативных препаратов.

Оперировано 169 пациентов. 3 больных не были оперированы: в 1 наблюдении диагностирована двусторонняя феохромобластома с отдаленными метастазами, в 2 - опухоль была признана нерезектабельной (инвазия в стенку нижней полой вены). Подающему большинству больных - 128(74,4%) - операция выполнена из торакофрентомического доступа, 32 (18,6%) - из люмботомического доступа, 12(7%) - из лапаротомного. Из всей группы больных 3 произведена сочетанная операция - адреналэктомия и холецистэктомия. В раннем послеоперационном периоде осложнения отмечены у 5,3% больных: нагноение послеоперационной раны (2,9%), эмпиема плевры (0,6%), острая надпочечниковая недостаточность (1,8%). Общая летальность составила 3,5%, у 9(5,3%) больных во время операции из-за развития острой левожелудочковой недостаточности был отмечен отек легких. У 3 из них на этом фоне возникла остановка сердечной деятельности, при которой реанимационные мероприятия успеха не имели. 2 больных умерли вследствие развития тяжелого катехоламинового

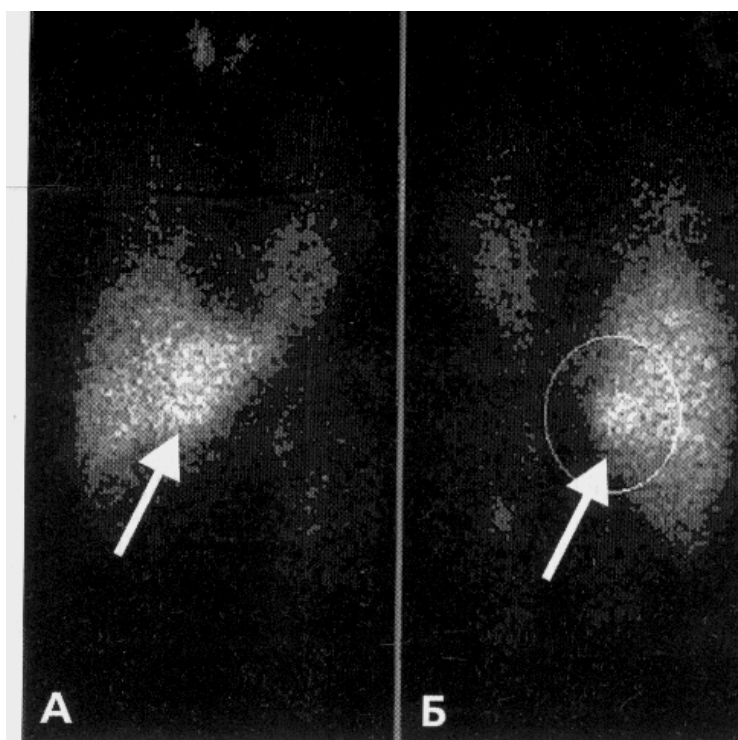


Рис. 5. Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I . А - прямая; Б - обратная проекции. Стрелкой указана зона гиперфиксации радиофармпрепарата феохромоцитомой правого надпочечника.

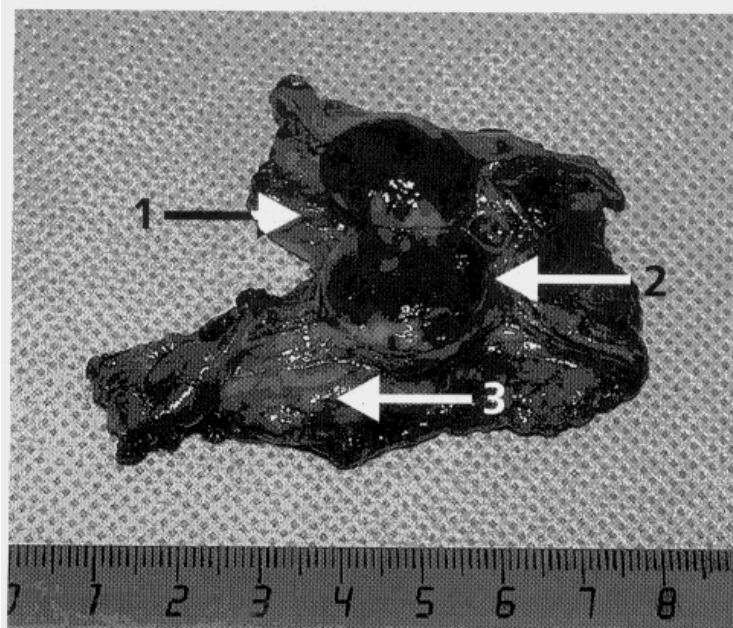


Рис. 6. Макропрепарат. Феохромоцитома. 1 - феохромоцитома, 2 - ткань надпочечника, 3 - окружающая жировая клетчатка.

