

**С. Й. Рибаків, В. О. Шідловський**

# **ФЕОХРОМОЦИТОМА**

Тернопіль  
ТНМУ  
“Укрмедкнига”  
2022

УДК 616-006.488

P49

**Автори:**

лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, доктор медичних наук, професор, хірург вищої категорії *С. Й. Рибаків*;

професор кафедри хірургії № 1 з урологією, малоінвазивною хірургією та нейрохірургією імені Л. Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України заслужений лікар України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, доктор медичних наук, професор, хірург вищої категорії *В. О. Шідловський*.

**Рецензенти:**

завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України доктор медичних наук, професор *М. І. Швед*;

доцент кафедри хірургії № 1 Буковинського державного медичного університету доктор медичних наук, доцент *М. І. Шеремет*.

*Рибаків С. Й.*

P49 **Феохромоцитома** : монографія / С. Й. Рибаків, В. О. Шідловський. – Тернопіль : ТНМУ, 2022. – 296 с.

ISBN 978-966-673-455-9

Монографію присвячено рідкісному і надзвичайно багатогранному в клінічному перебізі захворюванню хромафінної тканини – феохромоцитомі/парагангліомі. Із сучасних позицій наведено дані літератури і власний досвід стосовно класифікації, патогенезу розвитку, клінічної, лабораторної і топічної діагностики захворювання, методів лікування.

Викладені матеріали розраховані на лікарів загальної практики, ендокринологів, педіатрів, кардіологів, онкологів, анестезіологів-реаніматологів, хірургів, лікарів функціональної і топічної діагностики.

УДК 616-006.488

*Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 10 від 30 серпня 2022 р.).*

ISBN 978-966-673-455-9

© С. Й. Рибаків, В. О. Шідловський, 2022  
© ТНМУ, "Укрмедкнига", 2022

## Зміст

Передмова .....	5
Розділ 1. ДО ІСТОРІЇ ФЕОХРОМОЦИТОМИ .....	7
Розділ 2. ЕМБРІОЛОГІЯ, АНАТОМІЯ, ФІЗІОЛОГІЯ І ПАТОЛОГІЯ ХРОМАФІННОЇ ТКАНИНИ .....	24
2.1. Ембріологія та анатомо-топографічні характеристики хромафінної тканини .....	24
2.2. Катехоламіни: синтез, метаболізм, екскреція, ефекти дії .....	35
Розділ 3. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ПУХЛИН ХРОМАФІННОЇ ТКАНИНИ .....	45
3.1. Класифікація феохромоцитоми/парагангліоми .....	45
3.2. Епідеміологія пухлин хромафінної тканини .....	53
Розділ 4. КЛІНІКА І ПЕРЕБІГ ФЕОХРОМОЦИТОМИ/ПАРАГАНГЛІОМИ.....	64
4.1. Клінічні форми. Кризи артеріальної гіпертензії.....	64
4.2. Синдромна характеристика феохромоцитоми.....	76
4.2.1. Синдроми кардіоваскулярних порушень.....	76
4.2.2. Синдроми вісцеральних порушень.....	81
4.3. Рідкісні та незвичайні варіанти перебігу феохромоцитоми .....	83
4.3.1. Феохромоцитома в дітей та осіб похилого віку .....	83
4.3.2. Феохромоцитома у вагітних жінок.....	88
4.3.3. Феохромоцитома сечового міхура .....	90
4.3.4. Синдром псевдофеохромоцитоми .....	93
Розділ 5. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ФЕОХРОМОЦИТОМИ/ ПАРАГАНГЛІОМИ.....	104
5.1. Клінічні підходи до діагностики. Групи ризику .....	104
5.2. Дослідження катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі .....	108
5.3. Функціональні проби.....	118
Розділ 6. МЕТОДИ ТОПІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ФЕОХРОМОЦИТОМИ/ ПАРАГАНГЛІОМИ.....	128
6.1. Сучасні методи візуалізації пухлин надниркових залоз .....	128
6.2. Ультразвукове дослідження .....	131

6.3. Комп'ютерна томографія .....	134
6.4. Магнітно-резонансна томографія .....	139
6.5. Функціональні методи діагностики.....	142
6.5.1. Сканування з міченим метайодбензилгуанідіном .....	142
6.5.2. Позитронно-емісійна томографія.....	144
6.5.3. Сканування рецепторів соматостатину .....	146
6.6. Ангіографія і тонкоголкова пункційна біопсія.....	147
6.6.1. Ангіографія .....	147
6.6.2. Тонкоголкова пункційна біопсія.....	149
Розділ 7. ЗЛОЯКІСНА ФЕОХРОМОЦИТОМА/ПАРАГАНГЛІОМА .....	157
7.1. Клінічна характеристика злоякісної феохромоцитоми/ парагангліоми .....	157
7.2. Лікування злоякісної феохромоцитоми/парагангліоми .....	175
7.2.1. Хірургічне лікування.....	175
7.2.2. Радіоізотопна терапія .....	178
7.2.3. Дистанційна променева терапія .....	184
7.2.4. Таргетна терапія .....	187
7.2.5. Імунотерапія.....	189
Розділ 8. СПАДКОВІ ПУХЛИНИ ХРОМАФІННОЇ ТКАНИНИ .....	200
Розділ 9. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ФЕОХРОМОЦИТОМИ/ ПАРАГАНГЛІОМИ .....	222
9.1. Основні види операцій. Показання та протипоказання.....	222
9.2. Передопераційна підготовка, знеболювання, інтраопераційний період.....	229
9.3. Класичні відкриті операції при феохромоцитомі.....	234
9.4. Ендоскопічні операції при феохромоцитомі .....	251
9.4.1. Роль ендоскопічних операцій у хірургії феохромоцитоми .....	251
9.4.2. Види ендоскопічних операцій при феохромоцитомі .....	255
9.4.3. Міні-інвазивні інтервенційні методи лікування пухлин надниркових залоз.....	270
9.5. Післяопераційний період. Ускладнення.....	274
9.5.1. Ведення післяопераційного періоду .....	274
9.5.2. Передумови розвитку та основні типи післяопераційних ускладнень.....	277
9.5.3. Специфічні післяопераційні ускладнення.....	279



## Передмова

Хромафінні пухлини – феохромоцитома/парагангліома є об'єктами вивчення одночасно кількома клінічними розділами медицини. У терапії їх розглядають як одну з причин розвитку симптоматичної артеріальної гіпертензії. В онкології це один із видів пухлин, що виникають та розвиваються за певними закономірностями, які в основному залишаються ще не цілком з'ясованими. В ендокринології це природна патофізіологічна модель патологічного впливу катехоламінів на людський організм та одне з найскладніших для діагностики і лікування захворювань. У клінічній хірургії дана патологія є плацдармом для розробки методів радикального та безпечного хірургічного лікування. Ці пухлини становлять безперечний інтерес ще і для медиків інших спеціальностей: терапевтів, педіатрів, генетиків, реаніматологів, а також біохіміків, морфологів, спеціалістів інструментальної діагностики.

Феохромоцитома – порівняно рідкісна пухлина. Вона характеризується вкрай варіабельною клінічною картиною, непередбачуваним перебігом, є складною для діагностики та вимагає високої майстерності для проведення хірургічного лікування. Перша умова успішної діагностики феохромоцитому – знання клініцистом про існування декількох варіантів артеріальної гіпертензії. До 85 % випадків цього патологічного стану належать до есенціальної гіпертонічної хвороби, 15 % – до варіантів симптоматичних гіпертензій, серед яких ендокринні гіпертензії, частина яких зумовлена феохромоцитомою. Правильно та ретельно зібраний анамнез уже може наштовхнути лікаря на думку про феохромоцитому. Обов'язковою умовою діагностики є повторне дослідження катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі, особливо при пароксизмальній формі артеріальної гіпертензії.

При позитивних результатах гормональних досліджень настає черга використання візуалізуючих методик пошуку пухлини. Найбільш ефективними на сьогодні є комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія. Їх, за необхідності, доповнюють методами функціональної діагностики. Діагноз феохромоцитому, за рідкісними винятками, є абсолютним показанням до проведення хірургічного лікування. Радикальне видалення пухлини приводить до одужання.

В останні роки знання про феохромоцитому збагатилися даними про спадковий характер частини цих пухлин. У клінічній практиці набули поширення нові методики діагностики та лікування, зокрема, дослідження метаболітів катехоламінів, генетичні дослідження, ендоскопічні операції.

Питанням патофізіології, клініки, діагностики та лікування феохромоцитому присвячено багато сотень робіт, переважно у вигляді журнальних статей, що висвітлюють ті чи інші характеристики даної патології. Узгальнюючих, монографічних робіт із цієї проблеми дуже мало, а в Україні вони взагалі відсутні. У колишньому СРСР першу монографію “Феохромоцитома” опублікував у 1965 р. колектив авторів під керівництвом професора О. В. Ніколаєва. Окремі розділи та глави з'являлися в ряді монографій, посібників та підручників, але вони не охоплювали проблеми загалом.

Завдяки накопиченню нових відомостей про хромафінні пухлини, розробці досконалих методів діагностики, створенню тактико-технічної стратегії хірур-

гічного лікування з'явилась необхідність підготувати комплексну роботу, в якій можна було б описати нові сучасні уявлення про цю патологію. Таке завдання поставили перед собою ми – Автори запропонованої монографії.

У цій монографії зроблено спробу узагальнити сучасні уявлення про пухлини хромафінної тканини. У ній, поряд з історією уявлень про феохромоцитому, наведено анатомічні та функціональні характеристики хромафінної тканини, описано механізми дії на людський організм катехоламінів, надлишок яких, секретованих пухлиною, призводить до розвитку клінічної картини і зумовлює перебіг захворювання. У всьому різноманітті описано клінічну картину з використанням великої кількості джерел літератури. Детально представлено весь арсенал методик топічної діагностики феохромоцитомі з аналізом їх ефективності та можливостей.

Значну увагу приділено злоякісній феохромоцитомі/парагангліомі з урахуванням невизначеності критеріїв діагностики цих пухлин, труднощів діагностики; запропоновано їх класифікацію. Відзначено, що до третини феохромоцитом, які діагностують, мають спадковий характер. Нерідко вони є у складі комплексних, генетично зумовлених синдромів. У зв'язку з цим, актуальними є розробка та впровадження методик генетичного тестування, організація довгострокового спостереження за хворими та членами їх родин, пошук елементів спадкових синдромів у носіїв даних пухлин.

І нарешті, лікування хромафінних пухлин є надзвичайно складним завданням. Високий ризик патологічного впливу надлишку катехоламінів на організм хворих багаторазово посилюється за умов стресу, зокрема, при підготовці до операції, використанні наркозу, проведенні хірургічного втручання. Лікувати таких хворих повинна висококваліфікована злагоджена діюча команда фахівців – хірургів, анестезіологів, реаніматологів, терапевтів загального профілю та ендокринологів, спеціалістів функціональної діагностики. У монографії висвітлено сучасні методи передопераційної підготовки, принципи знеболювання, техніку різних варіантів хірургічних втручань, правила ведення післяопераційного періоду, можливі ускладнення та їх профілактику. Особливо цінними є описи методик різних видів операцій, включаючи ендоскопічні. На даний час правильно і своєчасно діагностовану феохромоцитому можна видалити з мінімальними ризиками та сприятливими наслідками в більшості випадків.

Усі ці питання ми намагалися висвітлити на сторінках першої в Україні монографії, створеної на основі сучасних уявлень і власного досвіду діагностики та лікування пухлин хромафінної тканини. Усвідомлюємо, що запропоноване видання не позбавлене деяких недоліків. Перш за все в будь-яку подібну монографію неможливо включити всю інформацію про проблему, оскільки існуючі уявлення про феохромоцитому постійно поновлюються і щось випадає з поля зору. Можливо, у монографії є деякі суб'єктивні міркування, з якими Читач має право не погодитися, а також деяка розтягнутість при викладі тих чи інших положень, невдалі стилістичні звороти, повтори. До останніх іноді вдавалися свідомо, щоб пов'язати матеріал, який викладаємо, з даними, наведеними в попередніх розділах. Усі зауваження та можливу критику сприймемо з вдячністю.

