

На правах рукописи

Лысенко Марьяна Анатольевна

**Диагностика, предоперационная подготовка и интра-
перационное ведение больных феохромоцитомой.**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

14.01.02-эндокринология

Москва-2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор - академик РАН и РАМН, профессор, доктор медицинских наук Дедов И.И.)

Научный консультант:

Дедов Иван Иванович
академик РАН и РАМН, доктор медицинских наук профессор

Официальные оппоненты:

Петунина Нина Александровна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой эндокринологии
ФППОВ Первого московского государственного
медицинского университета им. И.М. Сеченова

Платонова Надежда Михайловна
доктор медицинских наук, ведущий научный
сотрудник отделения терапии ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России

Хороненко Виктория Эдуардовна
доктор медицинских наук, руководитель отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Минздрава России

Ведущая организация

Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова

Защита состоится ____ сентября 2013 г. в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.126.01 при ФБГУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России
Автореферат разослан 13.06.2013

Ученый секретарь диссертационного Совета,
Доктор медицинских наук

Е.В.Суркова

ВВЕДЕНИЕ. Актуальность

Представления об эпидемиологии хромаффинных опухолей за последние полтора десятилетия существенно пересмотрены вследствие более широкого выявления инциденталом надпочечников, что, в свою очередь, привело к более частому выявлению «клинически неактивных» форм феохромоцитомы.

По данным W.Yang и соавт., 2007 феохромоцитомы составляют 4-5% инциденталом. Распространенность последних в популяции по данным КТ, в свою очередь колеблется от 0,3% в 30-летнем возрасте до 7% в возрасте старше 65 лет. Исходя из этих статистических выкладок понятно, что количество больных в популяции значительно превышает прежние представления о 0,3-0,7% в группе лиц с артериальной гипертензией (Bravo и соавт., 1994). По данным межклинических аутопсийных исследований феохромоцитомы составляет 20-150 наблюдений на 100 тысяч аутопсий Scully R.E. и соавт. (1988). В обзоре Sutton M.G. [182]. приводятся сводные литературные данные о том, что в 30-60% наблюдений (!) диагноз феохромоцитомы устанавливается посмертно, при этом в половине наблюдений феохромоцитомы не являлась непосредственной причиной смерти.

Наиболее частыми причинами смерти при феохромоцитоме, как правило, являются:

- 1) непосредственные осложнения синдрома артериальной гипертензии или гиповолемического синдрома при недиагностированных опухолях;
- 2) неадекватность периоперационного ведения больных, как по поводу самой феохромоцитомы, так и по поводу интеркуррентных заболеваний;
- 3) распространенный метастатический процесс или неоперабельное первично-множественное поражение.

Необходимо заметить, что снижение качества жизни в результате периоперационных осложнений так же является значительной проблемой. Особенностью этого феномена является снижение качества жизни в отдаленные сроки после операции (результаты ишемии мозга – когнитивные, мнестические расстройства и т.д.), что, зачастую, не попадает в зону внимания лечащих врачей и не анализируется.

Уменьшение числа недиагностированных на момент вмешательства феохромоцитом зависит от улучшения качества первичной диагностики.

В настоящее время лабораторная диагностика феохромоцитомы значительно улучшилась. В качестве «золотого стандарта» используется метод определения метанефрина и норметанефрина в биологических жидкостях. Это привело к преобладанию среди больных так называемых «клинически неактивных» феохро-

моцитом, которые выявляются, как правило, случайно, среди инциденталом. Положительной стороной метода определения фракционированных метанефринов является его высокая отрицательная прогнозирующая ценность (т.е. высокая чувствительность). Однако дифференциальная диагностика опухолей надпочечников в определенной степени затруднена из-за низкой специфичности этого метода (повышение не более, чем в 2 раза - так называемая «серая зона»). Крайне актуальным является вопрос об улучшении специфичности показателей методов лабораторной диагностики.

В отличие от спорадических феохромоцитом, при семейных синдромах имеются клинические и лабораторные особенности, обусловленные генетическим поражением (Дедов И.И. 2005, Pasak K. 2007, Van Heerden J.A. 2008). Персонализация диагностических и лечебных мероприятий у больных с феохромоцитомой в зависимости от генетического профиля является с нашей точки зрения крайне актуальной.

Необходимость предоперационной подготовки α -адреноблокаторами в настоящий исторический момент, к сожалению, зачастую является темой для дискуссии. В условиях проведения подготовки α -адреноблокаторами встречаемость состояния неуправляемой гемодинамики значительно изменилась. С нашей точки зрения необходимо оценить вероятность возникновения состояния «неуправляемой гемодинамики» и катехоламинового шока в условиях правильного проведения предоперационной подготовки. Крайне актуальным является оценка периоперационной смертности на различных исторических этапах лечебной тактики: попытка предоперационной стабилизации коротко действующими α -адреноблокаторами, пришедшей ей на смену эре экстренных операций по поводу «неуправляемой гемодинамики», и в настоящее время используемой тактики предоперационной подготовки пролонгированными адреноблокаторами.

До недавних времен считалось, что при плановой операции пролонгированные α -адреноблокаторы и препараты, влияющие на синтез катехоламинов должны быть накануне отменены. Эта рекомендация была связана с риском коллапса на вводимом наркозе и после «отключения» опухоли от центрального кровотока на этапе перевязки центральной вены надпочечника. В настоящий момент, при возможности оценки адекватности подготовки больного есть необходимость пересмотреть рекомендации об отмене α -блокаторов перед операцией.

Крайне актуальным является вопрос о причине кардиопатии при феохромоцитоме. В настоящий момент необходимо оценить влияние различных факторов на возникновение таких грозных осложнений, как отек легких. Тем не менее, в

рассмотренной литературе анализ причин послеоперационного отека легких касается лишь нестабильности интраоперационной гемодинамики, отсутствия или наличия предоперационной подготовки.

Цель работы:

с помощью персонификации данных генетической, гормональной и топической диагностики улучшить качество предоперационной подготовки и ближайшие и отдаленные результаты лечения больных феохромоцитомой.

Задачи исследования:

1. Оценить клинические, лабораторные и топографические особенности феохромоцитомы при синдромах МЭН 2 типа и VHL в сравнении со спорадическими формами.
2. Изучить клинические проявления при преобладающих типах катехоламиновой секреции.
3. Определить критерии, позволяющие увеличить диагностическую ценность метода определения фракционированных метанефринов.
4. Сравнить вероятность возникновения состояния «неуправляемой гемодинамики» и показатели периоперационной смертности при феохромоцитоме в различные временные периоды в зависимости от предоперационной лечебной тактики.
5. Определить критерии адекватности предоперационной компенсации больных феохромоцитомой.
6. Оценить влияние различных факторов на риск возникновения отека легких в раннем послеоперационном периоде у больных с адекватно проведенной предоперационной подготовкой.
7. Оценить интраоперационные показатели гемодинамики у больных с отменой доксазозина за сутки до операции в сравнении с непрерывной схемой предоперационного приема доксазозина..
8. Определить адекватность и безопасность персистентной схемы предоперационного назначения доксазозина.

Научная новизна:

1. На основании изучения клинических, лабораторных и топографические особенности феохромоцитомы при синдромах МЭН2 типа и VHL в сравнении со спорадическими формами установлено что:

- высока вероятность двустороннего поражения надпочечников, мультицентрический характер опухоли в пределах надпочечника, а также ранняя манифестация феохромоцитомы по сравнению со спорадическими наблюдениями;
 - при синдроме МЭН 2 типа преобладает адреналиновый тип опухолевой секреции, нехарактерно злокачественное и вненадпочечниковое поражение;
 - При синдроме VHL преобладает норадреналиновый тип опухолевой секреции
2. Впервые выявлен критерий топической диагностики (КТ-плотность тканевого компонента опухоли), позволяющий увеличить специфичность повышенных в «серой зоне» показателей фракционированных метанефринов.
 3. Определены критерии адекватности предоперационной компенсации больных при феохромоцитоме.
 4. Выявлено, что у больных с адекватно проведенной предоперационной подготовкой основным фактором риска возникновения отека легких в раннем послеоперационном периоде является преобладающий адреналиновый тип опухолевой секреции.
 5. Установлено, что при проведении адекватной α -адренергической блокады вероятность возникновения синдрома «неуправляемой гемодинамики» крайне мала.
 6. Доказана эффективность и безопасность персистентной схемы предоперационного назначения доксазозина.

Практическая значимость:

1. Рекомендовано и применяется прицельное (в зависимости от персонифицированного гормонального топического профиля) генетическое исследование генов *RET* и *VHL* у больных с феохромоцитомой.
2. Рекомендовано использование верифицирующего критерия топической диагностики (КТ-плотность тканевого компонента опухоли), увеличивающего специфичность показателей фракционированных метанефринов, повышенных в «серой зоне».
3. Усовершенствованна методика предоперационной подготовки больных с феохромоцитомой. Рекомендованы критерии эффективности предоперационной подготовки
4. Предложена схема проведения непрерывной предоперационной подготовки пролонгированными α -блокаторами (получен патент на изобретение № 2371178

«Способ предоперационной подготовки больного с феохромоцитомой» Патенто-обладатель ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий. Авторы: Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Лысенко М.А., Кац Л.Е., Калмыков А.В., Ванушко В.Э. Срок действия до 2028 г.)

Положения, выносимые на защиту.

1. Генетические и лабораторные особенности наследственных форм феохромоцитомы диктуют необходимость персонализированного подхода к диагностике и лечению этой категории больных. Различия в типе секреции определяют как алгоритм топической диагностики, так и поиск интеркуррентных опухолей.

2. Наибольшую диагностическую ценность в лабораторной диагностике феохромоцитомы имеет метод определения фракционированных метанефринов. Результаты, находящиеся в «серой зоне» должны трактоваться с учетом показателей нативной КТ-плотности.

3. Проведение предоперационной подготовки по принятой методике позволяет нивелировать вероятность возникновения синдрома «неуправляемой гемодинамики» и значительно снизить смертность у больных феохромоцитомой.

4. Целью методики предоперационной подготовки больных с феохромоцитомой является исчезновение гипертензивных кризов, тахикардии, нормализация объема внутрисосудистой жидкости. Длительность медикаментозного лечения не является определяющим критерием компенсации.

5. Непрерывная предоперационная схема назначения доксазозина у больных с феохромоцитомой улучшает показатели интраоперационной гемодинамики и является эффективной и безопасной.

6. Адреналиновый тип опухолевой секреции является основным фактором риска возникновения отека легких в раннем послеоперационном периоде при адекватно проведенной предоперационной подготовке.