шока и неуправляемой гемодинамики в раннем послеоперационном периоде. Во всех этих наблюдениях отмечен пароксизмальный вариант течения артериальной гипертензии с кризами до 280 - 300 мм рт. ст. Один больной умер на 7-е сутки из-за развития тромбоэмболии легочной артерии. При этом отметим, что за последние 5 лет летальных исходов не было.

При морфологическом исследовании удаленных препаратов в 126(74,6 %) наблюдениях выявлена феохромоцитома, в 31(18,3%) - феохромобластома.

Вненадпочечниковая феохромоцитома (параганглиома) обнаружена у 11 (6,5%), двусторонняя ганглионейробластома - у 1(0,6%) больного.

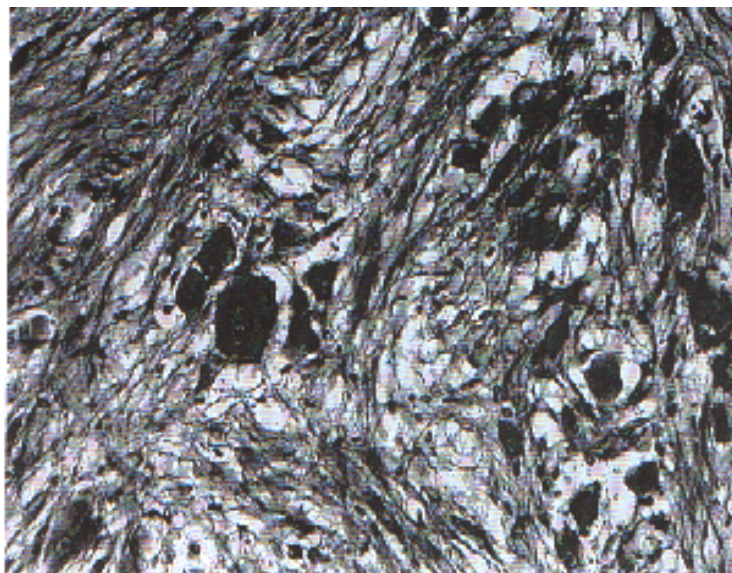


Рис. 7. Микрофотография ганглионейробластомы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 320.

Размер удаленных опухолей составил от 2 до 15 см ($6,0 \pm 3,2$ см) (рис.6). Доброкачественная феохромоцитома, как правило, отличалась небольшим размером (средний размер макропрепарата $4,6 \pm 0,4$ см), наличием толстой фиброзной капсулы без признаков прорастания ее опухолевыми клетками, с преимущественно альвеолярным, трабекулярным или дисконкомплексированным типом строения. Феохромобластома имела прежде всего сравнительно большой размер (от 6 до 13 см, средний размер макропрепарата $7,8 \pm 3,7$ см), была спаяна с окружающими органами или прорастала их. Поверхность разреза опухоли пестрая, с чередованием темно-красных участков ткани и сероватых полей некроза. Дифференциально-диагностическими признаками феохромобластомы являлись постоянно наблюдающаяся инфильтрация фиброзной капсулы клетками опухоли и резко выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, истинная сосудистая инвазия опухолью.

Вненадпочечниковая феохромоцитома имела тонкую капсулу. На разрезе представляла собой сочную ткань серо-желтого цвета (рис. 7). Опухоль мочевого пузыря была желто-бурого цвета. Микроскопически доброкачественная параганглиома не отличалась от феохромоцитомы типичного расположения.

Отдаленные результаты хирургического лечения изучены у 137(81,1%) больных. В это число не вошли лица, за которыми по различным причинам не проводили динамического наблюдения: больные из стран ближнего зарубежья, пациенты, у которых после операции прошло менее 1 года, 3 неоперированных больных. В сроки от 1 года до 2 лет прослежено 16 больных, от 3 до 5 лет - 46, от 6 до 9 лет - 39, от 10 до 15 лет - 18, от 16 до 20 лет - 15, свыше 20 лет - 3 больных.