**Автори**

## До історії феохромоцитом

**Феохромоцитома** – це катехоламінопродукувальна пухлина хроматинної тканини. Вона є однією з найбільш драматичних та загадкових форм ендокринної патології. Незважаючи на великі успіхи у вивченні цих пухлин, відомості про їх молекулярно-генетичні особливості та вражаючі можливості виявлення мінімальних за розмірами новоутворень, феохромоцитома дуже часто залишається діагностичною загадкою. Вона майже завжди дебютує гострою тяжкою клінічною картиною, що вимагає великих зусиль для порятунку життя хворого, а іноді є трагічною знахідкою при аутопсії. З властивою французам дотепністю J. deCoursey в 1952 р. назвав феохромоцитому “великим імітатором” через наявність численних клінічних “масок” захворювання, безліч синдромів і симптомів (понад 80) та не меншу кількість взагалі безсимптомних випадків [1]. Її ще називали “фармакологічною бомбою”, “імпресіоністською пухлиною” через вкрай мінливий, а іноді бурхливий перебіг, зумовлений надмірною секрецією катехоламінів [2]. “Метаболічним вулканом” охрестив феохромоцитому R. Robinson за її здатність до безсимптомного перебігу і “вибухів” клінічних проявів, що раптово розвивалися та нерідко закінчувалися смертю хворих [3].

Документована історія феохромоцитом починається з 1886 р., коли німецький патолог F. Frankel з Медичної школи університету у Фрейбурзі повідомив у своїй докторській дисертації про хвору віком 18 років на ім'я Minna Roll, яка була носієм цієї пухлини [4]. Її історія виявилася короткою і трагічною. Узимку 1883 р. хвору госпіталізували в університетську клініку в тяжкому стані з типовим феохромоцитомним кризом, що рапто-

во розвинувся. Як з'ясувалося, протягом року вона страждала від нападів, які супроводжувалися відчуттям страху, головним болем, тремором, нудотою, блюванням, закрепамми. При прийнятті у клініку стан хворої був тяжким (пульс частий, напружений, шкіра бліда, волога, блювання). З невідомої причини артеріального тиску не виміряли. Додатково в пацієнтки виявили зуб, ретинопатію, альбумінурію. У наступні дні спостерігали погіршення стану (підвищення температури тіла, задишка, біль у грудній клітці, пітливість). На 9-ту добу хвора померла від судинної недостатності. При розтині виявили пухлини обох надниркових залоз: “у лівій – розміром з кулак, у правій – з волоський горіх”. При мікроскопічному дослідженні встановили, що вони виходили з мозкової речовини надниркових залоз, були рясно васкуляризованими, склалися з великих веретеноподібних клітин. Пухлини розцінили як медулярну ангіосаркому. В нирках мали місце ознаки паренхіматозного нефриту, потовщення судин. Серце було гіпертрофованим. Виявлено крововилив у внутрішніх органах. Зоба не описували. На думку F. Frankel, патологію спричинив нефрит.

Пухлини надниркових залоз вважали безсимптомними (латентними) через відсутність ознак хвороби Аддісона. Декілька таких пухлин було описано в наступні роки [5, 6]. У 1896 р. P. Manasse продемонстрував здатність цих пухлин забарвлюватись у коричневий колір під впливом солей хрому, звідки і походить термін “хромафінна тканина” [7]. Паралельно з'явилися повідомлення про пухлини з аналогічними властивостями, які розташовувалися у заочеревинному просторі за межами надниркових залоз. Вони отримали назву “параангліоми” [8]. Тільки в 1912 р. L. Pick запропонував називати ці пухлини феохромоцитомою [9].

Слід зазначити, що здатність феохромоцитом до гормональної секреції та її роль у розвитку клінічної картини захворювання було з'ясовано значно пізніше. Гіпотетично цю думку висловили в 1922 р. M. L'Abbè та ін. [10, 11]. Вони пов'язували синдром пароксизмальної гіпертензії у жінки віком 28 років з феохромоцитомою, виявленою при аутопсії. Перші кілька операцій із приводу феохромоцитом було виконано без попередньо встановленого діагнозу. В 1923 р. E. Villard видалив “злаякісну наднирковозалозну параангліому”, але хворий помер від шоку. Тільки через 3 роки, в 1926 р., з невеликим інтервалом було проведено перші успішні операції. Найпершу виконав видатний швейцарський хірург, учень Т. Kocher – С. Roux. Її описано в дисертації R. Müchl, присвяченій “наднирковозалозним параангліомам” [12]. С. Roux спостерігав хвору С. віком 33 роки, яка протягом 2 років страждала від нападів, що супроводжувалися нудотою і запамороченнями. Можливо, це були гіпертензивні кризи, але в дисертації про них не згадується і величин артеріального тиску не наведено. Пальпаторно у правому підребер'ї хворої визначалася “пухлина завбільшки з апельсин”. При рентгенологічному дослідженні передбачили наявність пухлин печінки. С. Roux 25 лютого 1926 р. з лапаротомного доступу видалив пухлину розміром 13,0 см, яка виходила з правої надниркової залози. При гістологічному дослідженні вона виявилася доброякісною феохромоцитомою. Хвора одужала. Іншу жінку госпіталізували в клініку

Мейо 3 червня 1926 р. з приводу нападів артеріальної гіпертензії, які турбували її протягом 18 місяців. Вони розвивалися раптово, супроводжувалися головним болем, болем у попереку, нудотою, блюванням, задишкою, тахікардією, підвищенням артеріального тиску до 260–300/160–190 мм рт. ст. Причиною нападів вважали подразнення шийного симпатичного сплетення і планували виконати шийну симпатектомію. Керівник клініки Ch. Mayo, який консультував хвору, припускав, що кризи провокувалися “токсинами”, які періодично виділялися внаслідок подразнення симпатичних нервів. Але, оскільки біль переважно локалізувався в попереку, він вважав доцільним втручання на поперековому відділі симпатичного стовбура [13]. Ch. Mayo 9 жовтня 1926 р. провів лапаротомію і позаду хвоста підшлункової залози виявив та видалив пухлину розміром 6×4 см, яка виходила з лівої надниркової залози. Професор W. MacCarty патогістологічно описав її як “черевну інкапсульовану фіброзну пухлину комірчастої будови, злаякісну”. Хвора одужала, напади припинилися. Вона перебувала під спостереженням протягом 18 років та померла від коронарного тромбозу. В тому ж 1926 р. H. Vaquez та E. Donzelot за життя діагностували феохромоцитому, але не змогли локалізувати пухлину [14]. Хворому було призначено рентгенівське опромінення ділянки можливого розташування пухлини, після чого спостерігали ремісію протягом 6 місяців. Далі настав рецидив. Під час одного із кризів хворий помер. Наявність феохромоцитоми підтверджено при аутопсії. Незабаром M. Pincoff також за життя діагностував феохромоцитому, але не зміг її локалізувати [15]. Більш успішним виявився A. Shipley, який, встановивши правильний діагноз, провів експлорацію лівої половини заочеревинного простору, не знайшов пухлини, а через 2 тижні під час другої операції видалив пухлину справа [16]. Проте це були поодинокі казуїстичні випадки, які не давали уявлень про сутність патології.

До середини 30-х років XX ст. у літературі було описано близько 60 випадків феохромоцитом, більшість з яких виявляли при аутопсії [17]. Пухлини мали місце однаково часто у жінок та чоловіків, рідко – в дітей. Більш ніж у 80 % хворих діагностували артеріальну гіпертензію, яка не завжди була пароксизмальною. Маса пухлини сягала від кількох грамів до 1,0 кг. Траплялися новоутворення з ознаками злаякісності, але метастази фіксували дуже рідко. Відомі поєднання феохромоцитом з нейрофіброматозом (хвороба Реклінггаузена). Небагато патологів мали достатній досвід спостереження цих пухлин, тому часто їх ідентифікували помилково.

Протягом першої половини минулого століття історію відкриття і вивчення основних гормонів, які продукує хромафінна тканина, – адреналіну та норадреналіну прикрашають імена багатьох відомих дослідників. Серед них слід назвати G. Oliver, E. Shaefer, D. Abel, T. Oldrich, O. Fuert, L. Szymanowicz, N. Cybulski, U. vonEuler. У зв'язку з тим, що окремі вчені та групи вчених працювали окремо одночасно або з деяким тимчасовим інтервалом, траплялося, що одні й ті ж відкриття робили декілька дослідників. Часто це ставало підставою для непорозумінь, взаємних образ та інтриг [18]. Щодо феохромоцитом окремі дослідники припускали, що вона продукує якусь пресорну субстанцію, можливо, адрена-

лін, який уже був відомий і зумовлював розвиток клінічних ознак захворювання. У 1929 р. С. Rabin підтвердив наявність у феохромоцитомі в надмірній кількості речовини, яка визначалася і в нормальній хромафінній тканині [19]. До речі, адреналін знаходили раніше в екстрактах пухлини, але не давали чітких пояснень [17]. У цьому ж році з пухлини було отримано 60,0 мг адреналіну [19], а в 1935 р. Н. Kelly одержав 120,0 мг кристалічного адреналіну [20]. Адреналін у великій кількості виявили у крові хворого з феохромоцитомою під час гіпертензивного кризи, і він зник після видалення пухлини та припинення кризів [21]. Слід зазначити, що адреналін визначали біологічним методом, і лише через 2 роки розробили кількісний. Роль адреналіну в розвитку клініки феохромоцитомою було остаточно підтверджено [22]. Несподівану смерть хворих з феохромоцитомою пов'язували з раптовим викидом надлишкової кількості адреналіну з пухлини [23], а післяопераційний шок – з наднирковозалозною недостатністю [24].

Норадреналін, хоча його було синтезовано ще на початку ХХ ст., довго не привертало до себе уваги в аспекті зв'язку з феохромоцитомою. У 1949 р. Р. Holton уперше продемонстрував наявність норадреналіну у феохромоцитомі [25]. Особливо цінними були дослідження секреції, метаболізму, методів визначення катехоламінів та їх діагностичного значення, які U. von Euler та ін. виконали в 50-х роках минулого століття та описали більш ніж у 20 роботах [26, 27]. Зокрема, вони показали наявність великої кількості адреналіну, норадреналіну, попередника норадреналіну – допаміну в організмі хворих як під час кризів артеріальної гіпертензії, так і в період між нападами. Значний інтерес у діагностичному відношенні становило виявлення високих рівнів екскреції гормонів із сечею. Не менше значення мала серія з 10 робіт А. Lund, присвячених дослідженням вмісту катехоламінів у крові [28]. Ці роботи відіграли велику роль у створенні методів діагностики феохромоцитомою. Визначення вмісту катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі дотепер залишається основним діагностичним тестом при феохромоцитомі [29–31].

Діагноз феохромоцитомою, незважаючи на можливості клінічних та біохімічних досліджень, залишався складним і тяжким через відсутність ефективних методів візуалізації надниркових залоз. Малу допомогу надавали рентгенологічні методи, зокрема, оглядова рентгенографія заочеревинного простору, томографія, екскреторна пієлографія. Газоконтрастні методики (пневморетроперитонеографія, пневмоперинефрос), хоча й були дещо ефективнішими, за інвазивним характером виявились небезпечними і нерідко провокували розвиток тяжких гіпертензивних кризів та інших ускладнень [21]. Проте до кінця 30-х років виконали додатково ще близько 20 документованих операцій із приводу феохромоцитомою [21, 32], з них 3 – у клініці Мейо та 2 – в Чикаго [33]. Хірурги звернули увагу на характерні ознаки “інтраопераційної поведінки” феохромоцитомою: різке підвищення артеріального тиску при пальпації пухлини та різке зниження після її видалення [33]. Уперше було описано випадки феохромоцитомою із синдромом постійної артеріальної гіпертензії [34]. У наступні роки опублікували кілька збірних статистик із



характеристиками пухлин хромафінної тканини. Зокрема, R. MacKeith повідомив про 165 випадків феохромоцитом, серед яких було 16 двосторонніх пухлин, 15 – злоякісних та 13 – екстраадреналових парагангліом [35]. E. Calkins та J. Howard зібрали відомості про 176 хворих, у 47 з яких виявили гормоносекретувальні пухлини, в 16 – двосторонні [36].