По теме диссертации опубликована 25 научные работы, из них 8 статей в журналах рецензируемых ВАК, 2 статьи в ведущих зарубежных медицинских журналах, получены 2 патента на изобретение.

Диссертация изложена в монографическом стиле на 227 страницах, содержит введение, 7 глав, выводы и практические рекомендации, а так же список литературы, состоящий из 220 источников.

Характеристика групп больных и методов исследования.

С целью выполнения поставленных в работе задач оценивались разные по составу выборки больных феохромоцитомой.

Для анализа диагностической ценности лабораторной и топической диагностики, адекватности и безопасности схем предоперационной подготовки, а также для оценки влияния факторов на возникновение послеоперационного отека легких рассмотрены истории болезни 106 пациентов с феохромоцитомой, пролеченных в Эндокринологическом научном центре в 2004 - 2012 г.г.

Для оценки диагностической значимости лабораторных и инструментальных методов исследования рассмотрена контрольная группа из 108 больных с нехромоаффинными опухолями надпочечников, оперированных в ЭНЦ так же с 2004 по 2012 год. Указанная выборка больных ограничена по времени 2004 годом в связи использованием в ЭНЦ на постоянной основе именно с этого периода мочевого теста на фракционированные метанефрины.

Для оценки генетических дефектов при наследственных вариантах феохромоцитомы проводилось ретроспективное описательно-аналитическое исследование 142 пациентов с феохромоцитомой, оперированных в ЭНЦ с 1979 по 2012гг.

Данные по группе из 512 больных, оперированных в Эндокринологическом научном центре с 1957 по 2000 год, заимствованы из исследования Дедова И.И., Кузнецова Н.С. и Бельцевича Д.Г. (2003), после 2000 года использованы собственные данные (207 больных). Итого ретроспективно оценивалась группа из 719 пациентов, разделенная на периоды, связанные с различной лечебной тактикой. В указанной группе анализировалась вероятность возникновения синдрома неуправляемой гемодинамики и показатели смертности при феохромоцитоме.

У всех пациентов диагноз подтвержден результатами гистологического исследования.

Гормональные исследования выполнены в лаборатории гормонального анализа ЭНЦ (заведующий – д.м.н., профессор Н.П.Гончаров) и биохимического анализа (заведующий- А.В.Ильин). Экскреция метанефрина и норметанефрина в суточной моче определялась методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов фирмы IBL (Германия) для метанефрина и норметанефрина. Суточная моча собиралась с консервантом (высоконормальная соляная кислота) в холодовом режиме (хранение и транспортировка при температуре до 10 градусов Цельсия). За нормальные показатели суточной экскреции метилированных производных катехоламинов были приняты значения для метанефрина 20-345 мкг/сутки и 30-440 мкг/сутки для норметанефрина, предложенные фирмой производителем, выработанные на случайной выборке лиц общей популяции.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГУ ЭНЦ (руководитель - д.м.н. Тюльпаков А.Н.). Кровь собиралась в пробирки с EDTA. ДНК очищался от лимфоцитов периферической крови с помощью мини-комплекта QIAMP DNA (QIAGEN, Hilden, Германия). *RET*- и *VHL*-гены были проанализированы, используя ПЦР-метод.

Всем больным было произведено ультразвуковое исследование в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ ЭНЦ (заведующая отделением к.м.н. Солдатова Т.В.) на аппаратах экспертного класса Aloka альфа 10, Toshiba Aplio XG 790 с использованием конвексных датчиков с частотой 3,5-5,0Мг.

Компьютерная томография забрюшинного пространства в ЭНЦ проводилась на объемно-динамическом МСКТ Aquilion One-320 (фирма Toshiba) с использованием контрастного вещества « Оптирей-350 » по 90 мл внутривенно. Проводилось трехфазное исследование с определением плотности образований по шкале Хаунсфилда до контрастного усиления, в артериальной, венозной фазе, а также в отсроченной фазе (через 10 минут после введения контрастного вещества). Для адекватной оценки плотности оценивался тканевый компонент опухоли на площади не менее 2 мм² ткани (метод «контрольной точки»), оценка вторичных изменений (очаги некроза, кальцинаты) носила описательный характер, что значительно уменьшило разброс плотности образований неоднородной структуры и позволило выявить патогномичные показатели для различных морфологических групп.

В ЭНЦ стандартное МРТ проводилась в отделении МР-томографии (заведующий - д.м.н. Воронцов А.В.) на МР-томографе Siemens Magnetom Impact напряженностью магнитного поля 1 Тл и включала в себя следующие диагностические последовательности: T2- фронтальные срезы толщиной 4-5 мм, T1- аксиальные срезы толщиной 4-5 мм, T2- аксиальные срезы толщиной 4-5 мм, T1- фронтальные срезы толщиной 4-5 мм, T1- и T2- фронтальные и аксиальные срезы с подавлением сигнала от жировой клетчатки.

Функциональные и ангиографические методы исследования сердца выполнены в отделении интервенционной кардиологии ФГБУ ЭНЦ (зав. отд. д.м.н. В.Ю.Калашников)

Все больные оперированы в отделе эндокринной хирургии ФГБУ ЭНЦ (зав. – проф., д.м.н. Кузнецов Н.С.) Анестезиологическое пособие и послеоперационное ведение осуществлялось в отделении анестезиологии и реанимации ФГБУ ЭНЦ (зав. – к.м.н. М.А.Лысенко, с 2009 года – к.м.н. Л.Е.Кац)

Всем оперированным больным выполнено плановое гистологическое исследование в лаборатории патоморфологического анализа ЭНЦ (зав. лабораторией - проф., д.м.н Юшков П.В., позднее - проф., д.м.н. Абросимов). Использовалась окраска препаратов гематоксилином и эозином по принятой методике («Микроскопическая техника» под ред. Д.С.Саркисова, Ю.Л.Перова, М., Медицина, 1996). Для верификации корковых структур использовали окраску суданом-III или суданом черным. Диагноз формулировался в соответствии международной гистологической классификацией опухолей ВОЗ в редакции 1983 года. Наличие метастазов феохромоцитомы оценивалось согласно рекомендациям ВОЗ от 2004г: отсутствие отдаленных метастазов в паренхиматозных органах и костной ткани.

Для определения размера опухоли использовался указанный в гистологическом заключении диаметр феохромоцитомы. При наличии мультифокального поражения за размер опухоли принимался сумма диаметров всех образований.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программы STATISTICA (StatSoft, USA, ВЕРСИЯ 6.0), Microsoft Excel. Количественные признаки, имеющие приближенно нормальное распределение, описывались в виде $M \pm SD$. Количественные признаки, не имеющие приближенно нормального распределения, а также количественные признаки выборок малых объемов независимо от вида распределения описывались медианой и интерквартильным размахом $Me(X^{1/4}; X^{3/4})$. За критический уровень значимости принималось значение $p=0,05$.

Феохромоцитома в рамках наследственных синдромов.

Феохромоцитома/параганглиома может ассоциироваться с наследственными синдромами: синдромом множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2 типа, нейрофиброматозом 1 типа (NF-1), болезнью фон Гиппеля-Линдау (VHL) и семейными параганглиомами, вызванными герминальной мутацией гена, кодирующего сукцинатдегидрогеназу (SDH) субъединиц B, C и D.

Идентификация герминальной мутации оказывает значительное влияние на алгоритм обследования, лечения и наблюдения пациентов с феохромоцитомой.

Нами было проведено исследование в группе пациентов с синдромом МЭН 2 типа ($n=66$) из них 24(36%) мужчины, с болезнью фон Хиппеля-Линдау ($n=61$), 32 (53%) мужчины, и группе пациентов со спорадической феохромоцитомой ($n=40$): 8 (20%) мужчины.

При проведении молекулярно-генетического исследования у большинства пациентов с МЭН 2 типа выявлены мутации в 634 кодоне 11 экзона (n=36, 67%) и в 918 кодоне 16 экзона (n=12, 22%). Также в исследовании были пациенты с мутацией в 611(n=1), 791(n=2) кодонах и с делецией в 632-636 кодонах(n=2). У всех пациентов с МЭН2 типа выявлен, или был пролечен ранее МРЦЖ

В группе пациентов с VHL молекулярно-генетическое исследование проведено 15 пациентам: 2 пациента имели мутацию в 157 кодоне, 2 пациента в 161 кодоне, 2 пациента в 163 кодоне, 1 пациент в 167 кодоне, 1 пациент в 213 кодоне. Таким образом, в отличие от пациентов с МЭН 2 типа, преимущества для определенного вида мутации во 2 группе не отмечено. У 7 пациентов с синдромом VHL, мутации подтверждающей диагноз выявлено не было. Известно, что чувствительность метода определения мутации гена *VHL* достаточно низкая 63-70%. Диагностика данной патологии у пациентов без генетического исследования основывалась на рекомендации международной группы по феохромоцитоме: диагностика синдрома МЭН 2 типа и синдрома VHL может основываться на совокупности 2 и более признаков, ассоциированных с этими синдромами [Pasak др. 2005].

У пациентов с синдромом МЭН 2 типа **медиана возраста манифестации опухоли** - 25 лет (n=66; min/max 18-57 года). У пациентов с VHL медиана возраста, при котором было выполнено первичное хирургическое вмешательство по поводу феохромоцитомы - 18 лет (n=61; min/max 7-57 года). У пациентов со спорадической феохромоцитомой медиана возраста манифестации феохромоцитомы - 47 лет (n=40; min/max 30-68 лет). По данным нашей работы генетически-детерминированные феохромоцитомы чаще встречаются в более молодом возрасте, а спорадические феохромоцитомы чаще встречаются в возрасте старше 40 лет. По этой причине мы считаем возраст моложе 40 лет показанием для исключения генетической причины феохромоцитомы.

По результатам экскреции метилированных катехоламинов был проанализирован **тип преимущественной опухолевой секреции**. Для пациентов из группы МЭН 2 типа характерен преимущественный адреналиновый тип секреции, (в большинстве случаев уровень метанефрина превышает уровень норметанефрина) (82/18%; p<0,00001). Для пациентов из группы VHL характерен преимущественный норадреналиновый тип секреции, который был выявлен во всех случаях (100%). Для пациентов из группы со спорадическими опухолями преимущества для определенного вида секреции выявлено не было (смешанный тип), пациенты, практически, в равной степени имели как адреналиновый так и норадреналиновый тип секреции (52% и 48% соответственно, p>0,05). При изолированной секреции

норадреналина можно предполагать наличие болезни фон Гиппеля-Линдау, а при преимущественной секреции адреналина, когда существует высокая вероятность наличия синдрома МЭН 2 типа, необходимы исследование *RET* и обследование на предмет медуллярного рака ЩЖ.