Радикальное удаление феохромоцитомы приводило к стойкой нормализации АД в 73,2 % наших наблюдений. В 5(3,4%) наблюдениях артериальная гипертензия была связана с рецидивом опухоли, при этом у 2 больных оперативное лечение было выполнено в 70-х годах по поводу феохромоцитомы и заключалось в удалении опухоли и резекции надпочечника (в то время широко была распространена тактика удаления лишь непосредственно опухоли с оставлением части надпочечника и окружающей его жировой клетчатки). В других 3 наблюдениях наступил рецидив феохромобластомы. В 23,4% наблюдений отмечен рецидив артериальной гипертензии в течение 3-5 лет после операции. У этих больных повышение АД носило постоянный характер, хорошо поддавалось лечению антигипертензивными препаратами и, по-видимому, было связано с дебютом гипертонической болезни (G 90.9 - по МКБ-10).

Обсуждение

Анализ данных литературы и собственных наблюдений показывает, что опухоли хромаффинной ткани наиболее часто развиваются в возрасте от 15 до 69 лет (средний возраст $44,5 \pm 12,9$ года),

чаще у женщин (73%) и преимущественно локализируются в области - правого надпочечника (74,5%). Двустороннее поражение было диагностировано в 5,2%, вненадпочечниковая локализация - в 7% наблюдений. До настоящего времени окончательно не решен вопрос о дифференцировке феохромоцитом на доброкачественные и злокачественные. Мы, как и ряд авторов, считаем, что наличие таких признаков, как клеточный атипизм и полиморфизм, инвазия клеточных элементов опухоли в сосуды, митотическая активность и прорастание капсулы, является достаточным и убедительным для постановки диагноза злокачественной феохромоцитомы [4]. На основании этих критериев злокачественная опухоль (феохромобластома) была выявлена у 18,3% больных. Вместе с тем другие исследователи полагают, что для постановки диагноза феохромобластомы обязательно необходимо наличие отдаленных метастазов [18].

Вероятно, недостаточная осведомленность широкого круга врачей, малая настороженность в плане возможного наличия феохромоцитомы как причины артериальной гипертензии, отсутствие типичной клинической картины обусловили несвоевременную диагностику опухоли у большинства больных: в 47,1% наблюдений диагноз был установлен в сроки 3 - 5 лет и более, у 12,2% больных опухоль была выявлена случайно при обследовании по поводу другого заболевания.

Накопленный опыт свидетельствует, что в лабораторной диагностике наибольшее значение нужно придавать исследованию концентрации катехоламинов (адреналина, норадреналина) и их метаболитов в суточной моче либо в моче, собранной в течение 3 ч после эпизода повышенного давления (криза). У пациентов с типичной клинической картиной совокупная чувствительность исследования мочи составила, по нашим данным, 87%. У пациентов с бессимптомным течением достоверных различий с нормальными показателями не было. Полученные нами результаты совпадают с данными ряда авторов [II, 14,21, 23] и свидетельствуют о том, что отсутствие изменений уровня катехоламинов и их метаболитов в моче не исключает у больного феохромоцитому, что наглядно можно проиллюстрировать на примере следующего клинического наблюдения.

Больная С., 51 года, поступила в ФХК им. Н. Н. Бурденко 16.09.02 г. При поступлении предъявляла жалобы на эпизодически возникающие гипертонические кризы с повышением АД до 180-200/100-120 мм рт.ст. длительностью 15-20 мин, сопровождающиеся головной болью, сердцебиением, потливостью и купирующиеся приемом клофелина. Из анамнеза заболевания известно, что описанные выше гипертонические кризы беспокоят в течение последних 3 лет, как правило АД повышается спонтанно, без видимой причины. Частота приступов от 1-2 в неделю до 2-3 в день. Неоднократно обследована по месту жительства, где при УЗИ в 2002 г. впервые выявлена опухоль диаметром 1,5 см в проекции правого надпочечника. Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения пациентка госпитализирована в ФХК им. Н.Н. Бурденко. При обследовании в клинике по данным суточного мониторирования АД зафиксированы неоднократные повышения АД, сопровождавшиеся типичными симпатоадреналовыми кризами. При исследовании уровня гормонов надпочечников в периферической крови и экскреции гормонов с суточной мочой отклонений от нормы не отмечено. При трехкратном исследовании экскреции катехоламинов с мочой, собранной после гипертонических кризов, уровень катехоламинов оставался нормальным. По данным полипозиционного УЗИ в проекции правого надпочечника выявлено опухолевидное образование диаметром 1,9 см. При выполнении спиральной КТ с внутривенным контрастированием диагноз опухолевого поражения правого надпочечника был подтвержден. По данным исследования, опухоль размерами 2,1 см x 2,3 см имела однородную структуру и четкие контуры. При проведении МРТ получены данные об отсутствии снижения интенсивности МР-сигнала образованием правого надпочечника при использовании последовательности T1 с подавлением сигнала от жировой ткани, что косвенно свидетельствовало о его хромоаффинной природе. Для окончательной верификации диагноза применена сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченым ^{123}I , при которой отмечена гиперфиксация радиофармпрепарата в проекции правого надпочечника. Установлен диагноз феохромоцитомы правого надпочечника. В предоперационном