Протягом 40-х років було запропоновано кілька функціональних тестів, які дозволили покращити діагностику феохромоцитом. Це так звані провокаційні та адренолітичні проби. Проведення провокаційних проб за наявності феохромоцитом супроводжувалося підвищенням артеріального тиску, до розвитку кризи. До них належали пальпаторна проба, яку виконували шляхом інтенсивної пальпації (масажу) зон можливої локалізації пухлини, й ортостатична проба у вигляді різких нахилів тіла в один та інший боки. Проводили холодову пробу, пробу із застосуванням деяких хімічних речовин (мехоліл, тетраетил амоній хлорид, адреналін). У 1945 р. G. Roth та W. Kvale розробили провокаційний тест гістаміну [37]. Сталося це за досить курйозних обставин. Досліджуючи можливість використання гістаміну для запобігання кризам під час операцій із приводу феохромоцитом, вони виявили, що препарат, навпаки, викликав підвищення артеріального тиску. На цій підставі було запропоновано пробу для діагностики феохромоцитом, але вона знайшла застосування лише при пухлинах з пароксизмальною гіпертензією та нормальним тиском без кризів. Проба виявилася небезпечною при постійно підвищеному тиску. Інша група тестів базувалася на здатності деяких хімічних сполук вибірково нормалізувати артеріальний тиск у хворих з феохромоцитомою за рахунок зниження рівня або нейтралізації дії надлишку катехоламінів, що циркулюють у крові. Цього не відбувалося за інших видів гіпертензії. Аналогічно в 1947 р. M. Goldenberg та ін. показали, що введення бензодіоксану супроводжувалося різким зниженням тиску у хворих з феохромоцитомою, який залишався підвищеним при есенціальній гіпертонічній хворобі, або в осіб з нормальним тиском [38]. За допомогою даного тесту і рентгенографії E. Ganem та G. Cahill наступного року діагностували й успішно видалили дві феохромоцитоми у дванадцятирічній дівчинки [39]. Це був перший випадок операції з приводу множинної феохромоцитоми. Більшого поширення набула адренолітична проба з фентоламіном (реджитином), яку вперше використали в 1951 р. L. Iseri та ін. [40]. Вона виявилася ефективним діагностичним тестом, а фентоламін почали успішно застосовувати з лікувальною метою при гіпертензивних кризах у хворих з феохромоцитомою. У СРСР користувалися вітчизняним препаратом “Тропафен”, який також добре зарекомендував себе під час діагностики та лікування феохромоцитом.

Розвиток методів діагностики, повідомлення про успішні випадки оперативних втручань, зростання кількості публікацій, присвячених феохромоцитомі, сприяли появі серії оглядових робіт, які мали велике значення для формування сучасних уявлень про дану патологію, особливості її клінічних проявів, розробці тактико-технічних підходів до діагностики та лікування. При цьому слід зазначити етапну роботу J. Graham “Pheochromocytoma and hypertension. An analysis of

207 cases” (1951) [41]. Автор провів поглиблений аналіз великого обсягу клінічного матеріалу та зробив ряд суттєвих узагальнювальних висновків. Відповідно до представленої збірної статистики, 90 % пухлин локалізувалися у надниркових залозах з невеликою перевагою у правій. Інші 10 % виявили у заочеревинному просторі попереду хребта, по ходу магістральних судин, у тільцях Цукеркандля. Дві пухлини (0,96 %) перебували у грудній порожнині. Двосторонні новоутворення спостерігали в 10 % хворих, зляжкісні – в 11 %. У 13 % випадків пухлини були доступні пальпації. Клінічна картина характеризувалася крайньою варіабельністю, найчастіше основними трьома типовими варіантами пароксизмальної, змішаної та постійної гіпертензії. Було прооперовано 125 хворих, з яких 33 (26 %) померли. У 2/3 хворих використовували поперековий доступ, в 1/3 – абдомінальний, у поодиноких випадках – трансторакальний, комбінований. Оптимальним обсягом операції вважали тотальну адреналектомію з пухлиною. Для знеболювання застосовували газовий ефірно-кисневий наркоз. Під час операції насамперед, за можливості, намагалися здійснити “блокаду” відтоку крові від пухлини шляхом перетискання центральної вени надниркової залози, що забезпечувало профілактику підвищення артеріального тиску та розвитку кризи. Підвищенню артеріального тиску запобігали за рахунок блокади черевного нерва, введення амлінітриу, пізніше – адреноблокаторів (реджитин, тропafen). При гіпотензії після вилучення пухлини переливали значний об’єм крові, вводили адреналін. Було 4 (3,2 %) рецидиви.

Розширенню уявлень про феохромоцитому сприяли деякі додаткові епідеміологічні дослідження, проведені в клініці. Колега J. Graham R. Smithwick у рамках попереднього дослідження повідомив про випадкове виявлення 8 (0,47 %) випадків феохромоцитом під час операцій поперекової симпатектомії, які виконували з приводу артеріальної гіпертензії [41]. Було встановлено, що в США від цієї хвороби щорічно помирають понад 800 людей. Автори, крім статистичного матеріалу, використовували дані власного досвіду, який включав 11 спостережень феохромоцитом та був представлений у ряді публікацій. Значна частина цих узагальнювальних матеріалів у наступні десятиліття стала базовою у створенні лікувальних-діагностичних підходів до пухлин хромафінної тканини.

Не менш важливими були дослідження феохромоцитом, які виконували в клініці Мейо (Рочестер, США). При скринінгу 7993 хворих на артеріальну гіпертензію було виявлено 51 (0,63 %) випадок феохромоцитом [42]. При проведенні 15 984 аутопсій виявлено 15 (0,09 %) пухлин, тобто в 7 разів менше [43]. Було представлено результати діагностики і лікування вищевказаної групи з 51 пацієнта [42]. Усім встановили правильний передопераційний діагноз за допомогою визначення вмісту катехоламінів у крові, тестів з гістаміном або фентоламіном, оглядової рентгенографії з внутрішньовенною пієлографією. Для доступу використали верхню поперечну лапаротомію. Оптимальним обсягом операції при односторонніх пухлинах вважали адреналектомію, при двосторонніх рекомендували, за можливості, зберігати частину кіркової речовини надниркових залоз.



До кінця 50-х років феохромоцитомата стала ширше відомою патологією. Було описано 626 випадків; багатьох успішно прооперували [44]. Проте операції з приводу цих пухлин залишалися складними та небезпечними через негативну дію катехоламінів на серцево-судинну систему, особливо на циркуляцію під час оперативних втручань, пологів, інвазивних процедур. Було встановлено, що норадреналін виробляли майже всі пухлини, адреналін – частково, допамін – нечисленні, найчастіше злоякісні [27, 45]. У 1960 р. S. Brunjes та ін. висловили припущення, що вазоконстрикція, зумовлена дією катехоламінів на  $\alpha$ -рецептори, є причиною гіповолемії [46]. Видалення пухлини – джерела катехоламінів викликало гостре розширення судинного русла з подальшою гіпотензією та післяопераційним шоком. Іншими небезпечними факторами були тахікардія та серцева аритмія, які спричинили катехоламіни шляхом гіперстимуляції  $\beta$ -рецепторів. Розробка і впровадження протягом 60-х років низки препаратів – блокаторів  $\alpha$ - та  $\beta$ -рецепторів дозволили забезпечити контроль негативних ефектів надмірної кількості катехоламінів у хворих з феохромоцитомою. У результаті операції стали безпечнішими, з меншою кількістю ускладнень та гарними кінцевими результатами.

Цікавою знахідкою стало відкриття сімейних, спадкових форм феохромоцитоми. Перші повідомлення про пухлини хромафінної тканини у членів однієї сім'ї з'явилися в середині 40-х років [36, 47]. Надалі кількість таких спостережень зростала. Пухлини, які нерідко виявляли, були двосторонніми, екстраадреналовими, злоякісними. Так, в опублікованій P. Cushman статистиці наведено відомості про 33 випадки сімейних пухлин, серед яких 51 % були множинними, 15 % – позанадирковозалозними, 3 % – злоякісними [48]. У 12 сім'ях із 19 дітей хворих батьків 10 виявилися носіями феохромоцитоми (6 з 11 синів та 4 з 8 дочок). Загалом частота сімейних форм феохромоцитоми становила 8,7 % серед 380 зібраних автором випадків захворювання. У 1961 р. J. Sipple при аутопсії чоловіка віком 33 роки виявив незвичайну поєднану патологію – феохромоцитому обох надиркових залоз, рак щитоподібної залози, який пізніше було ідентифіковано як медулярний, та збільшення паращитоподібних залоз, можливо, аденоматоз. Подібну патологію він зафіксував у 5 (0,93 %) із 537 хворих з феохромоцитомою [49]. Слід зазначити, що в 1932 р. A. Eisenberg та H. Wallerstein описали випадок співіснування феохромоцитоми та папілярного раку щитоподібної залози в одного хворого [50], а ще через 20 років з'явилось аналогічне повідомлення J. deCoursey [1]. Згодом з'явилось ще кілька подібних повідомлень. У них зазначено, що патологія мала спадковий характер з аутосомно-домінантним типом із високою пенетрантністю. Основними її компонентами, крім феохромоцитоми (часто двосторонньої, екстраадреналової чи злоякісної), були медулярний рак щитоподібної залози, гіперпаратиреоз (аденома або гіперпластичний варіант), характерні зміни фенотипу; перші два складові елементи вважали обов'язковими. У 1968 р. A. Steiner та ін. на підставі вивчення цієї патології запропонували для неї назву – синдром множинної ендокринної неоплазії 2-го типу (МЕН-2) на відміну від синдрому МЕН-1, описаного P. Wermer у 1954 р., до якого входили аденома паращитоподібної залози, аденома гіпофіза, нейроендокринна ентеропанкреатична пухлина, бронхіальний або ентеральний карциноїд, а

також ще близько 20 різних видів ендокринних пухлин у різних поєднаннях [51]. Наявність певних варіантів синдрому МЕН-2 стала підставою для виділення двох його підтипів: МЕН-2А і МЕН-2В [52]. До першого належали феохромоцитома, медулярний рак щитоподібної залози, гіперпаратиреоз, до другого – феохромоцитома, медулярний рак щитоподібної залози, зміни фенотипу за варіантом синдрому Марфана, деякі кісткові, неврологічні, ентеральні порушення [53]. У наступні роки численні дослідники розшифрували варіанти молекулярно-генетичних порушень, які призводять до розвитку цих спадкових синдромів, що дозволило значно покращити їх ранню діагностику і, відповідно, результати лікування. У зв'язку з існуванням в організмі людини скупчень клітин хромафінної тканини, крім надниркових залоз, останні, природно, можуть бути джерелами пухлинного росту з відповідною гормональною продукцією і клінікою. Такі утвори зазвичай локалізуються в парагангліях симпатичної нервової системи, заочеревинних, торакальних, шийних, у головному мозку, сечовому міхурі, каротидному тільці.