У пациентов группы МЭН 2 типа **двустороннее поражение надпочечников** выявлено в 74% случаев (n=49), а у 26% пациентов (n=17) на момент исследования диагностировано одностороннее поражение надпочечника. У пациентов с болезнью VHL двустороннее поражение надпочечников выявлено в 90% случаев (n=55), у 10 % (n=6) - одностороннее поражение. Учитывая высокую распространенность двустороннего поражения у пациентов с генетически-детерминированной феохромоцитомой, в этой группе больных необходимо проведение ежегодного анализа на метилированные катехоламины.

Таблица 1. Клинико-морфологические особенности наследственных феохромоцитом.

| параметры | Наследственный синдром | |
|---------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| | VHL | МЭН II |
| Двухстороннее поражение надпочечников | 90% | 74% |
| Вненадпочечниковое поражение | 16,4 | 0 |
| Медиана времени манифестации | 18 лет (n=61; min/max 7-57 года; | 25 лет (n=66; min/max 18-57) |
| Тип преимущественной секреции | норадреналиновый | адреналиновый |
| Злокачественный потенциал | 6,6% | 0 |

В группе МЭН 2 типа (n=66) ни у одного пациента не выявлена **вненадпочечниковая локализация феохромоцитомы**. Во VHL группе (n=61) вненадпочечниковая локализация феохромоцитомы (параганглиома) выявлена у 16,4 % пациентов (n=10). Из них у одного пациента 1 параганглиома грудной полости и у 9 пациентов параганглиомы брюшинного пространства. Таким образом, для пациентов с синдромом МЭН 2 типа характерна исключительно надпочечниковая локализация феохромоцитомы, в связи с этим, топическая диагностика феохро-

моцитомы при синдроме МЭН 2 типа (в отличие от пациентов с норадреналиновым типом секреции) может быть ограничена брюшной полостью и проведение скинтиграфии с MIBG при МЭН 2 и других визуализирующих методов для поиска вненадпочечниковой феохромоцитомы нецелесообразно.

В группе МЭН 2 типа (n=66) **метастазы феохромоцитомы** у всех пациентов отсутствовали. В VHL группе (n=61) у 4 пациентов (6,6%) выявлены метастазы феохромоцитомы в печень (n=2), кости черепа (n=1) и позвоночник (n=2).

Таким образом, обследование с целью выявления метастазов феохромоцитомы, как и вненадпочечниковой локализации опухоли у пациентов с синдромом МЭН 2 типа нецелесообразно.

| Показатели | Феохромоцитома (n=95) | | | | | | | | | Другие опухоли надпочечников (n=105) | | |
|------------|-----------------------|-----|------|-------------------------|------|-------|------------------|-----|-------|--------------------------------------|-----|------|
| | Тип секреции | | | | | | | | | | | |
| | Адреналиновый (n=18) | | | Норадреналиновый (n=43) | | | смешанный (n=34) | | | | | |
| | Me | min | max | Me | min | max | Me | min | max | Me | min | max |
| МН | 2978* | 882 | 9257 | 305 | 92 | 1223 | 1651* | 101 | 11400 | 299** | 89 | 679 |
| НМ | 602 | 289 | 1640 | 5448* | 1356 | 18846 | 3590* | 101 | 13540 | 331** | 94 | 1871 |

Таблица 2. Показатели секреции метанефрина и норметанефрина (нмоль\сутки) у больных с различными типами секреции феохромоцитомы в сравнении с нехромаффинными опухолями.

- различия между показателями, отмеченными * и ** статистически достоверны (p<0,05).

Чувствительность и специфичность суточной экскреции фракционированных метанефринов (метанефрина и норметанефрина, далее МН и НМ) оценивались у 203 больных. Из них у 95 больных были морфологически верифицированными феохромоцитомами, у 108 пациентов – опухоли надпочечника по результатам гистологического исследования имели нехромаффинную природу.

В 94 из 95 наблюдений феохромоцитомы уровень либо одного или обоих показателей был значительно повышен, что свидетельствовало о наличии опухолевой секреции катехоламинов. **Чувствительность метода составила 98,9%**. Опухоль в наблюдении с ложно-отрицательным результатом МПК имела размер 2,2 см, но в связи с высокой нативной КТ-плотностью пациентка была соперирована. По результатам преобладания повышения одного из показателей более чем в 5 раз по сравнению с другим, мы разделили пациентов на адреналиновый (n=18, 18,9%), норадреналиновый (n=43, 45,3%) и смешанный (n=34, 35,8%) типы секреции,

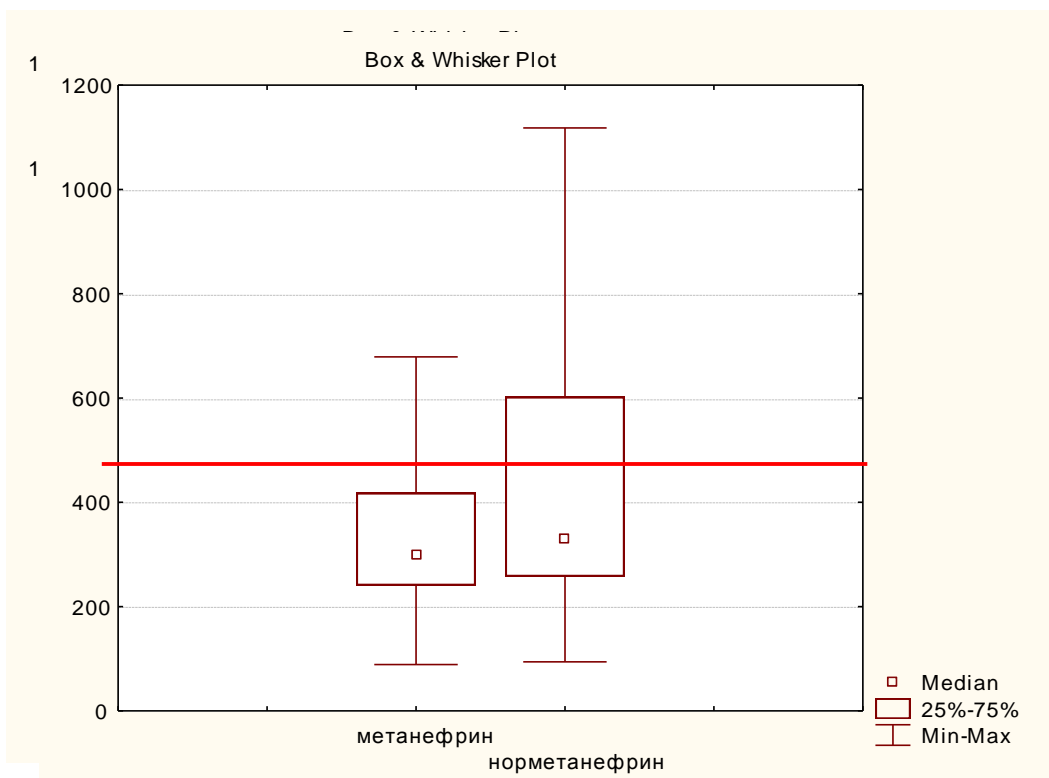


Рис. 1. Показатели МН и НМ при нехромаффинных опухолях надпочечников представленные в виде медианы, интерквартильного промежутка 25-75%, минимума и максимума.

В нашем исследовании отмечено 15 ложноположительных результатов у 105 пациентов с нехромаффинными опухолями. Повышение уровня норметанефрина выявлено у 2 больных с АКР, у 3 пациентов с ганглионейромами, у 9 больных с аденомами коры надпочечника и у 1 больного с миелолипомой. Медиана повышения уровня норметанефрина в этих наблюдениях составила 512 нмоль/сут, min 490 max 1871 (N до 430), что по амплитуде повышения значительно меньше, чем у пациентов с феохромоцитомой. Для исключения феохромоцитомы у 5 пациентов проводилась сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином- I^{123} (накопления не отмечено), у 4 - повторное исследование суточной мочи после отмены препаратов, которые могли повлиять на специфичность метода (повторный уровень в норме).

Таким образом, **специфичность метода экскреции фракционированных метанефринов составила 85,7%.**

В качестве верифицирующего теста в отношении феохромоцитомы мы рассмотрели показатель нативной КТ-плотности тканевого компонента опухоли. При

КТ 66 пациентов с феохромоцитомой минимальное значение нативной плотности составило 25 ед.Н, максимальное 58 ед.Н, медиана нативной КТ-плотности тканевого компонента составила 36 ед.Н. У 10 пациентов с ложноположительными результатами во всех наблюдениях аденомы и миелолипомы отмечена низкая нативная КТ-плотность (менее 20 ед.Н).

Отдельного анализа достойны 3 пациента с ганглионейромами надпочечника, у которых отмечено значительное повышение уровня норметанефрина (максимально до 1871 нмоль/сут). У этих больных опухоли 4, 8 и 12 см в диаметре имели высокую нативную КТ-плотность, что не противоречило диагнозу феохромоцитомы. У пациентов не было АГ, однако, им проводилась предоперационная подготовка α -адреноблокаторами. После оперативного лечения уровень суточной экскреции норметанефрина нормализовался. У 2 пациентов с АКР и высокой нативной КТ-плотностью диагноз феохромоцитомы исключен на основании повторного анализа МПК.

Таким образом, при использовании критерия «повышенный уровень метанефринов + высокая (>20 ед. Н) нативная КТ-плотность» специфичность диагноза феохромоцитомы составила 97,1%, что значительно выше других методов, предложенных для повышения специфичности фракционированных метанефринов в «серой зоне» (хромогранин А, сцинтиграфия с МИБГ – по литературным данным не превышают 90%).

Полученный результат позволяет предложить критерий высокой нативной КТ-плотности (более 20 ед. Н) в качестве подтверждающего теста при сомнительных результатах фракционированных метанефринов, находящихся в «серой зоне». При низкой нативной КТ-плотности диагноз феохромоцитомы маловероятен.

Предоперационная подготовка.