периоде проводили антигипертензивную терапию кардурой (доксазозин) в дозе 4 мг/сут, метопрололом в дозе 50 мг/сут, на фоне которой гипертонические кризы не повторялись.

8.10.02 больной выполнено оперативное вмешательство — правосторонняя адреналэктомия с опухолью. Патогистологическое заключение: феохромоцитомы правого надпочечника.

Таким образом, настоящее клиническое наблюдение демонстрирует известную ограниченность традиционных лабораторных методов диагностики феохромоцитомы (исследование суточной и послекризовой экскреции катехоламинов с мочой), напоминая клиницистам о необходимости скрупулезного комплексного анализа информации, касающейся характера клинической картины заболевания, результатов лабораторного исследования и данных методов топической диагностики, для установления верного диагноза и проведения адекватного лечения,

В нашей работе не проводился анализ результатов, полученных при использовании различных функциональных тестов. В последние годы эти тесты не находят широкого применения в клинической практике, так как их результаты часто бывают недостоверными и сопровождаются значительным числом осложнений, что подтверждается исследованиями и других авторов. Одним из перспективных методов можно считать определение уровня катехоламинов по содержанию хромогранина А в сыворотке крови [18, 24], который является маркером пептидобразующих нейроэндокринных опухолей и высвобождается в мозговом слое надпочечников и симпатических нейрональных гранулах вместе с катехоламинами. Определенную ценность представляют другие маркеры нейроэндокринных опухолей - хромогранин В и С, синаптофизин, нейронспецифическая энолаза (NSE), белок S-100, протеиновый генный продукт (PGP - 9,5), но для их более полной оценки необходимо дальнейшее накопление клинического материала.

Эволюция инструментальных методов исследования за последние десятилетия открывает перед клиницистами широкие возможности в диагностике опухолей надпочечников, в частности феохромоцитомы, однако необходимо определить последовательность их использования.

Анализ собственных наблюдений и данных литературы [2 - 6, 12, 17,23] показал, что в настоящее время в топической диагностике феохромоцитомы методом выбора должны быть неинвазивные диагностические технологии: как правило, достаточно полипозиционного УЗ и с цветным доплеровским картированием (чувствительность при квалифицированном проведении достигает 94,3%), КТ (предпочтительно мультиспиральной) и/или МРТ (чувствительность 97,7 и 100% соответственно). При затруднениях в диагностике (особенно при подозрении на вненадпочечниковую локализацию опухоли) и при недостаточной эффективности УЗИ, КТ и/или МРТ показано радиоизотопное сканирование с метайодбензилгуанидином, меченным 123I [20]. С развитием и внедрением в практику неинвазивных методов исследования показания к выполнению ангиографических исследований предельно сужены (выполняются при недостаточной эффективности УЗИ, КТ и/или МРТ), они проводятся только при аргументированном подозрении на инвазию опухоли в окружающие ткани (почку, нижнюю полую вену, почечную вену), больших размерах новообразования при необходимости уточнения источников кровоснабжения и исследования концентрации катехоламинов в зонах интереса при вненадпочечниковой локализации с помощью селективной флебографии. Ряд авторов [5, 12, 17] очень осторожно относятся к выполнению ангиографии пациентам с феохромоцитомой, объясняя это высокой степенью риска развития катехоламиновых кризов, что в принципе справедливо. Вместе с тем наш опыт и данные других исследователей свидетельствуют о существенном снижении риска возможных осложнений при адекватной комплексной подготовке больных к исследованию (см. выше), коррекции АД во время исследования опытным анестезиологом. Основным методом комплексной терапии опухолей хромоаффинной ткани является хирургический. Тяжесть и порой непредсказуемость состояния рассматриваемой категории больных настойчиво требуют выполнения оперативных вмешательств в специализированных учреждениях с обязательной тщательной предоперационной подготовкой, квалифицированным проведением поликомпонентной сбалансированной общей анестезии с включением специальных медикаментозных средств, обеспечивающих стабильные гемодинамические показатели на всех этапах операции.