Існують різні погляди щодо походження, патогенезу, властивостей таких пухлин. Клітини деяких пухлин не забарвлюються солями хрому, що давало підстави дослідникам не вважати їх хромафінними. Інші, навпаки, не розглядали здатності фарбування обов'язковою умовою і звертали увагу на гормональну функцію. Спільним для всіх було походження з ектодермальних клітин зародкового гребінця. Ці пухлини отримали кілька найменувань – екстраадреналові феохромоцитоми, парагангліоми, нейробластоми. Можна згадати, що в зазначеному вище огляді J. Graham [41] повідомляється про два випадки наявності таких пухлин, що локалізуються в середостінні. У 1953 р. I. Zimmerman та ін. описали феохромоцитому сечового міхура [54]. У наступні 30 років з'явилися повідомлення ще про приблизно 100 таких пухлин [55]. Норадреналіносекретувальну пухлину каротидного тіла в 1961 р. уперше описали G. Glenner та ін. [56].

Незважаючи на успіхи хірургічного лікування феохромоцитоми, “вузьким місцем” залишалися питання своєчасної діагностики. Більше однієї третини пухлин, які виявляли, залишалися нерозпізнаними, і хворі нерідко раптово помирали після невеликих операцій, під час пологів, інтенсивних фізичних вправ. Певною мірою була можливість підвищення ефективності діагностики шляхом скринінгу за допомогою дослідження катехоламінів у крові та сечі певних категорій хворих: із пароксизмальною гіпертензією, стійким підвищенням артеріального тиску і резистентністю до антигіпертензивних препаратів, діабетом та гіпертензією, медулярним раком щитоподібної залози. Функціональні проби з гістаміном та реджитином поступово втратили свою цінність через обмеження показань до проведення, ускладнення і не завжди чіткі результати. Нові проби з гістаміном, тираміном не набагато покращили ситуацію [30, 57].

Розробка нових технологій візуалізації надниркових залоз відіграла значну роль у поліпшенні діагностики феохромоцитоми. На зміну рентгенологічним, пневмоморфологічним, ангіографічним методикам у 70–80-х роках прийшли ультразвукова діагностика, комп'ютерна, магнітно-резонансна, позитронно-емісійна

томографія, які в змозі виявити пухлини розміром до 2,0–3,0 мм як адреналової, так і екстраадреналової локалізації. Окремо слід згадати специфічні радіоізотопні методики діагностики за допомогою  $^{131}\text{I}$  – метайодбензилгуанідину (MIBG) [58]. Завдяки здатності до накопичення в клітинах, які продукують катехоламіни, препарат має велику цінність для виявлення пухлин не тільки у надниркових залозах, але і в будь-яких інших ділянках тіла, особливо рецидивних пухлин та метастазів. Призначають його за певними схемами. Препарат також застосовують для лікування злоякісних феохромоцитом та метастазів, які не підлягають оперативному лікуванню: заочеревинних, торакальних, шийних, у головному мозку, сечовому міхурі, каротидному тільці.

Період, починаючи з 80-х років, слід розглядати як час значного прориву в ендокринній хірургії, зокрема у хірургії надниркових залоз. Перше, що слід зазначити, це розробка та впровадження ендоскопічних методів операцій на надниркових залозах [59]. Дані втручання, які характеризувалися малою травматичністю, невеликою крововтратою, невисоким рівнем ускладнень, коротким реабілітаційним періодом, виявились особливо придатними для лікування пухлин хромафінної тканини. На сьогодні багато клінік мають досвід проведення сотень ендоскопічних операцій при різних видах патології надниркових залоз, у тому числі феохромоцитомі. Важливим науковим досягненням є результати вивчення молекулярно-генетичних характеристик пухлин хромафінної тканини. З'ясовано роль мутацій низки генів у походженні спадкових феохромоцитом та у складі синдрому МЕН-2, зокрема, RET, SDHD, SDHC, VHL тощо. Що стосується цих проблем, то було опубліковано численні роботи кількох груп дослідників – L. Mulligan, C. Eng, K. Pacak, G. Eisenhofer та ін.

Результати поглибленого вивчення патогенезу, клініки, варіантів перебігу феохромоцитомі, використання прецизійних методів діагностики, включаючи тонкі гормональні та молекулярно-генетичні дослідження, передові технології візуалізації, виконання операцій з високим рівнем технічної забезпеченості й безпеки дають можливість на даний час здійснювати ефективну діагностику та лікування з мінімальним ризиком розвитку ускладнень і летальності.

У вітчизняній літературі пухлину хромафінної тканини вперше описав у 1899 р. М. І. Брюханов [60]. Ще через 30 років патологи А. А. Крилов, В. І. Журавльова також повідомили про казуїстичні випадки феохромоцитомі, виявлені при аутопсії [61, 62]. Дещо раніше, у 1924 р., М. М. Анічков в огляді, присвяченому пухлинам симпатичної нервової системи, зупинився на детальній морфологічній характеристиці різних варіантів феохромоцитомі [63]. Слід зазначити, що видатний український анатом В. О. Бец ще в 1864 р. одним з перших описав хромафінну реакцію клітин мозкової речовини надниркових залоз і заклав основи розробки цієї проблеми [64].

Першу успішну операцію з приводу феохромоцитомі в колишньому СРСР виконав у травні 1940 р. відомий хірург академік С. І. Спасокукоцький, а правильний прижиттєвий діагноз встановив академік Г. Ф. Ланг. У цьому ж році другу

подібну операцію провів учень С. І. Спасокукоцького, теж майбутній академік О. Н. Бакулев [65]. На жаль, подробиці цих операцій не збереглися. Третю операцію з приводу феохромоцитоми виконав 28 жовтня 1940 р. у Всесоюзному інституті експериментальної ендокринології та хімії гормонів професор О. В. Ніколаєв. Її він описав у монографії “Хирургия эндокринной системы” [66]. Хворий К. віком 38 років протягом 8 років страждав від нападів головного болю, які супроводжувалися серцебиттям, блюванням, різкою блідістю. Без успіху лікувався у Києві, Ленінграді, Харкові з діагнозами гіпертиреоїдного зоба, міокардиту, набряку Квінке. Востаннє у Вінниці професор Б. С. Шкляр на підставі підвищення під час нападу артеріального тиску до 240 мм рт. ст., рівня глюкози у крові – до 175 мг%, лейкоцитозу – до 22 000 встановив імовірний діагноз парагангліоми та направив хворого до Москви. Його госпіталізували 20 вересня 1940 р. В інституті напади пароксизмальної гіпертензії до 290/140 мм рт. ст. тривалістю до 30 хв повторювалися до 4–7 разів на добу і супроводжувалися гіперглікемією та високим лейкоцитозом. Без нападів артеріальний тиск зберігався нормальним. За результатами обстеження (без визначення вмісту катехоламінів), діагноз парагангліоми було підтверджено. Під спинномозковою анестезією совкаїном 21 жовтня 1940 р. провели пробну лапаротомію, при якій “у ділянці правої надниркової залози виявили пухлину розміром з гусяче яйце, пов’язану з верхнім полюсом правої нирки, хребтом та печінкою”. Рану зашили. З правостороннього бічного люмбального доступу з резекцією XII ребра 28 листопада 1940 р. було успішно видалено пухлину правої надниркової залози масою 120 г. Через 30 хв після завершення операції у хворого розвинувся тяжкий післяопераційний шок, з якого його вивели. Далі післяопераційний період перебігав без ускладнень. Напади артеріальної гіпертензії не повторювалися та пов’язані з ними скарги зникли. Патогістологічний висновок: “Аденома (феохромоцитома) з великою кількістю судин та пігменту в стромі”. Хімічним шляхом у пухлині виявили високий вміст катехоламінів. Хворого виписали у задовільному стані 10 січня 1941 р. Він перебував під спостереженням на початок війни. Артеріальний тиск був нормальним, кризи не повторювалися.

До середини 60-х років у вітчизняній літературі було опубліковано відомості про 150 випадків феохромоцитоми та 54 операції з приводу цієї патології [65]. До 1972 р. остання цифра збільшилася до 111 [67]. Про поширеність феохромоцитоми можна було орієнтовно судити на підставі даних двох великих серій аутопсій: при 9285 розтиних виявили 3 (0,03 %) пухлини [68], при 16 394 – 7 (0,04 %) [69]. Більшість публікацій того періоду містила опис окремих випадків феохромоцитоми або невеликих серій клінічних спостережень, кількість яких не повинна перевищити 8–10. Увагу в основному приділяли аналізу клініки типових та рідкісних варіантів пухлин хромафінної тканини, ускладненням, питанням діагностики відповідно до можливостей того часу, техніці та безпеці оперативних втручань. На цьому фоні важливою подією стала публікація в 1965 р. монографії професора О. В. Ніколаєва та співавт. “Феохромоцитома” [65]. Власний досвід авторів був на момент появи роботи найбільшим у СРСР. Він включав 27 випадків пухлин хромафінної тканини та 17 успішних операцій. Поряд з описом анатомо-фізіо-

логічних характеристик хромафінної тканини та пухлин, що виходять з неї, було наведено сучасні дані про поширеність цієї патології, детально описано клінічну картину захворювання і варіанти клінічних синдромів, ускладнення, особливості перебігу пухлин у дітей, вагітних жінок, представлено характеристики злоякісних феохромоцитів, оригінальну клінічну класифікацію.

Велику увагу було приділено питанням діагностики і диференційної діагностики, значенню дослідження катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі, функціональних проб. Основними методами топічної діагностики на той період вважали рентгенологічні. Значну роль відводили оглядовим газоконтрастним рентгенологічним методикам. Широко застосовували оглядову рентгенографію з томо- та пієлографією. Зрідка використовували аорто- і венакаваграфію.

Питання хірургічного лікування висвітлювали на основі власного, на той час значного, досвіду. Це, зокрема, схеми передопераційної підготовки, вибір знеболювання та оперативних доступів, ведення операційного і післяопераційного періодів, профілактика ускладнень. Невеликий розділ, присвячений феохромоцитомі, було включено у монографію професора О. В. Ніколаєва “Хирургия эндокринной системы”, опубліковану в 1952 р. [66]. У наступні роки в цій клініці тривало інтенсивне вивчення проблеми пухлин хромафінної тканини. Учень О. В. Ніколаєва К. М. Казєєв успішно захистив першу в СРСР кандидатську, згодом докторську дисертацію, присвячені феохромоцитомі [70, 71]. В останній було узагальнено досвід діагностування та лікування 120 хворих. Одночасно стало з'являтися дедалі більше публікацій, в яких, крім опису окремих випадків, наведено відомості про, хоч і невеликі, але власні серії спостережень феохромоцитоми. У літературі обговорювали особливості, клініку, діагностику, хірургічне лікування, спадкові форми, синдром псевдофеохромоцитомі, злоякісні пухлини і пухлини в дітей, методи профілактики та лікування ускладнень. Наприклад, у серії робіт Я. М. Милославського, В. В. Меньшикова розглядали питання щодо синтезу та обміну катехоламінів, методи визначення їх вмісту та діагностичну роль. Декілька робіт Г. Л. Ратнера було присвячено симптоматичним гіпертензіям, у тому числі феохромоцитомі, механізмам їх розвитку, діагностичним підходам та методам лікування. Деякі монографії, посібники і підручники включали окремі розділи, присвячені пухлинам хромафінної тканини, в яких ці проблеми висвітлювали із сучасних позицій [67, 72–74]. Результати розробки науково-практичних проблем пухлин хромафінної тканини відображено в декількох дисертаціях [75–77].

У наступні роки в клініках, які займались адреналовою хірургією, концентрувалися хворі з феохромоцитомою, тут упроваджували сучасні методики клініко-лабораторного й інструментального обстежень (визначення гормонів та їх метаболітів, ультразвукове дослідження, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія тощо), схеми лікування. Набула поширення ендоскопічна хірургія надниркових залоз. На початку ХХІ ст. деякі клініки мали досвід діагностики та лікування феохромоцитомі, який налічував багато десятків і навіть сотні спостережень, зокрема, клініка Московського інституту ендокринології та хімії гормонів – понад 800 [78], Московський обласний клінічний інститут (МОНІКІ) – 244 [79].