В работах, исходивших из ЭНЦ в предыдущие годы (Дедов И.И., Бельцевич Д.Г. 2003, 2005), Кузнецов Н.С. (2007, 2009) проводился анализ частоты возникновения синдрома «неуправляемой гемодинамики». Из 512 больных, оперированных с 1957 по 2000 г., это состояние отмечалось у 36 больных (7,0%). Ежегодно 4-5 операций по поводу феохромоцитомы носили экстренный характер в связи с синдромом «неуправляемой гемодинамики». Необходимо отметить, что до 2000 г. в ЭНЦ α -адренергическая блокада использовалась только интраоперационно препаратами короткого действия, на предоперационном этапе не проводилась. После введения в качестве обязательного метода предоперационного применения α -

адреноблокаторов с 2000 по 2012 год мы наблюдали лишь один случай (0,3%) возникновения синдрома «неуправляемой гемодинамики», не потребовавший экстренной операции.

Для подтверждения этого тезиса нами проведен анализ периоперационной смертности при феохромоцитоме в различные исторические промежутки времени, разделенные нами по принципу предоперационной лечебной стратегии, используемой в Эндокринологическом научном центре в разные годы. Периоперационная смертность оценивалась нами в промежутке с момента поступления в ЭНЦ до 30 дней спустя после проведения оперативного лечения.

Первый отрезок времени с 1957 по 1975 год: использование тактики предоперационной стабилизации при синдроме «неуправляемой гемодинамики» с помощью внутривенных препаратов α -адреноблокаторов короткого действия или экстренной операции по жизненным показаниям. Из 231 пациента умерло 17 (7,3%).

Второй отрезок времени с 1976 по 2000 г. – использование тактики экстренного оперативного вмешательства при возникновении синдрома «неуправляемой гемодинамики», целенаправленная предоперационная подготовка не проводится - из 306 пациентов умерло 8 (2,6%). Данные о смертности в ЭНЦ с 1957 по 2000 гг. заимствованы из докторской диссертации Д.Г.Бельцевича, защищенной в 2003 г. (3 а).

Последний временной период с 2001 по 2012 год – используется тактика обязательной предоперационной подготовки пролонгированными пероральными селективными α -адреноблокаторами длительного действия. Оперированы 183 пациента, умерла 1 больная, по причинам, неспецифичным для феохромоцитомы (смертность - 0,5%).

В графическом виде данные о смертности представлены на нижеприведенных графиках:

Таким образом, применение предоперационной подготовки адреноблокаторами позволяет снизить как вероятность возникновения феномена «неуправляемой гемодинамики», так и периоперационную смертность у пациентов с феохромоцитомой.

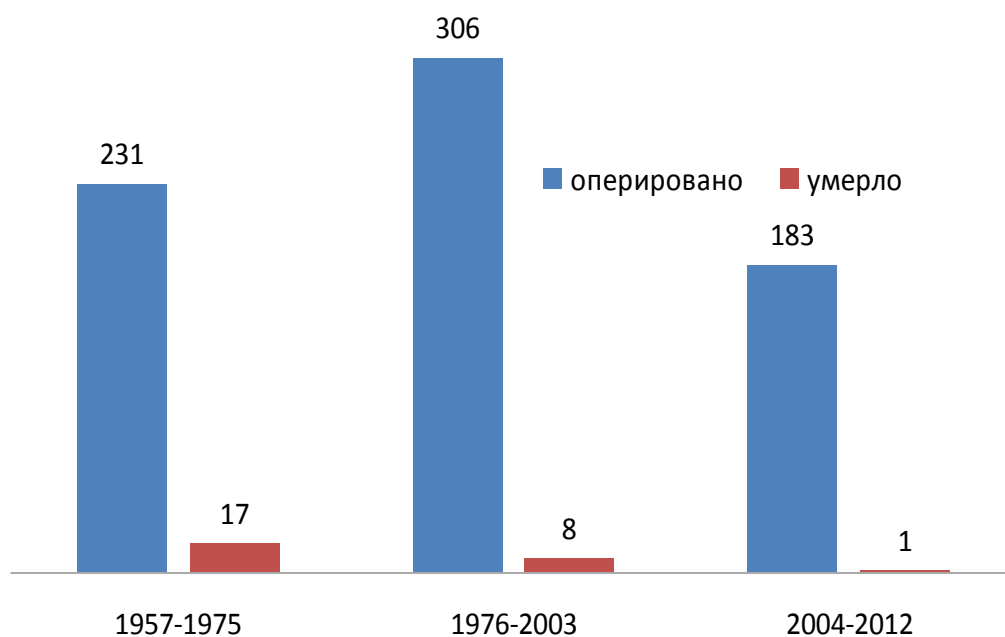


Рис. 2 Соотношение оперированных\умерших больных (абсолютные значения).

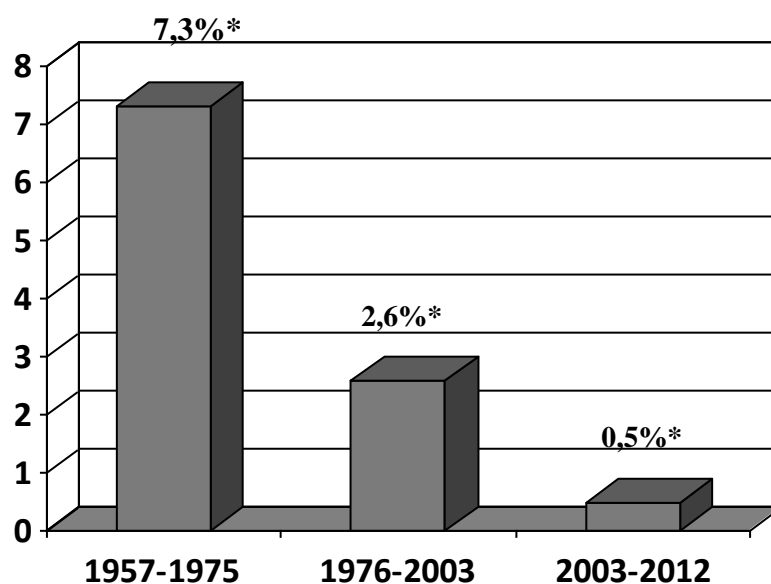


Рис. 3. Динамика периоперационной смертности (%) в различные периоды (* - различия между показателями статистически достоверны, $p < 0,001$).

В Эндокринологическом научном центре после диагностирования феохромоцитомы применялась следующая **методика предоперационной подготовки**:

- независимо от исходного АД, наличия или отсутствия гипертензивных кризов назначался доксазозин в дозе от 4 до 16 мг в сутки на 2 приема ежедневно

- при наличии исходной тахикардии или при появлении компенсаторной тахикардии на фоне приема α -адреноблокаторов назначались селективные β -блокаторы.

Предварительно с пациентом обсуждалась возможность побочных эффектов:

- ортостатической гипотензии при перемене положения тела,
- головокружения, вплоть до обморочного состояния,
- компенсаторной тахикардии.

В связи с вышеизложенным, разъяснялась необходимость соблюдения постельного режима в течение 4-5 дней в начале приема препарата. При индивидуальной невозможности соблюдения этого режима начальный этап приема препаратов осуществлялся в стационарных условиях.

После ликвидации первичных выраженных симптомов гиповолемии (ортостатического головокружения и компенсаторной тахикардии) режим расширялся до обычного, если пациент на начальном этапе лечения находился в стационаре, то он выписывался для дальнейшего получения подобранной терапии. При сохранении симптомов АГ в условиях, когда доза доксазозина достигала максимальных значений (16 мг в сутки) использовались возможности комбинированной антигипертензивной терапии, в результате которой в нашей практике у всех пациентов достигнуты целевые цифры АД.

Время проведения предоперационной подготовки определялось в меньшей степени, как минимально достаточное, в большей степени зависело от загруженности хирургического отдела. Основным критерием адекватности предоперационной подготовки являлось не ее продолжительность, а достижение компенсации синдромов артериальной гипертензии и гиповолемии.

В качестве верифицирующего критерия компенсации гиповолемии использовался уровень центрального венозного давления в положительном диапазоне.

Какова должна быть длительность предоперационной подготовки? Нам этот вопрос кажется вторичным по отношению к другому, более существенному вопросу: каковы критерии эффективности предоперационной подготовки? Очевидно, что при достижении этих критериев в короткие сроки оперативное лечение будет достаточно безопасным, в то же время длительное назначение α -блокаторов при отсутствии компенсации гиповолемии и сохраняющихся приступах АГ не является эффективным и безопасным. Таким образом критерий времени подготовки явля-

ется производным от факторов, позволяющих судить об эффективности α -блокады.

Если в отношении критерия исчезновения гипертензивных кризов все относительно ясно, то критерии ликвидации гиповолемического синдрома являются менее определенными.

Основным верифицирующим критерием нормоволемии, на котором сходятся все эксперты, является измерение центрального венозного давления (ЦВД). Однако длительное нахождение катетера в центральной вене в течение всего периода предоперационного лечения (которое, зачастую, может быть проведено амбулаторно) достаточно неудобно и небезопасно.

В связи с этим, возможно оценить состояние объема циркулирующей крови по косвенным критериям:

- клинически. При наличии активных жалоб пациента на головокружение при ортостазе, иногда эта жалоба может быть выявлена лишь при активном расспросе. Исчезновение постуральных головокружений является возможным клиническим фактором оценки коррекции гиповолемии;
- при проведении ортостатической пробы;
- по уровню гематокрита.

. Чувствительность клинического критерия (исчезновение постурального головокружения на фоне терапии α -адреноблокаторами) оценена у 74 больных с проведенным на предоперационном этапе определением ЦВД. Из 11 больных с отрицательными значениями ЦВД непосредственно перед операцией (т.е. с объективными признаками гиповолемии) только 3 пациентов заявляли о сохранении постурального головокружения. Таким образом, чувствительность клинического критерия нормоволемии составила 27,2%, что говорит о его непригодности в качестве оценки адекватности α -адреноблокады.

Другим возможным вариантом оценки является ортостатическая проба, которая позволяет с относительной точностью выявить гиповолемические расстройства. Проба проводится следующим образом: после 20-30 минутного пребывания в горизонтальном положении или после сна выполняется двукратное измерение АД. Затем АД дважды измеряется после приведения больного в вертикальное положение. Проба считается положительной при снижении систолического АД более 15 мм рт. ст. В нашем исследовании из 69 больных с запротокотированной ортостатической пробой у 44 (64,8%) пациентов она была положи-

тельной на этапе до начала медикаментозной подготовки, у 3 после ее проведения (т.е. перед операцией, при этом ЦВД у этих 3 больных было в положительном диапазоне). У 6 больных с отрицательной ортостатической пробой ЦВД перед операцией находилось в отрицательном диапазоне. Таким образом, чувствительность и специфичность ортостатической пробы при верификации ее относительно уровня ЦВД составила 91,3% и 95,6% соответственно. С нашей точки зрения это говорит о том, что ортостатическая проба в большей степени применима в качестве косвенного критерия оценки компенсации гиповолемии, чем клинический критерий оценки исчезновения жалоб на постуральную гипотензию.