Предоперационное назначение в течение 2-3 нед (α - β -адреноблокаторов, а в последние годы - блокаторов кальциевых каналов позволяет эффективно контролировать гемодинамику во время удаления феохромоцитомы. Однако даже адекватная подготовка полностью не исключает развития катехоламинового криза, связанного с возможным резким повышением уровня адреналина и норадреналина в крови во время манипуляции на опухоли, что было отмечено нами в 10,4% наблюдений.

Оперативное вмешательство при феохромоцитоме должно проводиться быстро и с использованием предельно щадящей прецизионной техники с возможно ранней перевязкой (клипированием) центральной вены надпочечника. В наших исследованиях использование интраоперационного УЗИ у 28,1 % больных позволило во всех наблюдениях более точно локализовать опухоль, уточнить топографоанатомические взаимоотношения, что существенно сократило время операции. При отработанной технике операции время до перевязки вены составляет 30 - 45 мин (в среднем $36 \pm 2,5$ мин), общая продолжительность операции - 65-98 мин (в среднем $76 \pm 4,9$ мин).

подавляющему большинству больных (75,6%) операция была выполнена из торакофрентомического доступа. Несмотря на то что в литературе встречаются сообщения о высокой травматичности этого доступа и риске развития нагноительных процессов в плевральной полости, нами только в 1 (0,8%) наблюдении была отмечена эмпиема плевры. Полноценная подготовка больных на дооперационном этапе, использование современных препаратов для управляемой гипотензии позволяют выполнять сочетанные операции при необходимости последних. В 3 наших наблюдениях была выполнена симультанная операция - холецистэктомия и адреналэктомия через срединную лапаротомию.

Адекватным объемом операции при феохромоцитоме следует считать адреналэктомию (удаление опухоли с остатками коркового вещества надпочечника). Операции с оставлением части надпочечника с целью профилактики надпочечниковой недостаточности патогенетически малообоснованны, онкологически несостоятельны, технически более сложны и длительны, а порой и невозможны. Целесообразность резекции надпочечника более аргументирована при двусторонней локализации опухоли. В случае феохромобластомы считаем целесообразным удаление окружающей жировой клетчатки.

Анализируя количество послеоперационных осложнений, выявленных нами у 5,3% больных, следует отметить, что за последнее десятилетие, прошедшее после внедрения в обязательную клиническую практику анти-биотикофилактики (внутримышечное введение антибиотиков широкого спектра действия за 30 мин до операции и в течение первых 3 сут после нее), нами наблюдалось только одно нагноение послеоперационной раны. В последнее время всем больным проводили профилактику острой надпочечниковой недостаточности путем введения глюкокортикоидов как во время, так и после операции, что исключило это осложнение в раннем послеоперационном периоде. По данным наших наблюдений (с 1970 по 2001 г.), общая летальность составила 3,5%. Принятая в клинике тактика предоперационной подготовки больных, адекватное проведение наркоза, отработанная техника операции, полноценная интенсивная терапия в раннем послеоперационном периоде обусловили в 1990-2002 г. неосложненное течение интраоперационного и раннего послеоперационного периода в большинстве наблюдений, летальность в этот период составила 1,3%. По данным некоторых исследователей, излечение после удаления доброкачественной феохромоциты наступает у 80 - 90% оперированных больных, рецидив заболевания возникает в 5 - 12,5% наблюдений [9, 12, 14, 18]. Отдаленные результаты, прослеженные в сроки от 1 года до 30 лет, свидетельствуют о нормализации АД и регрессии других симптомов у подавляющего большинства оперированных больных (73,2%). Повышенное АД сохранялось или возобновлялось у 26,8% пациентов и у большинства больных было связано с развитием гипертонической болезни, при этом АД эффективно контролировали на нормальном уровне приемом минимальных доз антигипертензивных препаратов. Только в 3,4% наблюдений артериальная гипертензия была обусловлена рецидивом опухоли.

Таким образом, анализ накопленного опыта диагностики и лечения этой категории больных убедительно свидетельствует, что, несмотря на эволюцию клинико-инструментальных методов

исследования, фармакотерапии и хирургических технологий, проблема диагностики и лечения феохромоцитомы сохраняет актуальность. В связи с этим особое значение приобретают многоцентровые, долговременные межклинические научные исследования. Чрезвычайно важно получение сравнимых результатов эффективности диагностики и лечения, что возможно при условии стандартизации подходов, выработки единых протоколов ведения пациентов.