В Україні початок вивчення та лікування пухлин хромафінної тканини припадає на 60-ті роки ХХ ст. У цей період у клініці кафедри факультетської хірургії Львівського медичного інституту, якою керував видатний український хірург професор Г. Г. Караванов, було виконано перші операції з приводу феохромоцитом. Надалі тут, у міру накопичення досвіду, вивчали клініку захворювання, впроваджували нові методи діагностики, вдосконалювали техніку оперативних втручань, принципи знеболювання. З того часу, коли кафедру очолив професор М. П. Павловський, докторська дисертація якого присвячена хірургічній патології надниркових залоз, даний напрямок став одним з основних у роботі клініки. З цих питань проводили наукові дослідження, публікували численні статті, було впроваджено ендоскопічні операції на надниркових залозах, удосконалено методики діагностики та лікування. Сучасний досвід клініки з діагностики та лікування феохромоцитом перевищує 100 спостережень [80].

У Києві першу операцію з приводу феохромоцитом було виконано у жовтні 1966 р. у хірургічному відділі нещодавно створеного Науково-дослідного інституту ендокринології та обміну речовин МОЗ УРСР. Тут під керівництвом кандидата медичних наук, надалі професора, члена-кореспондента Академії медичних наук України І. В. Комісаренка протягом багатьох років розробляли актуальні проблеми хірургії надниркових залоз, у тому числі феохромоцитом. На початку ХХІ ст. у клініці виконали 513 операцій із приводу пухлин хромафінної тканини. Крім детального вивчення клінічних та патофізіологічних характеристик пухлин хромафінної тканини, розробили вдосконалені ефективні схеми діагностики з використанням гормональних досліджень, функціональних проб, сучасних методів топічної діагностики. Окремо слід відзначити успіхи у вдосконаленні методів візуалізації надниркових залоз та пухлин. Було розроблено та впроваджено методики ангіографічних досліджень – селективної венографії та артеріографії надниркових залоз, суміщено способи ангіографії з роздільним забором проб крові для дослідження гормонів у крові, що відтікає від кожної залози. У 80-х роках уперше в Україні застосували метод ультразвукового сканування для діагностики пухлин надниркових залоз, у тому числі феохромоцитом. Згодом із цією метою почали широко використовувати методи комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Значною мірою вдосконалили тактико-технічні принципи хірургічного лікування феохромоцитом (передопераційна підготовка, знеболювання, доступи, технічні прийоми, обсяги операцій, методики гемостазу, ведення інтра- та післяопераційного періодів тощо). Цікавими були дослідження функціонального стану інших ендокринних залоз при феохромоцитомі, вивчення морфологічних характеристик пухлин хромафінної тканини. З усіх цих науково-практичних питань співробітники клініки та лабораторій інституту І. В. Комісаренко, Ю. В. Помаранцев, Т. П. Безверха, І. М. Гордієнко, Л. А. Перепуст, О. Г. Югринов, А. І. Шептуха, А. К. Чебан, Г. В. Світлова, С. Й. Рібаков та ін. опублікували численні статті, розділи у монографіях, посібниках і підручниках, інформаційні матеріали, зробили доповіді на з'їздах та конференціях [81–84].



У 1979 р. співробітник клініки А. І. Шептуха захистив першу в Україні кандидатську дисертацію на тему “Вопросы клиники, диагностики и лечения опухолей хромафинной ткани” [85]. З 1994 р. на сучасному рівні інтенсивно розробляють питання діагностики та лікування феохромоцитом у створеному з ініціативи професора І. В. Комісаренка Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії. Операції з приводу феохромоцитом успішно виконують у клініках Одеси, Харкова, Донецька.

Завершуючи опис історії розвитку поглядів на пухлини хромафінної тканини, можна умовно виділити кілька періодів цього процесу:

1. Період появи відомостей про феохромоцитому від 1886 р., коли її вперше було описано, до другої половини 20-х років ХХ ст. У цей час накопичувалися дані про ембріологію, структуру та функції хромафінної тканини, синтез і метаболізм катехоламінів та їх участь у фізіологічних і патологічних процесах в організмі. Поодинокі хромафінні пухлини зазвичай виявляли випадково, частіше при аутопсіях, крім того, вони були ще й об'єктами клінічної діагностики і лікування.

2. Період формування уявлень про феохромоцитому як окрему самостійну форму ендокринної патології, який охоплював час від перших випадків успішної діагностики та лікування у 1925–1927 рр. до кінця 50-х років. У цей період вивчали клінічні характеристики, особливості перебігу, ускладнення, патофізіологічні механізми варіантів артеріальної гіпертензії та інших клінічних синдромів, що супроводжують феохромоцитому. Особливу увагу приділяли вивченню ролі катехоламінів у патогенезі захворювання. Надзвичайно важливим фактором для успішної діагностики стала розробка методів кількісного визначення катехоламінів у біологічних рідинах організму, пневморентгенологічних методів візуалізації надниркових залоз, функціональних проб. Паралельно уточнювали епідеміологічні показники феохромоцитом на підставі аналізу збірних статистик. Хірургічне лікування ще не набуло системного характеру. Досвід окремих клінік не перевищував кількох десятків спостережень.

3. Період від 60-х до середини 80-х років характеризувався продовженням цілеспрямованих досліджень, розпочатих у попередні роки. Розробляли ефективні схеми діагностики та лікування пухлин хромафінної тканини. Поглиблене вивчення патогенезу феохромоцитом, процесів синтезу і метаболізму катехоламінів, ролі  $\alpha$ - та  $\beta$ -рецепторів, синтезу низки препаратів-блокаторів дії катехоламінів дозволило значно покращити результати лікування в аспекті безпеки оперативних втручань та профілактики ускладнень. Поява нових прецизійних методів топічного діагностування (ультразвукове дослідження, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія) дала можливість здійснювати діагностику на ранніх етапах шляхом виявлення пухлин малих розмірів. Паралельно було значно вдосконалено тактико-технічні підходи до лікування феохромоцитом, що стосуються питань підготовки, знеболювання, технічних прийомів операцій, ведення інтра- та післяопераційного періодів.

4. Період від середини 80-х років відзначався продовженням поглиблених досліджень проблем пухлин хромафінної тканини, накопиченням великого обсягу клінічних матеріалів. Досягнуто значних успіхів у вивченні спадкових, генетич-

но зумовлених форм цієї патології, питань канцерогенезу. Паралельно продовжували вдосконалювати методи діагностики та лікування пухлин хромафінної тканини, успішно впроваджували нові технології, радіоізотопну діагностику, позитронно-емісійну томографію та ін. Ендоскопічні та роботизовані операції революціонізували хірургічні методики лікування феохромоцитом, зробили операції безпечними і високоефективними.

## Список літератури

1. DeCourcy J., DeCourcy L. Pheochromocytomas and the General Practitioner. Cincinnati: Barclay Newman, 1952:163.
2. Aranov W. Pheochromocytoma. Bean W. (eds.) Monographs in Medicine. Series 1. Baltimore: Williams and Willkins, 1952:179-224.
3. Robinson R. Tumours that secrete catecholamines: Their detection and clinical chemistry. Chichester: John Willey and Sons, 1980:1-65.
4. Frankel F. Ein Fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis. Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med. 1886;103:244-263.
5. Berdez Contribution a l'etude des tumeurs des capsules surrenales. Arch. Med. Exp. (Paris). 1892;4:412-415.
6. Manasse P. Über die hyperplastischen Tumoren der Nebennieren. Virchows Arch. Pathol. Anat. 1893;133:391-404.
7. Manasse P. Zur Histologie und Histogenese der primären Nierengeschwülste. Virchows Arch. Pathol. Anat. 1896;145:113-157.
8. Alezais H., Peyron F. Un groupe nouveau tumeurs epithéliales: les paraganglions. C.R. Seances Soc.Biol. Paris. 1908;65:745-747.
9. Pick L. Das Ganglioma embrionale sympathicum (Sympatoma embrionale) eine tipische bösartige geschwuestform des sympathischen nervensystems. Berl. Klin. Wochenschr. 1912;49:16-22.
10. L'Abbè M., Tinel J., Doumer E. Crises solaires et hypertension paroxystique en rapport avec une tumeur surrenale. Bull. Soc. Méd. Hop. (Paris). 1922;46:982-990.
11. Masson P., Martin J. Paragangliome surrenale. Bull. Assoc. Fr. Cancer. 1923;12:135-143.
12. Müchl, von der R. Contribution à l'étude des paragangliomes. Lausanne: L'Université de Lausanne. Thesis, 1928:32 p.
13. Mayo Ch. Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve. Report of a case. JAMA. 1927;89:1047-1050.
14. Vaquez H., Donzelot E. Les crises d'hypertension artérielle paroxystique. Pressè Med. 1926;34:1329-1331.
15. Pincoff M. A case of paroxysmal hypertension associated with suprarenal tumor. Trans. Assoc. Am. Physicians. 1929;44:295-299.
16. Shipley A. Paroxysmal hypertension associated with tumor of the suprarenal. Ann. Surg. 1929; 90:742-774.
17. Rolleston H. The endocrine organs in health and disease, with an historical review. Oxford: Oxford University Press, 1936:521.



18. Carmichael S. The adrenal medulla. New York: Cambridge University Press, 1986;259.
19. Rabin C. Chromaffin cell tumor of the suprarenal medulla (Pheochromocytoma). Arch. Pathol. (Chicago). 1929;7:228-243.
20. Kelly H., Piper M., Wilder R. a. al. Case of paroxysmal hypertension with paraganglioma of the right suprarenal gland. Mayo Clin. Proc. 1936;10:65-70.
21. Beer E., King F., Prinzmetal M. Pheochromocytoma with demonstration of pressor (adrenalin) substance in blood preoperatively during hypertensive crises. Ann. Surg. 1937;106:85-91.
22. Strömbeck J., Hedberg T. Tumor of the suprarenal medulla associated with paroxysmal hypertension. Report of case preoperatively diagnosed and cured by extirpation after capsular incision. Acta Chir. Scand. 1939;82:177-189.
23. Paul F. Die krankhafte function der nebenniere ihr gestaltlicher ausdruck. Virchows Arch. Pathol. Anat. Klin Med. 1931;282:256-326.
24. van Goidsenhoven F., Appelmans R. Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de l'hypertension paroxystique. Bull. Acad. Royal Med. Belge.1934;672-674.
25. Holton P. Noradrenaline in tumours of the adrenal medulla. J. Physiol. (London). 1949;108:525-529.
26. von Euler U. Noradrenaline. Springfield: C. C. Thomas, 1956;382.
27. von Euler U., Ström G. Present status of diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Circulation. 1957;15:5-13
28. Lund A. Adrenaline and noradrenaline in blood and urine in cases of pheochromocytoma. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1952;4:263-265.
29. Montgomery D. Wellbourn R. Medical and surgical endocrinology. London: Edward Arnold, 1975: 599 p.
30. Engelman K., Sjoerdesma A. A New test for pheochromocytoma: Pressor responsiveness to tiramine. J. Am. Med. Ass. 1964;189:81-86.
31. Manger W., Gifford R., Hoffman B. Pheochromocytoma: A clinical and experimental overview. Curr. Probl. Cancer. 1985; 9:81-89.
32. MacKenzie D., McEachern D. Adrenal pheochromocytoma. Trans. Am. Assoc. Genito-urinary Surgeons. 1938;31:127-160.
33. Brunschwig A., Humphreys E. Excision of pheochromocytoma. JAMA. 1940; 115:355-357.
34. Binger M., Craig W. An atypical case of hypertension with a tumor of the adrenal gland. Mayo. Clin. Proc. 1938;13:17-20.
35. MacKeith R. Adrenal-sympathetic syndrome: chromaffin tissue tumor with paroxysmal hypertension. Br. Heart. J. 1944;6:1-12.
36. Calkins E., Howard J. Bilateral familial pheochromocytoma with paroxysmal hypertension: successful removal of tumors in two cases, with discussion on certain diagnostic procedures and physiological considerations. J. Clin. Endocrinol. 1947;7:475-492.
37. Roth G., Kvale W. A tentative test for pheochromocytoma. Am. J. Med. Sci. 1945; 210:653-660.
38. Goldenberg M., Snyder C., Aranow H. New test for hypertension due to circulating epinephrine. JAMA. 1947;135:971-976.
39. Ganem E., Cahill G. Pheochromocytoma coexisting in adrenal gland and retroperitoneal space with sustained hypertension. New Engl. J. Med. 1948;238:692-697.
40. Iseri L., Henderson H., Derr J. Use of adrenolytic drug Regitine in pheochromocytoma. Am. Heart. J. 1952;42:129-136.