При оценке уровня гематокрита из 89 пациентов с положительным диапазоном ЦВД за сутки до операции гематокрит более 45 (т.е. косвенные показатели гиповолемического синдрома) имели 15 пациентов. Специфичность данного показателя по отношению к нормоволемии составила 83%. Необходимо отметить, что некоторые авторы указывают на наличие у части пациентов с феохромоцитомой полицитемии, описанной в частности, при болезни фон Хиппеля-Линдау. С нашей точки зрения это может влиять на уровень гематокрита вне гиповолемического синдрома, снижая специфичность этого показателя.

| Методы оценки гиповолемии | Чувствительность | Специфичность |
|-----------------------------|------------------|---------------|
| Постуральное головокружение | 27,2% | 100% |
| Гематокрит | 100% | 83% |
| Ортостатическая проба | 91,3% | 95,6% |

Таб. 3. Диагностическая ценность косвенных методов оценки компенсации гиповолемии.

Таким образом, можно заключить, что верифицирующим критерием оценки компенсации гиповолемии является уровень ЦВД в положительном диапазоне. В качестве предварительного косвенного критерия компенсации гиповолемии предпочтительно проведение ортостатической пробы.

Интраоперационное ведение.

Существует ли необходимость отмены α -адреноблокаторов перед операцией? Очевидно, что на фоне применения пролонгированных α -адреноблокаторов (доксазозина, феноксibenзамина, теразозина) интраоперационное количество гипертензивных эпизодов и/или их амплитуда должны уменьшиться. Это сделает картину интраоперационных гемодинамических изменений более спокойной, од-

нако актуальной является опасность гиповолемии, амплитуда и длительность которой может усугубиться при действии этих препаратов.

До недавних времен считалось, что при плановой операции пролонгированные α -адреноблокаторы и препараты, влияющие на синтез катехоламинов должны быть накануне отменены. Эта рекомендация была связана с риском неуправляемой гипотензии при индукции в анестезию и после «отключения» опухоли от центрального кровотока на этапе перевязки центральной вены надпочечника. Так, Ilias I. связывает опасность применения пролонгированных форм любых вазоактивных препаратов (β -блокаторов, α -блокаторов, вазопрессоров) с лабильностью гемодинамики, следовые эффекты таких препаратов расценивались, как нежелательные. Даже применение фентоламина и тропафена (α -адреноблокаторов относительно короткого действия с периодом распада около 19 минут) считалось более рискованным по сравнению с применением короткодействующего натрия нитропрусида (с исчезновением эффекта в течение 30 секунд)

С одной стороны, гипотония, возникающая после «отключения опухоли» от сосудистого русла - является производным гиповолемического синдрома, с другой стороны – гипотония один из самых серьезных факторов, коррелирующих с числом и тяжестью осложнений.

В предложенную нами схему оценки предоперационного состояния больного с феохромоцитомой после применения α -адреноблокаторов входит оценка волемического статуса. Теоретически, при положительном уровне ЦВД и отсутствии выраженной, невосполненной интраоперационной кровопотери уровень ОЦК находится под контролем. Очевидно, что у пациента с предоперационным нормоволемическим статусом вероятность послеоперационной неуправляемой гипотензии невысока.

В связи с этим, мы посчитали необходимым пересмотреть рекомендации об отмене α -блокаторов перед операцией, так как предположительный риск послеоперационной гипотонии у правильно подготовленных больных ниже.

Было проведено сравнительное изучение интраоперационной гемодинамики у больных с феохромоцитомой при использовании следующих схем предоперационной подготовки:

I группа – 72 пациента, которые получали доксазозин утром в день операции в эффективной блокирующей дозе (8 – 16 мг);

II группа - 32 пациента, у которых прием доксазозина прекращен за 24 часа до операции.

Исследований на предложенную тему в доступных нам литературных источниках мы не нашли.

Для оценки длительности и амплитуды интраоперационных колебаний АД нами применены суррогатные показатели девиации АД.

Во время ведения карты анестезии в ЭНЦ отмечается уровень АД каждые 1-5 мин. (с указанием временного интервала). Нами введен суррогатный показатель интраоперационной **гипертензивной девиации АД**. Он определяется, как сумма произведений, где первым множителем является разность систолического АД пациента, если оно превышает 140 мм рт.ст. и уровнем 140 мм рт. ст., вторым множителем - длительность фиксации уровня АД (например, 5 минут).

$$\text{Гипертензивная девиация АД} = \sum_{\text{эпизодов}} [((\text{Систолическое АД} > 140) - 140 \text{ мм}) \times t \text{ эпизода}$$

Данный показатель недостоверно отражает состояние конкретного больного, так как за 5 мин. величина АД при феохромоцитоме может подвергнуться значительным колебаниям. Однако при статистическом анализе большого количества измерений и у большого числа больных данный показатель достоверно фиксирует интраоперационную тенденцию **гипертензивных** гемодинамических изменений. Для определения **гипотензивных** интраоперационных гемодинамических изменений нами введен аналогичный суррогатный показатель **гипотензивной девиации АД**. Он определяется, как сумма произведений, где первый множитель - разность между 90 мм рт.ст и более низким систолическим АД больного, вторым множителем - время фиксации АД, указанное в анестезиологической карте.

$$\text{Гипотензивная девиация АД} = \sum_{\text{эпизодов}} [(90 \text{ мм} - (\text{Систолическое АД} < 90) -) \times t \text{ эпизода}$$

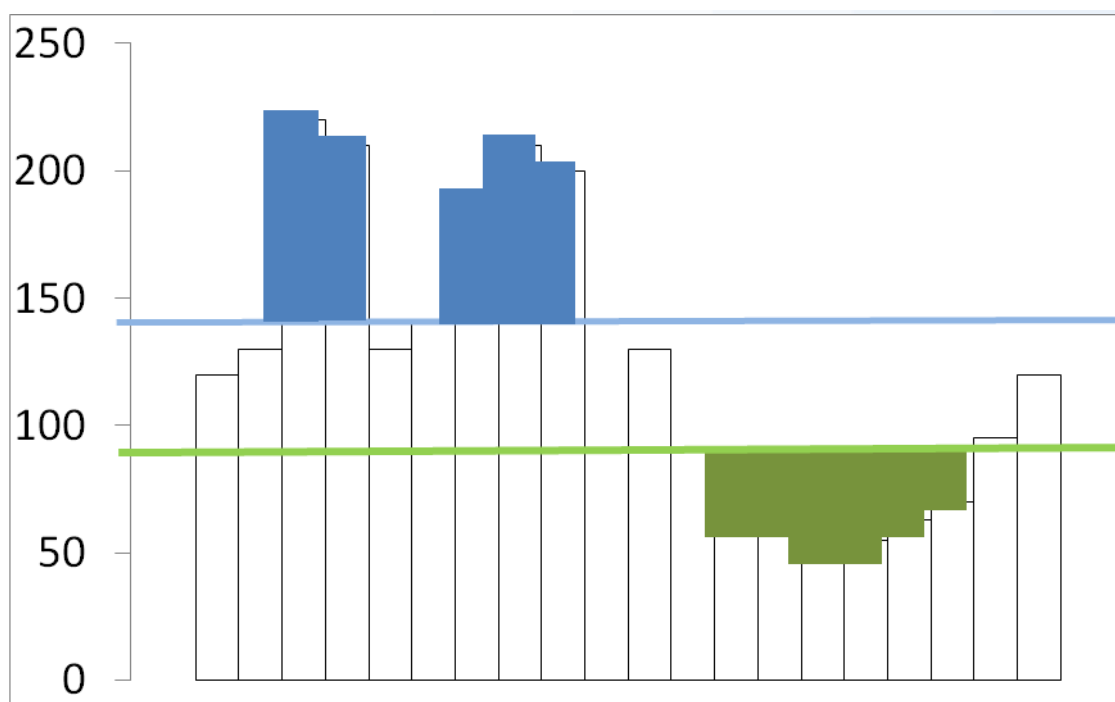


Рис. 4 Схема интраоперационного мониторинга АД.

Прим.: одно деление по оси абсцисс - 5 мин.

Определения медианы данных показателей в пределах 25-75 квартилей в группах с различной схемой предоперационного назначения доксазозина стало основным фактором сравнения эффективности и безопасности предлагаемой схемы.

Если графически отразить физический смысл этих показателей (**рис. 2**), то площадь верхней закрашенной неправильной фигуры (т.е. уровень АД выше 140 мм рт. ст.) является показателем **гипертензивной девиации АД**, а площадь нижней неправильной фигуры (т.е. уровень АД ниже 90 мм рт. ст.) – показателем гипотензивной интраоперационной девиации АД.

Данный анализ проведен с учетом факторов, которые могли повлиять на характер интраоперационной гемодинамики вне схемы назначения α -адреноблокаторов см **табл. 4**.

Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту, размеру опухоли; уровню ЦВД перед операцией.

| Параметры | Группа I (доксазозин +) | | | Группа II (доксазозин -) | | | | |
|-----------------------------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|--------------------------|------|
| | Всего | Муж | Жен | Всего | Муж | Жен | | |
| Н больных, чел. | 72(100%) | 34(47,2%) | 38 (52,8%) | 32(100%) | 15(46,9%) | 17(53,1%) | | |
| Статист. показатели | Min | Max | Медиана | Min | Max | медиана | | |
| Ср. возраст, лет | 15 | 70 | 42,1* | 15 | 72 | 41,1* | | |
| Размер опухоли, см | 2 | 20 | 5,15* | 3 | 9 | 4,5* | | |
| Время операции, мин | 30 | 190 | 70** | 25 | 95 | 40** | | |
| Кровопотеря, мл | 50 | 3500 | 322** | 50 | 1550 | 360** | | |
| ЦВД перед операцией, мм вод.ст. | 10 | 200 | 61,5* | 10 | 170 | 57,5* | | |
| Гипертензивная девиация АД¹ | 0 | 2115 | 75** | 65 | 2100 | 270** | | |
| Гипотензивная девиация АД¹ | 0 | 280 | 15** | 0 | 450 | 80** | | |
| Доступ | открытый | | лапароскопический | | открытый | | лапароскопический | |
| | N - 20 | 27,8% | N - 52 | 71,2% | N - 31 | 96,9% | N - 1 | 3,1% |

Таблица 4. Сравнительная оценка различных параметров в группах с непрерывным применением доксазозина и с отменой доксазозина за сутки до операции

*- различия между данными по горизонтали статистически незначимы ($p > 0,5$)

** - различия между данными по горизонтали статистически значимы ($p < 0,01$)

¹ - разъяснения в тексте

В связи с тем, что метод непрерывного приема α -адреноблокаторов используется с 2005 - 06 годов, в Эндокринологическом центре именно на этот период пришлось начало широкого применения эндоскопической техники. II группа представлена больными, оперированными до 2005 года. Именно этим фактом объясняется отличие в группах по преимущественному хирургическому доступу: в I группе основная часть пациентов (71,2%) оперирована эндоскопически, пациенты II группы в подавляющем большинстве (96,9%) оперированы открытым способом (различные варианты торако-френо-люмбо-лапаротомии).