Список литературы

1. Арабидзе Г.Г., Потарова Г.Н. Феохромоцитома. // Тер. арх. 1992. № 2. С. 92 - 97.
2. Батлаева Н.К. Клинико-морфологические сопоставления при феохромоцитоме. Автореф. дис.... канд. мед. наук. М 1998.
3. Ветшев П.С., Шкроб О.С., Кондрашин С.А. Случайно выявленные опухоли надпочечников: хирургическое лечение или динамическое наблюдение? // Хирургия. 1999. №5. С. 4-10.
4. Ветшев П.С., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. Диагностика, хирургическое лечение и прогноз при эндокринных гипертензиях надпочечникового генеза. // Хирургия. 1996. № 2. С. 122 - 127.
5. Ветшев П.С., Инполитов Л.И., Габаидзе Д.И. Эндоскопическая адреналэктомия. Пробл. Эндокринологии. 1998. №2. С. 38-47.
6. Ветшев П.С., Инполитов Л.И., Королева И.М., Коваленко Е.И. Возможности компьютерной томографии в диагностике новообразований надпочечников. // Хирургия. 2002. №6. С. 9-13.
7. /огин Е.Е. Гипертоническая болезнь. М 1997. С. 431.
8. Марова Е.И., Бронштейн М.Э., Казеев К.Н. Сов. мед. 1988. №3. С. 15-20.
9. Казеев К.Н. Доброкачественные и злокачественные катехоламинпродуцирующие опухоли хромаффинной ткани. Хирургическое лечение и отдаленные результаты. Автореф. дис...канд. мед. наук. М., 1974.
10. Калинин А.П., Казанцева Н.А. Надпочечниковые и венадпочечниковые феохромоцитомы. М., 1998. С. 34.
11. Подзолков В.И., Мельниченко Г.А., Старовойтова С.П. Трудности диагностики феохромоцитомы в терапевтической клинике. // Тер. Арх. 1988. №8. С. 133 -136.
12. Симоненко В.Б. Нейроэндокринные опухоли. М>, 2000. С. 19 - 110.
13. Симоненко В. Б., Дугин П.А. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. 1998. № 5. С. 93 - 98.
14. Симоненко В.Б., Дугин П.А. Карциноидные опухоли // Клини. мед. 1998. № 13 С. 57 - 59.
15. Appetecchia M., Chilelli M., Sciarretta F., Anw M. Bilateral symptomatic adrenal myelolipoma // Urol Int 1999 Vol. 62. № (1). P. 37 - 39.
16. Arterial hypertension. Report of WHO Expert Committee WHO Technical Report Series 628. Geneva: World Health Organization 1996.
17. Anderson R.J., Lynch H.T. Familial risk for neuroendocrine tumors. // Curr Opin Oncol 1993. V. 5. № 1. P. 75 - 84.
18. Bravo E.L. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. // Endocr Rev. 1994. V. 15. № 3. P. 356 - 368.
19. Brunt L. M., Maley J.H. Adrenal incidentaloma. // Wld. J. Surg. 2001. V. 25. № 8. P. 905 - 913.
20. Bomanji J., Conry B.C., Brilton K.E., Redneck R.H. Imaging neural crest tumours with 123I-metaiodobenzyl-guanidine and x-ray computed tomography: a comparative study. Clin Radiol. 1988. V. 39. P. 502 - 506.
21. Bondanelli M., Campo M., Transforini G. et al. Evaluation of hormonal function in a series of incidentally discovered adrenal masses. // Metabolism 1997. V. 46. №.1. P. 107-113.
22. Ein S.ff., Pulierits J., Creighton R., Balfe J.W. Pediatric pheochromocytoma. A 36-year review. // Pediatr Surg Int. 1997. V. 12 (8). P. 595 -598.
23. Inabnel W.B., Pitrel J. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. // Wld. J. Surg. 2000. V. 24. P. 574-578.
24. Nobels F., Kv/ekkeboom D., Coopmans W. et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the (x-subunit of glycoprotein hormones. // J. Clin. Endocrinol Metab. 1997. V. 82(8). P. 2622 - 2628.
25. Wang Y.X., Wu J.T., He G.X., Pan Z.L. CT of adrenal myelolipoma: report 7 cases. // JBR-BTR 1990 Oct; V. 82 (5). P. 231 - 233