41. Graham J. Pheochromocytoma and hypertension. An analysis of 207 cases. *Int. Abst. Surg.* 1951;92:105-121.
42. Kwale W., Roth G., Manger W. Pheochromocytoma. *Circulation.* 1956;14:622-630.
43. Minno A., Bennet W., Kwale W. Pheochromocytoma. A study of 15 cases diagnosed at autopsy. *New Engl. J. Med.* 1954;251:959-965.
44. Barbeau A. Le pheochromocytome: Une revue gènèrale du sujet. *Union Med. Can.* 1957;86:1045-1081.
45. Hume D. Pheochromocytoma in the adult and in the child. *Am. J. Surg.* 1960; 99:458-496.
46. Brunjes S., Johns V., Crane M. Pheochromocytoma: postoperative shock and blood volume. *New Engl. J. Med.* 1960;262:393-396.
47. Hyman A., Mencher W. Pheochromocytoma of the adrenal gland. *J. Urol.* 1943; 49:755-771.
48. Cushman P. Familial endocrine tumors. *Am. J. Med.* 1962;32:352-360.
49. Sipple J. The association of pheochromocytoma with the carcinoma of the thyroid gland. *Am. J. Med.* 1961;31:163-166.
50. Eisenberg A., Wallerstein H. Pheochromocytoma of the suprarenal medulla (paraganglioma). *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1932;14:818-836.
51. Steiner A., Goodman A., Powers S. Study of kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: Multiple endocrine neoplasia type 2. *Medicine (Baltimore).* 1968;47:371-409.
52. Chong G., Beahrs O., Sizemore G. a. al. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer.* 1975;35:695-704.
53. Schimke R., Hartmann W., Prout T. a. al. Syndrome of bilateral pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and multiple neuromas. A possible regulatory defect in the differentiation of chromaffin tissue. *New Engl. J. Med.* 1968;279:1-7.
54. Zimmerman I., Biron R., MacMahon H. Pheochromocytoma of the urinary bladder. *New Engl. J. Med.* 1953;249:25-26.
55. Khan O., Williams G., Chisholm G. a. al. Pheochromocytoma of the bladder. *J. Royal Soc. Med.* 1982;75:17-20.
56. Glenner G., Crout G., Roberts W. A noradrenaline-secreting carotid-body-like tumor. *Lancet.* 1961;2:439.
57. Lawrence A. A new provocative test for pheochromocytoma. *Ann. Int. Med.* 1965;63:905-906.
58. Sisson J., Frager M., Valk T. a. al. Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *New Engl. J. Med.* 1981;305:12-17.
59. Gagner M., Lacroix A., Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *New Engl. J. Med.* 1992;327:1033.
60. Брюханов Н.И. О первичных опухолях надпочечников: Дисс. СПб., 1899;50
61. Крылов А.А. К казуистике первичных опухолей мозгового слоя надпочечной железы. *Казанский мед. журнал.* 1929;6:627-631.
62. Журавлева В.И. К вопросу о так называемых симпатогониомах и хромаффиномах надпочечников. Сб. Работ Казанского мед. института. Казань, 1931;1:54-56.
63. Аничков Н.Н. О злокачественных нейромах (нейробластомах) симпатической системы. *Нов. хир. архив.* 1924;27:335-342.
64. Бец В.А. Анатомические и гистологические исследования. Избранные труды. М.: Медгиз, 1950:299.

65. Николаев О.В., Меньшиков В.В., Калинин А.П. и др. Феохромоцитома. М.: Медицина, 1965:233.
66. Николаев О.В. Хирургия эндокринной системы. М.: 1952:192.
67. Ратнер Г.Л., Чернышев В.Н. Лечение симптоматических гипертензий. М.: Медицина, 1973:174.
68. Брискин Б.С., Кронрод Б.А. Метастазирующие феохромобластомы. Вестник хирургии им. И.И.Грекова. 1962;6:94-96.
69. Домбровская Е.А. О феохромоцитомах и феохромобластомах. Урология. 1962;5:51-55.
70. Казеев К.Н. Клиника, диагностика и хирургическое лечение феохромоцитомы: Автореф. дисс ... канд. мед. наук. М., 1966.
71. Казеев К.Н. Доброкачественные и злокачественные опухоли хромоаффинной ткани. Хирургическое лечение и отдаленные результаты: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. М., 1974;36 с.
72. Милославский Я.М., Меньшиков В.В., Большакова Т.Д. Надпочечники и артериальная гипертензия. М.: Медицина, 1971:259.
73. Калинин А.П., Калужный И.Т., Нурманбетов Д.Н. Неотложная эндокринология. Фрунзе: Илим, 1989:351.
74. Торгунаков А.П. Псевдофеохромоцитома. Кемерово: Кемеровское книжное издательство, 1990:190.
75. Муромцев Ю.В. Особенности и коррекция операционной патологии при хирургическом лечении феохромоцитомы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1966.
76. Хмельницкий Г.А. Морфологические характеристики феохромоцитомы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Л., 1974.
77. Кипиани К.Б. Диагностика и хирургическое лечение больных феохромоцитомой: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.. М., 1975.
78. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С. Феохромоцитома. М.: Практическая медицина, 2005:218.
79. Калинин А.П., Полякова Г.А., Шумский В.И. Подходы и стандартизация клинико-морфологического исследования катехоламин-секретирующих опухолей надпочечников. Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. Материалы Первого Украинско-Российского симпозиума по эндокринной хирургии, Киев, 13-14 октября 2006 г.: К.: 2006:113-115.
80. Бойко Н.І., Довгань Ю.П., Павловський М.П. Результати хірургічного лікування хворих з пухлинами надниркових залоз // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. Материалы Первого Украинско-Российского симпозиума по эндокринной хирургии, Киев, 13-14 октября 2006 г.: К.: 2006:124-125.
81. Перепуст Л.А. Рентгенодиагностика опухолей надпочечников. М.: Медицина, 1972:214.
82. Ефимов А.С., Комиссаренко И.В., Скробонская Н.А. Неотложная эндокринология. М.: Медицина, 1982:207.
83. Комиссаренко И.В., Безверхая Т.П., Беникова Е.А. и др. Нарушение функции надпочечников при эндокринных заболеваниях. К.: Здоров'я, 1984: 235.
84. Югринов О.Г. Ангиография и рентгенэндоваскулярная хирургия при заболеваниях надпочечников. Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. К., 1990: 40
85. Шептуха А.И. Вопросы клиники, диагностики и лечения опухолей хромоаффинной ткани: Дисс. ... канд. мед. наук. К., 1979:196.

## Ембріологія, анатомія, фізіологія і патологія хромафінної тканини

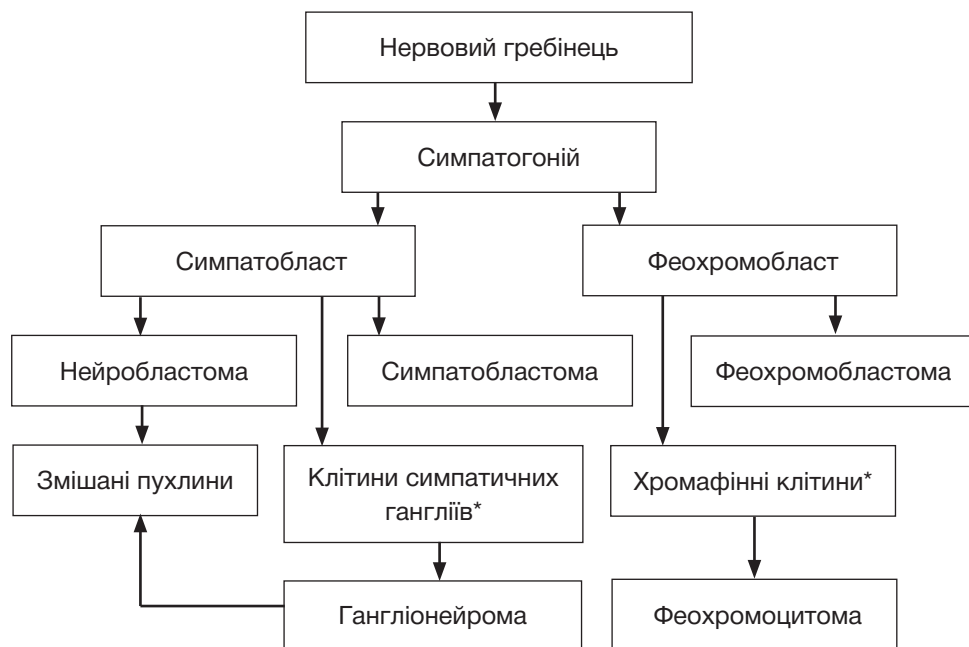
### 2.1. Ембріологія та анатомо-топографічні характеристики хромафінної тканини

Значно поширена в організмі хромафінна тканина є незвичайною структурою, в якій поєднані функції нервової та ендокринної систем. Будучи похідною симпатичної нервової системи, вона виконує ряд властивих їй регуляторних функцій. Синтезовані клітинами хромафінної тканини гормони і нейротрансмітери істотно впливають на діяльність низки органів та систем людського організму. На сьогодні досить детально з'ясовано основні характеристики хромафінної тканини: ембріологію, анатомію, топографію, види гормонів, що продукуються, їх фізіологічні та патофізіологічні ефекти. Незважаючи на багаторічне вивчення цих питань, вони не втратили своєї актуальності дотепер, про що свідчить поява численних публікацій останніх років [1–7]. Дані дослідження мають велике практичне значення та із сучасних позицій характеризують розвиток однієї з найскладніших, тяжких і драматичних форм ендокринної патології – пухлин, що виходять із цієї тканини. Вони, залежно від локалізації, отримали назви “феохромоміоцитома (хромафіннома)” – пухлина з мозкової речовини надниркової залози, “парагангліома” – пухлина з позанаднирковозалозних симпатичних гангліїв. Свою назву хромафінна тканина отримала завдяки властивості її клітин забарвлюватися солями хрому в жовто-коричневий (бурий) колір, що дає можливість ідентифікувати її від навколишніх тканин, вивчати мікро- і макроскопічні, функціональні

властивості. Через таке забарвлення дані клітини стали називати феохромними (phaios – бурий). Цю реакцію забарвлення, або реакцію Хенле, вперше отримав у 1864 р. київський патолог В. А. Бец, який вивчав мозкову речовину надниркових залоз – найбільше скупчення хромафінної тканини в організмі. За своєю природою реакція Хенле є реакцією відновлення оксидів хрому під впливом таких окиснювачів, як адреналін та норадреналін. Хромафінна тканина – складова частина дифузної ендокринної системи (APUD-системи). Цій системі властиві дифузне (розкидане) розташування її клітин в організмі на відміну від секретувальних клітин ендокринних залоз, зібраних компактно в одному місці, в складі однієї залози, і здатність до продукування біологічно активних речовин у вигляді біогенних амінів, що синтезуються з амінокислот.