В связи с различием доступов отмечается статистически достоверное ($p < 0,01$) различие времени, затраченного на операцию, т.е. промежутка от разреза до удаления опухоли. Так же в группах отмечено незначительное, но, однако, статистически достоверное различие по уровню кровопотери. Клинически столь минимальные различия в медиане кровопотери, с нашей точки зрения не должны сказаться на качестве сравнительного анализа влияния медикаментозных схем на интраоперационную гемодинамику. Логично было бы предположить, что более длительное время операции в I группе должно скорее оказать отрицательное влияние на гемодинамические показатели больных в I группе, т.к. более длительные манипуляции в условиях высокого внутрибрюшного давления не способствуют стабильной гемодинамике. Т.е. сравнительное преимущество гемодинамических показателей в I группе получено при неблагоприятном влиянии этого фактора.

При сопоставлении данных по предложенным суррогатным показателям медиана **гипертензивной** девиации АД в I группе была значительно ниже и составила 75 мм рт.ст.х мин, макс. 2115, мин. 0, в сравнении со II группой где медиана составила 270 мм рт.ст.х мин, макс. 2100, мин. 65 (различие статистически значимо, $p < 0,01$). Медиана **гипотензивной** девиации АД в I группе была так же значительно ниже и составила 15 мм рт.ст.х мин, макс. 280, мин. 0, в сравнении со II группой где медиана составила 80 мм рт.ст.х мин, макс. 450, мин. 0 (различие статистически достоверно, $p < 0,01$). В графическом виде результаты представлены в виде сравнения медиан и межквартильных промежутков 25-75% с указанием минимальных и максимальных значений на **рис. 5 и 6**

Таким образом, на основании сравнительной оценки интраоперационных показателей гемодинамики можно заключить, что непрерывная предоперационная схема назначения доксазозина у больных с феохромоцитомой сопряжена с меньшими колебаниями АД как гипертензивного, так и гипотензивного характера по сравнению со схемой назначения доксазозина, предусматривающей отмену препарата за сутки до операции. Несмотря на то, что в группе больных с непрерывной схемой лечения время операции было достоверно больше, метод показал большую эффективность и безопасность при контроле интраоперационной гемодинамики у пациентов с феохромоцитомой.

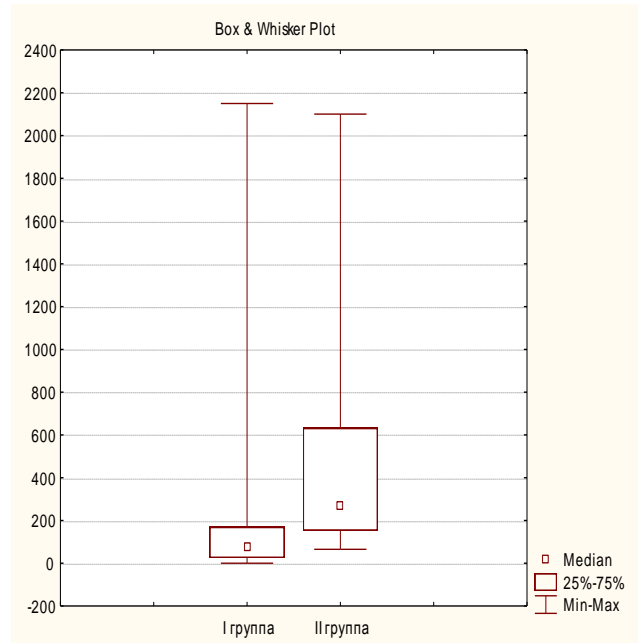


Рис. 5. Сравнение интраоперационных показателей гипертензивной девиации АД.

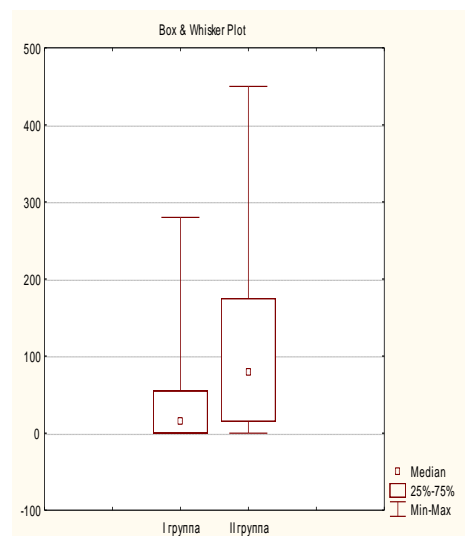


Рис. 6. Сравнение интраоперационных показателей гипотензивной девиации АД.

Катехоламин-индуцированная кардиопатия. Характер и механизмы поражения миокарда у пациентов с феохромоцитомой не до конца установлены и понятны. Ранние исследования оценивали их как ишемию и некроз в результате стенотического поражения

коронарных артерий, а гиперкатехоламинемия при этом рассматривалась в роли фактора, индуцирующего развитие ишемического поражения. Эта точка зрения поддерживается результатами патоморфологических исследований у пациентов с феохромоцитомой, у которых выявляли стеноз и тромбоз коронарных артерий, некроз миокарда.

Проблема неспецифичности электрокардиографических изменений при кризовом течении феохромоцитомы (девиация ST, изменения комплекса QRS), кардиоцитолитического синдрома (положительные уровни маркеров миокардиального цитолиза - тропонина, MB-фракции креатинфосфокиназы) обсуждается достаточно давно.

В то же время возрастает количество сообщений о специфическом неишемическом поражении миокарда у пациентов с феохромоцитомой, которое характеризуется развитием симптомов сердечной недостаточности (вплоть до тяжелого шока и отека легких), аритмий (в том числе и жизнеугрожающих желудочковых тахикардий), неспецифическими изменениями ЭКГ, гипертрофией или дилатацией полости миокарда левого желудочка, нарушениями локальной кинетики и снижением глобальной сократимости миокарда без значимого стенотического поражения коронарных артерий (катехоламин-индуцированная кардиомиопатия) [Kassim TA, 2008].

В качестве основных причин ее развития рассматривается токсическое действие катехоламинов на миокард, которое опосредуется изменением плотности и функции бета-адренорецепторов миокарда, активацией оксидативного стресса и индукцией апоптоза кардиомиоцитов.

Крайне интересна в этом отношении работа Van Braeckel P, и соавт. 2009, в которой авторы проводят параллель между феохромоцитомой и стресс-кардиомиопатией (инвертированной, такоцубо), изучение которой началось относительно недавно.

Стрессовая кардиомиопатия, или кардиомиопатия такоцубо (от яп. 蝸壺, такоцубо — ловушка для осьминога) характеризуется транзиторным шарообразным расширением верхушки левого желудочка. Основным компонентом патогенеза этого состояния является неишемическая природа этой кардиомиопатии. В этой ситуации развивается внезапное преходящее снижение сократимости миокарда. Такоцубо-КМП имеет клинические характеристики, типичные для острого коронарного синдрома с повышением сегмента ST/ без повышения сегмента ST – острое начало, болевой синдром в грудной клетке, элевацию сегмента ST или глубокие T на ЭКГ, диагностически значимое повышение уровня биомаркеров некроза миокарда. В отличие от ишемического поражения миокарда, нарушения локальной кинетики левого желудочка не соответствуют зоне кровоснабжения какой-либо коронарной артерии, а захватывают либо верхушечные сегменты (классический вариант), либо базальные и средние сегменты (инвертированный вариант). При этом отмечается снижение фракции выброса левого желудочка, которое, в ряде случаев достигает критических значений и сопровождается развитием кардиогенного шока.

Коронарография не выявляет значимого стенотического поражения коронарных артерий. Прогноз относительно благоприятный, госпитальная смертность составляет 1.1%.

В качестве возможных механизмов рассматриваются индуцированный катехоламинами генерализованный спазм мелких коронарных артерий, нарушения микроциркуляции и катехоламин-индуцированное повреждение миокарда. Совсем недавно была предложена еще одна экспериментально подтвержденная гипотеза, объясняющая механизмы развития такоубо-КМП. Развитие характерной локализованной дисфункции миокарда связано с базально-апикальным градиентом β_2 -адренорецепторов и специфическим влиянием высоким плазменных концентраций адреналина на β_2 -адренорецепторы. Адреналин в высоких концентрациях вызывает β_2 -рецепторно-опосредованное угнетение сократимости миокарда в области верхушки левого желудочка за счет "переключения" на ассоциированные с протеином G механизмы ингибирования сокращения кардиомиоцитов [Paug H., 2012]

Несмотря на различные гипотезы, роль катехоламинов в развитии такоубо-КМП является общепризнанной и описана у пациентов с феохромоцитомой. Пациенты с катехоламин-индуцированной Такоубо-подобной-КМП достоверно моложе, имеют более высокую частоту развития тяжелой сердечной недостаточности и кардиогенного шока.

В эпоху, когда у пациентов с феохромоцитомой не достигалась предоперационная компенсация АГ, считали, что у части больных нельзя дифференцировать изменения, возникшие в результате прямого воздействия катехоламинов на миокард, от предшествующих заболеванию «коронарных проблем». После того, как была определена важность и необходимость проведения предоперационной α -адренергической блокады стало абсолютно понятным, что когда на фоне α - блокады исключается фактор АГ и компенсирован гиповолемический синдром, критерии диагностики ИБС не отличаются от таковых в стандартной ситуации.

В Эндокринологическом научном центре в 2004 - 2012 г.г. наблюдались 106 пациентов с феохромоцитомой. Диагностика ИБС осуществлялась только после проведения адекватной предоперационной α -блокады (по показаниям – дополнительно β -блокады). Ограничение 2004 годом связано с тем, что только с этого времени оценивалась эффективность предоперационной подготовки (на основании отсутствия гипертензивных эпизодов и коррекции гиповолемического синдрома).

Таким образом, из 106 пациентов дифференциальная диагностика ИБС и катехоламин-индуцированной КМП проводилась у 19 больных феохромоцитомой. Основанием являлось:

I группа - 13 больных - данные эпикризов из различных лечебных учреждений о наличии в анамнезе острого инфаркта миокарда. У 4 из 13 больных отмечался болевой синдром, который мог быть ассоциирован с ИБС. Возраст больных колебался от 37 до 74 лет, средний 54 года; соотношение мужчины\женщины - 5\8;

II группа - 6 больных с повышением уровня биомаркеров некроза миокарда) и/или кардиографическими (ЭКГ-) изменениями «ишемического типа» в раннем послеоперационном периоде (возраст от 28 до 49 лет, средний 34 года, соотношение мужчины/женщины - 4/2). Интраоперационно у 6 больных (после «отключения» опухоли от системного кровотока) отмечен отек легких, который развился не на высоте повышения АД, а после удаления опухоли в промежутке от 10 до 70 минут.

У всех 19 пациентов на предоперационном этапе проводилось кардиологическое обследование, включавшее ЭКГ, ЭХО-КГ. Суточный ЭКГ-мониторинг проведен у 5 пациентов I группы и у 3 пациентов II группы. Показаниями являлись нарушения ритма в анамнезе или по данным стандартного ЭКГ.

У 8 из 13 пациентов I группы проведен нагрузочный тредмил-тест. У 5-ти тредмил-тест не проводился в связи с медикаментозной β -блокадой, этим больным сразу проводили коронарографию. Всего коронарография проведена у 7 из 13 пациентов I группы.

Результаты тредмил-теста в I группе: у 6 пациентов диагноз ИБС не подтвердился (толерантность к нагрузке высокая). У 1 пациента 62 лет – диагностирована ИБС (толерантность к нагрузке низкая). Еще у одного больного 72 лет тест прекращен в связи с индукцией экстрасистолии на фоне физической нагрузки.

Результаты коронарографии в I группе: только у 1 больного (пациент 62 лет с положительным нагрузочным тестом) диагностировано критическое сужение (более 80% просвета) коронарных артерий в 3 местах. Произведено коронарное стентирование в плановом порядке. У второго больного 72 лет (с индукцией экстрасистолии на фоне физической нагрузки) сужение коронарных артерий не более 50% (признано не требующим хирургической коррекции). Больной был оперирован по поводу феохромоцитомы без кардиальных осложнений.

Во второй группе 2 больным из 6, перенесших в раннем послеоперационном периоде отек легких и имевших комплекс «повышенный уровень тропонина + девиация сегмента ST» проведена коронарография; данных за изменения коронарных артерий не выявлено. У остальных 4 из 6 пациентов отмечены регрессия цитолитического синдрома и кардиографических изменений на 2-е сутки после операции и диагноз ИБС исключен на основании ЭХО-КГ (отсутствие зон гипокинеза) и отрицательного тредмил теста.

Таким образом, из 19 обследованных больных с феохромоцитомой с подозрением на ишемическое поражение коронарных артерий только у 1 больного с длительным анамнезом загрудинных болей доказана клинически значимая ишемия миокарда, требующая коррекции.

Мы провели анализ ряда факторов, которые могли привести к наиболее тяжелому кардиальному осложнению (отеку легких). В качестве группы сравнения взята группа из 13 больных с феохромоцитомой с подозрением на ИБС, у которых не было отмечено отека легких (таблица 1).

Статистически значимые отличия отмечены только по критерию преобладающего типа опухолевой секреции: у всех 6 пациентов по данным предоперационной лабораторной диагностики отмечен адреналиновый тип секреции. 2 из 6 пациентов имели синдром МЭН 2 типа, для которого характерен именно адреналиновый вариант опухолевой секреции. В группе сравнения у 10 больных отмечен норадреналиновый тип секреции, у 2 – смешанный, с преобладанием секреции норадреналина.

Так же отмечены различия по возрасту в группах: с отеком легких пациенты были значительно моложе, однако, с нашей точки зрения, этот факт является производным от более раннего времени манифестации опухоли при адреналиновом типе секреции.

Таким образом, можно сделать вывод о повышенном риске возникновения острой левожелудочковой недостаточности у пациентов с преимущественным адреналиновым типом опухолевой секреции.

Таблица 5. Влияние интраоперационных факторов на риск отека легких

| Фактор | I группа (без отека легких n=13) | II (с отеком легких n=6) |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Время выделения опухоли, мин. (m, min, max) | 47 [30; 75] | 44 [30, 70] |
| размер опухоли (m, min, max) | 4,7см [3,0; 9] | 4,5 см [3,0; 9,5] |
| Гипотензивная девиация АД после отключения опу- холи (m, min, max) | 5 [0; 90] | 0 [0; 0] |
| Тип преобладающей сек- реции | *10(76,9%) – норадреналино- вый 3(23,1%) – смешанный | *6 (100%) – адренали- новый |
| средний возраст (m, min, max) | *54[32; 72] | *34 [17; 39] |

* - различие показателей 1 и 2 групп статистически значимо (p<0,01)

На основании проведенного исследования мы считаем, что недостаточно данных (малое число больных, отсутствие интраоперационного эхокардиографического мониторинга) для определенного заключения о патогенетической взаимосвязи данного осложнения (острой левожелудочковой недостаточности) со стрессовой кардиомиопатией (такоцубо).

Локальное баллонообразное расширение верхушки сердца, характерное для стрессовой кардиопатии (такоцубо), выявленное интраоперационно при фео-

хромоцитоме по данным ЭХО-КГ на высоте острой сердечной недостаточности, может доказать связь между этими явлениями. Это, в свою очередь, позволит сформировать группу риска больных, требующих готовности анестезиологов и кардиологов для применения специальных средств. Нам кажется, для указанной группы больных в первую очередь должны рассматриваться следующие две позиции:

1. Применение α -метилпаратирозина в качестве основного средства предоперационной подготовки.

В качестве предоперационной подготовки у пациентов с феохромоцитомой в настоящее время применяются α - и β -адреноблокаторы, которые не препятствуют выбросу катехоламинов опухолью. С целью может быть использован альфа-метилпаратирозин, который блокирует синтез катехоламинов, применяемый, как средство для длительного контроля симптомов у пациентов со злокачественной, неоперабельной феохромоцитомой.

Применение α -метилпаратирозина совместно с α -адреноблокаторами, в сравнении с монотерапией α -адреноблокаторами, обеспечивает более адекватный интраоперационный контроль АД, меньшую потребность в интраоперационной гипотензивной терапии. Кроме того, включение α -метилпаратирозина в фармакологическую подготовку приводит к снижению частоты постоперационной гипотонии и уменьшает потребность в применении вазопрессоров и волюмической поддержки.

Потенциально α -метилпаратирозин может рассматриваться как препарат, который может снизить риск тяжелого периоперационного повреждения миокарда у пациентов высокого риска, однако для уточнения роли α -метилпаратирозина в предоперационной подготовке пациентов с феохромоцитомой требуется проведение рандомизированных клинических исследований.

2. Применение при отеке легких средств, улучшающих контрактильную способность миокарда (левосимендан).

В остро возникшей ситуации периоперационного отека легких при отсутствии симптомов кардиогенного шока и выраженной гипотензии могут применяться β -адреноблокаторы, ИАПФ и диуретики. При наличии кардиогенного шока применяются инотропные средства (аналоги катехоламинов), внутриаортальная баллонная контрапульсация [32]. В то же время применение β -адреномиметиков потенциально может усугубить повреждение миокарда и увеличить смертность.

В качестве оптимального препарата для лечения наиболее тяжелых вари-

антов катехоламин-индуцированного повреждения миокарда, сопровождающихся кардиогенным шоком, возможно применение левосимендана – являющегося сенситайзером кальциевых каналов кардиомиоцитов и обладающего инотропным эффектом без стимуляции β адреноблокаторами. В экспериментальных моделях Такоцубо-КМП левосимендан улучшал сократимость миокарда без негативного влияния на смертность и в сравнении с β -адреномиметиками, улучшал выживаемость у пациентов с тяжелой острой сердечной недостаточностью и у пациентов с критическими состояниями.

Случаи успешного применения левосимендана у пациентов с феохромоцитомой, осложненной катехоламининдуцированной КМП с развитием кардиогенного шока, носят единичный характер.

Левосимендан может рассматриваться как перспективный препарат для лечения наиболее тяжелых, осложненных кардиогенным шоком, случаев катехоламин-индуцированных КМП.

ВЫВОДЫ.

1. У пациентов наследственными формами феохромоцитомы высока вероятность двустороннего поражения надпочечников, мультицентрического характера опухоли, более ранней манифестации феохромоцитомы по сравнению со спорадическими наблюдениями. Для пациентов с синдромом МЭН 2 типа характерен преимущественный адреналиновый тип секреции, а для пациентов с синдромом VHL - норадреналиновый. При синдроме МЭН 2 типа вероятность злокачественного и вненадпочечникового поражения крайне низка.

2. Для феохромоцитомы характерна высокая нативная КТ-плотность (более 20 ед.Н), что позволяет дифференцировать ее от доброкачественных образований коры надпочечника, имеющих более низкую нативную КТ-плотность. При низкой нативной КТ-плотности диагноз феохромоцитомы маловероятен.

3. Наибольшую диагностическую ценность в лабораторной диагностике феохромоцитомы имеет метод определения фракционированных метанефринов суточной мочи. Чувствительность метода составила 98,9%, специфичность 87,5%. При использовании критерия «повышенный уровень метанефринов + высокая (>20 ед. Н) нативная КТ-плотность» его специфичность в отношении феохромоцитомы составила 97,1%, что значительно выше других методов, предложенных для повышения специфичности фракционированных метанефринов в «серой зоне».

4. Проведение предоперационной подготовки позволяет значительно нивелировать вероятность возникновения синдрома «неуправляемой гемодинамики» и значительно снизить смертность у больных феохромоцитомой. Стойкое исчезновение гипертензивных кризов и нормализация объема внутрисосудистой жидкости является критерием предоперационной компенсации гиперкатехоламинемии. Клиническим предиктором положительного уровня ЦВД является отрицательная ортостатическая проба.

5. Анализ интраоперационной гемодинамики продемонстрировал, что непрерывная предоперационная схема назначения доксазозина у больных с феохромоцитомой является эффективной и безопасной. Метод сопряжен с меньшими колебаниями АД как гипертензивного, так и гипотензивного характера по сравнению со схемой назначения доксазозина, предусматривающей отмену препарата за сутки до операции.