Процес ембріонального розвитку хромафінної (адренергічної) тканини перебігає разом із формуванням симпатичної та парасимпатичної нервової системи (схема 2.1).

З первинних клітин нервового гребінця – симпатогоній ектодермального походження, які на 5-му тижні внутрішньоутробного розвитку мігрують із грудної порожнини донизу та розміщуються дорсолатерально від аорти, диференціюються клітини – симпатобласти (нейробласти). З них, у свою чергу, розвиваються



**Схема 2.1.** Основні етапи ембріогенезу хромафінної тканини.

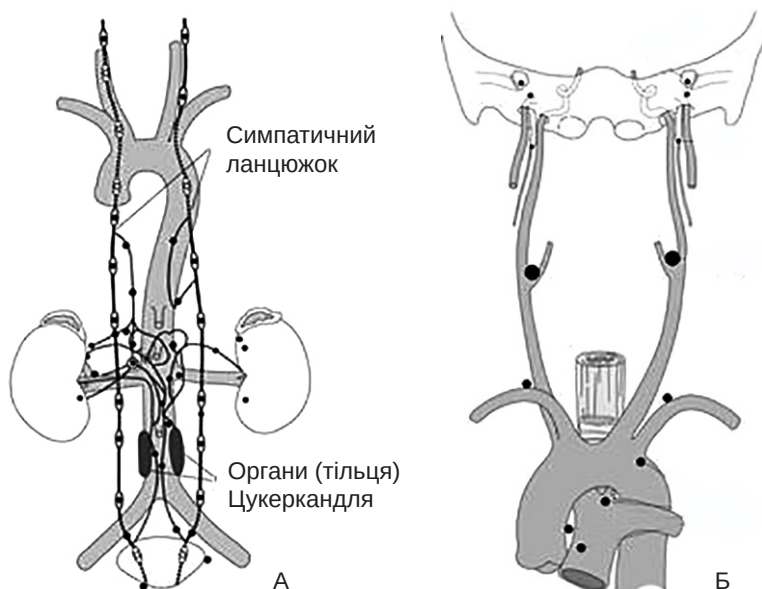
Примітка. \*Клітини симпатичних гангліїв – симпатоцити; хромафінні клітини – феохромоцити.

симпатocyти та формується симпатичний ланцюжок. Частина симпатобластів зміщується вперед від аорти, утворюючи додаткові ганглії. Друга міграція первинних клітин нервового гребінця відбувається на 7-му тижні, з них розвиваються клітини, що забарвлюються солями хрому (хромафінні), – феохромобласти. Групи цих клітин починають поширюватися в кору надниркових залоз мезодермального походження, що формується. Ознаки найбільш ранньої закладки надниркових залоз виявляють в ембріона розміром 9,0–10,0 мм, приблизно на 6-му тижні. Спочатку зародкова надниркова залоза складається з інтерреналової тканини мезодермального походження, яка дає початок її кірковому шару. В міру зростання ембріона, коли він досягає 14,0–15,0 мм, у цю зародкову надниркову залозу починають мігрувати клітини нервового гребінця. З них розвиваються феохромобласти, потім – хромафінні клітини (феохромоцити), з яких надалі формується мозкова речовина надниркових залоз [8–10]. Частина феохромобластів, які диференціюються у феохромоцити, утворює скупчення на різних рівнях паравертебральної зони, в парааортальній ділянці та спереду від біфуркації аорти у безпосередній близькості від симпатичних гангліїв, а іноді в одній капсулі. Вони отримали назву “хромафінні параганглії”. Враховуючи спільність походження симпатобластів та феохромобластів, ці клітини можуть локалізуватися разом у всіх місцях, де розвиваються елементи симпатичної нервової системи, тобто практично у будь-якій зоні організму. Симпатобласти, які також диференціюються із симпагогоній, мігрують у мозкову речовину, що розвивається, і перетворюються на зрілі клітини симпатичних гангліїв. Вважають, що феохромобласти можуть давати початок злоякісним феохромобластомам, а феохромоцити – доброякісним феохромоцитомам. Аналогічно допускається розвиток пухлин із хромафінних (симпатичних) гангліїв позанаднирковозалозної локалізації. Однак можливим є розвиток злоякісних пухлин з феохромоцитів у результаті процесів дедиференціації, що проходять у них. Аналогічно відбувається еволюція симпатобластів у зрілі клітини симпатичних гангліїв – симпатocyти. Відповідно, обидва типи цих клітин можуть стати джерелами пухлинного росту: симпатобласти – злоякісної симпатобластоми, симпатocyти – гангліонейроми [10, 11].

Зрілі феохромоцити мозкової речовини надниркових залоз мають овальну форму, розташовуються у вигляді мережі або тяжів навколо численних капілярів та венозних синусів. Клітини містять великі ядра, світлу протоплазму, мітохондрії, розвинений апарат Гольджі. В їх цитоплазмі наявна велика кількість гранул розміром 100,0–300,0 нм, подібних до нейросекреторних гранул у клітинах периферичних симпатичних нервів. Вважають, що хромафінні гранули є центральним функціональним елементом мозкової речовини надниркових залоз. Катехоламіни адреналін, норадреналін становлять 20–25 % вмісту гранул. Ті з них, які переважно містять норадреналін, мають більш темне забарвлення порівняно з тими, що містять адреналін. У гранулах наявні також білки, ліпіди, аденозинтрифосфат, хромограніни, нейропептид Y, енкефаліни, адренкортикотропний гормон,

$\beta$ -ендорфін. У деяких клітинах гранули відсутні. Гістохімічними способами виділено два види клітин мозкової речовини надниркових залоз: ті, які синтезують тільки адреналін, ті, що синтезують лише норадреналін. Ядерна поверхня перших приблизно на 30 % менша, ніж других. Мозкову речовину іннервують прегангліонарні симпатичні волокна. Вони починаються в підкапсульному сплетенні на задній поверхні надниркових залоз і проникають у вигляді пучків по кілька десятків волокон. Волокна йдуть уздовж судин і досягають мозкової речовини, не даючи гілок у корі. Маса мозкової речовини обох надниркових залоз становить приблизно 900,0–1000,0 мг, близько 15 % їх загальної маси. Таким чином, враховуючи спільність походження та ідентичність ряду клінічних ефектів, хромафіну тканину можна розглядати як модифіковану периферичну ланку симпатичної нервової системи, що проявляє свої ефекти гуморальним шляхом за допомогою дії синтезованих нею гормонів. Сумарно вона позначається як симптоадреналова система [10, 12, 13].

Клітини хромафіної тканини, як зазначено вище, поширені в організмі (рис. 2.1). Вони мають вигляд мікроскопічних острівців або окремих реальних макроскопічних скупчень практично у всіх зонах – від головного мозку до сечового міхура. Їх називають парагангліями. Більшість парагангліїв локалізується біля сонячного, мезентеріального, ниркового, аортального, надчеревного, надниркового, тестикулярного сплетень. Вони фактично розміщені там, де є гілочки та термінальні закінчення нервів симпатичної нервової системи. Найбільш насичена



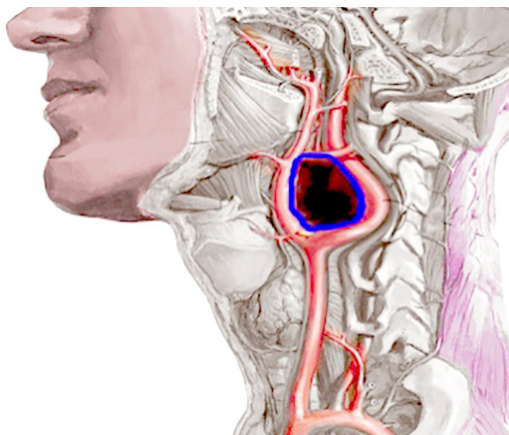
**Рис. 2.1.** Місця локалізації хромафіної тканини: А – загальна схема локалізації хромафіної тканини; Б – хромафінна тканина в ділянці шії та верхнього середостіння.



хромафінними парагангліями зона спереду і з боків від черевної аорти, вище нижньої брижової артерії, де розташований симпатичний ланцюжок. З боків аорти або спереду в місці відходження від неї нижньої брижової артерії розміщені парні скупчення хромафінних клітин, іноді з'єднані перешийком, які отримали назву "тільця Цукеркандля". Вони формуються з 2-го місяця розвитку плода. У внутрішньоутробний період та в ранньому дитинстві, поки остаточно не сформувався мозковий шар надниркових залоз, тільця Цукеркандля виконують основну функцію гормоноутворення, надалі піддаються атрофії.

Наявні в організмі хромафінні параганглії поділяють на дві групи залежно від їх локалізації: симпатичні, які повсюдно супроводжують симпатичні волокна, і параганглії симпатичного ланцюжка від рівня верхнього середостіння до крижової ділянки; парасимпатичні, що супроводжують волокна середостіння. Парасимпатичні параганглії за місцями їх найбільшого скупчення топографічно поділяють на бранхіомерні, інтравагальні, аортико-симпатичні та автономно-вісцеральні. Усі вони можуть стати джерелами пухлинного росту. Найчастіше серед них трапляються парагангліоми каротидного тільця (рис. 2.2), югулярні, ларингеальні, супраоптичні, аортопульмональні, пульмональні, орбітальні, інтравагальні. Спільною для більшості парагангліом ознакою є відсутність гормональної активності й хромафінної реакції фарбування тканини. В останній класифікації пухлин хромафінної тканини новоутворення, що виходять з них, об'єднані в групу позанаднирковозалозних парагангліом голови та шиї (парасимпатичні).

Відповідно до топографії симпатичних парагангліїв, більшість пухлин, що виходять з них, локалізується нижче діафрагми (95–98 %), незначна частина – в середостінні. Їх відмітними характеристиками є наявність ознак гормональної секреції та позитивне забарвлення тканини солями хрому (хромафінні пухлини). У класифікації вони виділяються як симпатичні парагангліоми. Обидві підгрупи об'єднуються у позанаднирковозалозні парагангліоми.



**Рис. 2.2.** Хемодектома.

У літературі описано численні пухлини з парагангліїв у складі симпатичного ланцюжка, у стінці сечового міхура, позаду або у воротах печінки, у воротах нирки, поблизу прямої кишки, у сім'яному канатику, яєчку, яєчнику, середостінні, передсерді, на шиї. Як приклад можна зіслатися на дані, наведені R. Whalen та ін. [14]. Серед описаних ними 1370 хромафінних пухлин 243 (17,7 %) локалізувалися поза наднирковими залозами. З цієї кількості 46 % розташовувалися у верхній парааортальній зоні (переважно між діафрагмою та нижнім полюсом нирки);



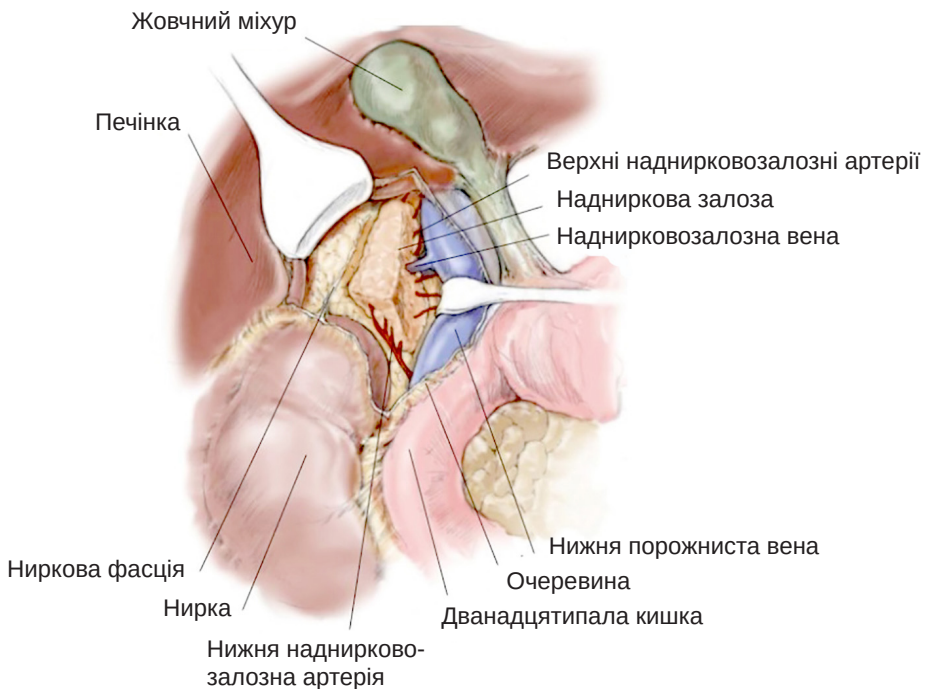
29 % – у нижній (між нижнім полюсом нирки і біфуркацією аорти, в основному в органах Цукеркандля), 10 % – у сечовому міхурі (здебільшого в ділянці trigonum), 10 % – у грудній клітці (в симпатичному ланцюжку кістково-вертебральної зони), 3 % – на шиї та в голові, 2 % – у тазі.