6. Основным фактором риска возникновения отека легких в раннем послеоперационном периоде при адекватно проведенной предоперационной подготовке является адреналиновый тип секреции; влияния факторов: размера опухоли, времени операции, объема кровопотери, выраженности и амплитуды интраоперационных колебаний АД - на риск развития отека легких не выявлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Генетическое исследование в отношении описанных для наследственных синдромов герминальных мутаций должно выполняться всем пациентам с феохромоцитомой.

2. Как при синдроме МЭН 2 типа, так и при адреналиновом типе опухолевой секреции поиск вненадпочечниковой и метастатической феохромоцитомы нецелесообразен.

3. У носителей *RET*-мутации ежегодный скрининг феохромоцитомы должен начинаться с 18-ти летнего возраста.

4. При преимущественном норадреналиновом типе опухолевой секреции исследование *RET*-онкогена, а так же диагностика медуллярного рака щитовидной железы нецелесообразны.

5. При сомнительных результатах фракционированных метанефринов, находящихся в «серой зоне». в качестве подтверждающего феохромоцитому теста необходимо использовать критерий высокой (более 20 ед. Н) нативной КТ-плотности.

6. Определение уровня фракционированных метанефринов у гипотензивных пациентов с низкой нативной КТ-плотностью тканевого компонента опухоли надпочечника нецелесообразно.

7. На современном уровне диагностики феохромоцитомы предоперационное цитологическое исследование не показано.

8. Всем пациентам с феохромоцитомой независимо от клинической картины и генетической природы опухоли в обязательном порядке необходимо проведение предоперационной адренергической блокады до достижения критериев компенсации.

9. Оценка компенсации гиповолемического синдрома должна проводиться методом измерения ЦВД. В качестве предварительного косвенного критерия компенсации гиповолемии предпочтительно проведение ортостатической пробы.

10. При достижении критериев предоперационной компенсации феохромоцитомы рекомендовано применение непрерывной предоперационной схемы назначения доксазозина.

Список работ по теме диссертации

1. Н.С.Кузнецов, Д.Г.Бельцевич, Л.В.Куратов, М.А.Лысенко. Рецидив феохромоцитомы у больной с синдромом множественной эндокринной неоплазии IIa типа. Клиническое наблюдение. «Проблемы эндокринологии» - 2002. - №6. – стр. 38-39.
2. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Лысенко М.А. Диагностическая значимость различных клинических симптомов при феохромоцитомах.// Российский медицинский журнал. - 2003 - №1. – стр. 14-17.
3. Н.С.Кузнецов, М.А.Лысенко, Д.Г.Бельцевич. Тактика предоперационной подготовки у больных с феохромоцитомой. // Российский медицинский журнал. – 2003. - № 5. Стр. 30-33.
4. Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Лысенко М.А. - Феохромоцитома. – Врач. - № 7. – 2002. – Стр. 23 - 26.
5. Д.Г.Бельцевич, Н.С.Кузнецов, М.А.Лысенко - Феохромоцитома у детей. - Проблемы эндокринологии – 2004 - № 5 – стр 34-38
6. Кузнецов А.Б., Бельцевич Д.Г., Лысенко М.А., Кац Л.Е., Гомжин И.С., Юкина М.Ю. «Риск развития периоперационного повреждения миокарда и острой левожелудочковой недостаточности у больных феохромоцитомой». «Проблемы эндокринологии» - 2013 - №3,стр. 45-50.
7. Бельцевич Д.Г., Лысенко М.А, Кузнецов Н.С.,Кац Л.Е., Ванушко В.Э., Солдатова Т.В., Юкина М.Ю., Газизова Д.О., Мельниченко Г.А. - Схема предоперационной подготовки больных феохромоцитомой. - «Проблемы эндокринологии» - 2013, №3, стр. 3-7.
8. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Тюльпаков А.Н., Лысенко М.А. - Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты. - «Проблемы эндокринологии» - 2013, №3, стр. 19-26.
9. Бельцевич Д.Г., Солдатова Т.В., Кузнецов Н.С., Ремизов О.В., Воронцов А.В., Рогаль Е.Ю., Ванушко В.Э., Кулезнева Ю.В., Кац Л.Е., Лысенко М.А., Мельниченко Г.А. – Дифференциальный диагноз инциденталом надпочечников. – Проблемы эндокринологии – 2011. - № 6. Стр. 3-8.

10. Бельцевич Д.Г., Кузнецов А.Б., Лысенко М.А., Кац Л.Е., Гомжин И.С., Юкина М.Ю. Кате-холамин-индуцированная кардиомиопатия у больных феохромоцитомой. – Эндокринная хирургия – 2013.- №1, стр. 16-22.
11. Диагностическая значимость симптомов при первичном выявлении хромаффинном. Д.Г.Бельцевич, Н.С.Кузнецов, Лысенко М.А., Т.С.Елисеева. Тезисы всероссийской научно-практической конференции «Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии».5-6 июня 2001 г. Москва.
12. Интраоперационная гемодинамика у больных с гормонально-неактивными хромаф-финномами. Н.С.Кузнецов, Л.В.Куратов, Д.Г.Бельцевич, М.А.Лысенко, Л.Е.Кац, Т.С.Елисеева. Тезисы всероссийской научно-практической конференции «Современные возможности эффективной профилактики, диагностики и лечения артериальной гиперто-нии».5-6 июня 2001 г. Москва.
13. Хирургическая стратегия при двусторонних феохромоцитомах. Н.С.Кузнецов, Д.Г.Бельцевич, Л.В.Куратов, М.А.Лысенко, Л.Е.Кац. Тезисы доклада IV всероссийского кон-гресса эндокринологов, Санкт-Петербург, 1-5 июня 2001 г., стр. 500.
14. Особенности анестезиологического пособия у больных с гормонально-неактивными опухолями хромаффинной ткани. Л.В.Куратов, М.А.Лысенко, Л.Е.Кац, Н.С.Кузнецов, Д.Г.Бельцевич, Т.С.Елисеева. Тезисы доклада IV всероссийского конгресса эндокринологов, Санкт-Петербург, 1-5 июня 2001 г. , стр. 502.
15. Диагностическая значимость симптомов при первичном выявлении хромаффинном. Д.Г.Бельцевич, Н.С.Кузнецов, Лысенко М.А., Т.С.Елисеева. Тезисы доклада IV всероссийско-го конгресса эндокринологов, Санкт-Петербург, 1-5 июня 2001 г., стр. 476.
16. Лысенко М.А., Бельцевич Д.Г. Роль блокаторов α -адренергических рецепторов в пре-доперационной подготовке больных с феохромоцитомой. – Актуальные вопросы эндокрино-логии. - Тезисы докладов 4-й всеросс. науч-практ. конференции. Пермь. – 2002 г. - Стр. 195.
17. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Лысенко М.А. Диагностическая значимость клиниче-ских симптомов феохромоцитом. Современные аспекты хирургической эндокринологии. - Смоленск. – 2002. – стр. 61 - 63.
18. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Лысенко М.А. Предоперационная подготовка больных с феохромоцитомой. – Современные аспекты хирургической эндокринологии. - Смоленск. – 2002. – стр. 58-60.
19. Бельцевич Д.Г. Кузнецов Н.С. Лысенко М.А. Новые аспекты в диагностике и хирурги-ческом лечении хромаффинных опухолей. Лекция. Конференция «Достижения науки – практическому здравоохранению». Москва, 2-6 декабря 2002 г.
20. A.M.Kazaryan, N.S.Kuznetsov, A.M.Shulutko, D.G.Beltsevich, M.A. Lysenko, B.Edwin, . Evaluation of endoscopic and traditional open approaches to pheochromocytoma. 1-st European endoscopic surgery week. – Glasgow, UK/ - 2003. - P. 30.
21. D.G. Beltsevich, N.S. Kuznetsov, A.M. Kazaryan, M.A. Lysenko. Pheochromocytoma sur- gery: epidemiological peculiarities in children. - World J Surg. – 2004. – Vol. 28, № 5. – P. 592-596.
22. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Лысенко М.А. Феохромоцитома у детей. – Совр. аспек-ты хирургической эндокринологии. Материалы Российского симп. с международным участи-ем. С-Пб., 2003. Том 2. Стр. 21-23.
23. A.M. Kazaryan, N.S. Kuznetsov, D.G. Beltsevich, M.A. Lysenko, A.M. Shulutko, B. Edwin. Evaluation of endoscopic and traditional open approaches to pheochromocytoma. – Surg. Endos- cop. – 2004. – Vol 18. – P. 937- 941.
24. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Лысенко М.А. – Феохромоцитома. – Consilium medicum – 2007 - № 9. Стр. 88-94.
25. Солдатова Т.В., Лысенко М.А., Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г. - Современные подходы к дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. – Доктор.ру, 2010 - №7 (58). – Стр. 5-12.

Получен и поддерживается патент на изобретение № 2371178 «Способ предопера-ционной подготовки больного с феохромоцитомой» Патентообладатель ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ. Авторы: Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Лысенко М.А., Кац Л.Е., Калмыков А.В., Ванушко В.Э. Срок действия до 2028 г.

Получен патент на изобретение № 2011101229\15 (001532) авторов И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко, Е.А.Трошиной, Д.Г.Бельцевича, М.Ю.Юкиной, Н.С.Кузнецова, В.Э. Ванушко, М.А.Лысенко, А.В. Ильина - «Способ верификации диагноза феохромоцитомы и/или параганглиомы у пациентов с ранее выявленным уровнем суточной экскреции конъюгированного метанефрина и/или конъюгированного норметанефрина, превышающего верхнюю границу нормы»

Выигран конкурс на заключение государственного контракта на выполнение поисковых научно-исследовательских работ для государственных нужд по Федеральной целевой программе «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг., в рамках реализации мероприятия № 1.2.1 Проведение научных исследований научными группами под руководством докторов наук. Проект: Оптимизация методов диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей. Номер контракта 16.740.11.0486 от 13 мая 2011 года.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

КТ – компьютерная томография

КМП - кардиомиопатия

МЙБГ- метайодбензилгуанидин

МПК - метилированные производные катехоламинов.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

МЭН 2а - синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа.

МЭН 2б - синдром множественной эндокринной неоплазии 2б типа.

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

УЗИ- ультразвуковое исследование

ЦВД – центральное венозное давление

RET - Rearranged during transfection.

SDH – сукцинат-дегидрогеназа

VHL – фон Хиппель-Линдау