Маючи уявлення про хромафінну тканину, слід визначитися з номенклатурою пухлин, що виходять з неї. Найпоширенішим найменуванням таких пухлин, запропонованим у 1912 р. L. Pick, є феохромоцитома [15]. Його створено на підставі хімічних та морфологічних характеристик пухлин: pheochromocytoma = phaios (грец.) жовте, сіро-коричневе забарвлення + chroma, що виникає під впливом солей хрому, + cytoma, пухлина. Узагальнюючим найменуванням цих пухлин є термін “хромафінома”, тобто пухлина з хромафінної тканини, враховуючи схильність (affinity) її клітин до набуття певного забарвлення під впливом солей хрому. З огляду на походження даних пухлин із симпатичних або парасимпатичних гангліїв, було запропоновано об'єднати їх під назвою “парагангліома”. З клінічної точки зору, користування такими термінами не завжди є зручним. Існувала думка, віддаючи данину традиції, називати всі ці пухлини феохромоцитомами, додатково вказуючи “наднирковозалозна або позанаднирковозалозна” з конкретизацією “феохромоцитома правої чи лівої надниркової залози”, “позанаднирковозалозна феохромоцитома” з вказівкою локалізації. Була пропозиція називати всі хромафінні пухлини парагангліомами із зазначенням локалізації (наднирковозалозна, позанаднирковозалозна). На даний час більшість клініцистів схиляється до думки зберегти для хромафінних пухлин, що виходять з надниркових залоз, назву “феохромоцитома”, для інших пухлин вищевказаних локалізацій – “парагангліома” із зазначенням локалізації в кожному конкретному випадку. Таку номенклатуру буде використано при подальшому викладі.

Враховуючи те, що основним методом лікування пухлин хромафінної тканини є хірургічний і більшість таких пухлин (до 95 %) виходить з надниркових залоз, доцільно коротко зупинитися на їх топографо-анатомічних характеристиках. Права надниркова залоза зазвичай має форму трикутника, ліва – півмісяця. Розташовані вони у верхньому відділі заочеревинного простору над верхніми полюсами нирок з боків від хребта на рівні Th11-12–L1-3 хребців. Розміри незмінених залоз становлять: довжина – 40,0–60,0 мм, ширина – 20,0–30,0 мм, товщина – 5,0–10,0 мм; маса не більша 4,0–7,0 г. Вони остаточно встановлюються до 20–25 років і до 50 років не змінюються. Забарвлення залоз зазвичай жовте або світло-коричневе, консистенція м'яко-еластична. Права надниркова залоза переважно менша від лівої. Кожна надниркова залоза має загальну з ниркою фіброзну капсулу (capsula Gerota), але відокремлюється від неї поперечним прошарком жирової клітковини різної товщини – 0,5–1,0 до 3,0–4,0 см, що дає можливість виконувати роздільне видалення нирки або надниркової залози. Залози фіксуються до діафрагми за рахунок вентральних і дорсальних прошарків ниркової фасції, що дозволяє їм зміщуватися з діафрагмою та іноді створює труднощі для гемостазу. В наднирковій

залозі виділяють передню, задню і нижню поверхні, які мають певний зв'язок з навколишніми органами, судинами, тканинами. Нижня поверхня обох залоз дещо ввігнута і прилягає до верхніх полюсів нирок.

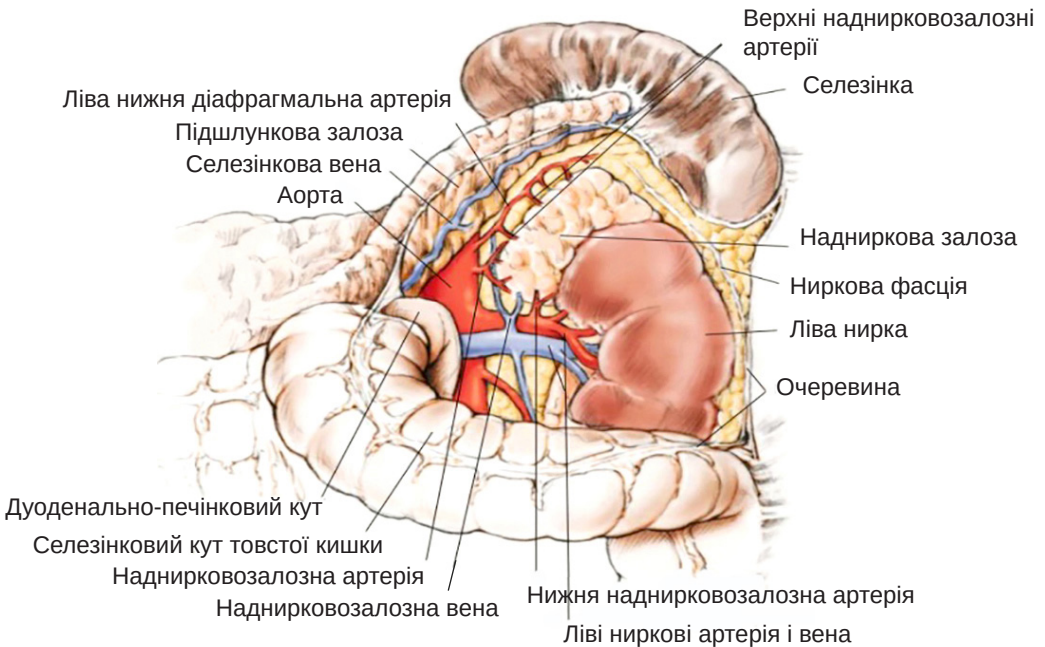
За рахунок свого глибокого топографо-анатомічного розташування надниркові залози перебувають у безпосередній близькості (контакті) з рядом органів, судин та інших структур заочеревинного простору і черевної порожнини. Це зумовлює низку труднощів та суттєві ризики при оперативних втручаннях. Знання таких співвідношень має винятково важливе значення для адреналової хірургії. Найбільш складною, з хірургічного погляду, є позиція правої надниркової залози (рис. 2.3). Вона розташована позаду нижньої порожнистої вени, правої частки печінки і спереду від діафрагми та, частково, на верхньому полюсі нирки. Передня поверхня правої надниркової залози може стикатися з парієтальною очеревиною, але не завжди. На ній є борозна (ворота), з якої виходить центральна вена (*v. centralis*), що впадає в нижню порожнисту вену. Більшість передньої поверхні розташована в безпосередній близькості від бічної стінки нижньої порожнистої вени. Ступінь цієї близькості залежить від довжини центральної вени надниркової залози і кута впадання її в нижню порожнисту вену. Іноді надниркові залози значною своєю частиною розміщені під веною. Середня частина передньої поверхні зазвичай межує із VII сегментом печінки. Залежно від висоти



**Рис. 2.3.** Анатомічна позиція правої надниркової залози.

розташування надниркової залози змінюються величини площі стикування її з печінкою і нижньою порожнистою веною: чим вище розміщена залоза, тим більша площа контакту з печінкою і менша – з нижньою порожнистою веною й навпаки. Задня поверхня залози стикається з поперековою частиною діафрагми, але не завжди. Медіальні відділи залози, залежно від її розмірів, можуть контактувати з дванадцятипалою кишкою, головкою підшлункової залози, кутом товстої кишки.

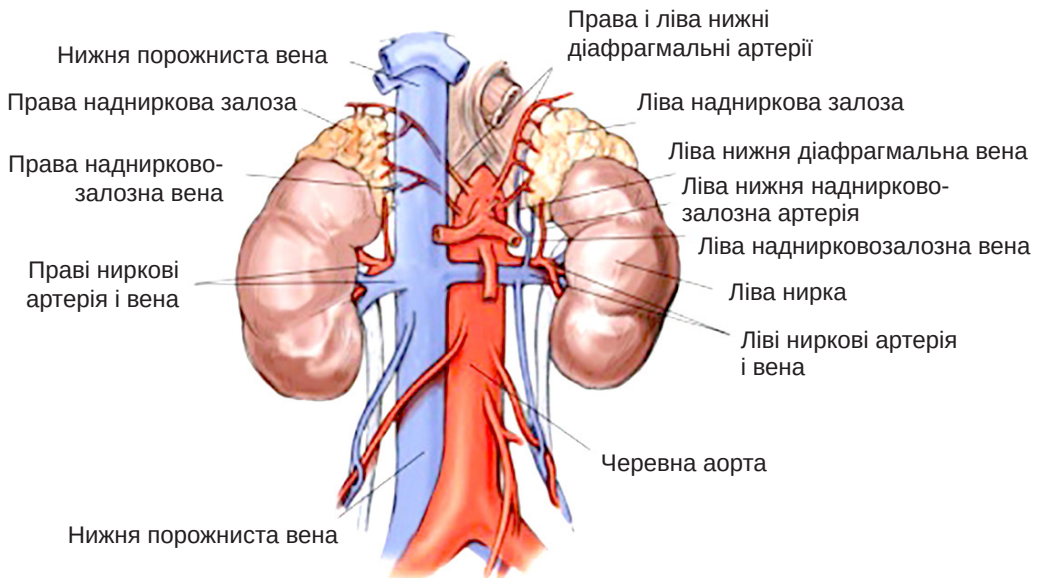
Ліва надниркова залоза розташована між верхнім полюсом нирки, куполом діафрагми, хвостом підшлункової залози, селезінкою та її судинами (рис. 2.4). На передній поверхні залози можна виділити верхню та нижню ділянки. З наявної на передній поверхні борозни виходить центральна вена, яка прямує донизу і впадає в ниркову вену. Верхня поверхня зазвичай буває покрита парієтальною очеревиною сальникової сумки і розміщена поблизу dna шлунка, нижнього полюса селезінки. Нижня ділянка не має очеревинного покриву і може стикатися з хвостом підшлункової залози та магістральними селезінковими судинами. Задня поверхня розташована навпроти лівої ніжки діафрагми або прилягає до неї. Ліва надниркова залоза може зміщуватися до аорти, воріт нирки, що створює додаткові труднощі при її мобілізації. Залоза розміщена спереду від початкового відділу черевного сплетення і відокремлюється від аорти простором, заповненим жировою клітковиною.



**Рис. 2.4.** Анатомічна позиція лівої надниркової залози.

Винятково важливе значення має система кровопостачання надниркових залоз (рис. 2.5). За її допомогою залози виконують основну функцію – доставляють гормони до органів та систем. Наявність чітких уявлень про структуру системи кровопостачання є необхідною умовою успішного проведення оперативних втручань. Приплив крові до надниркових залоз відбувається за численними артеріальними гілками, кількість яких може сягати 40–50. Основними живильними судинами є верхні, середні й нижні наднирковозалозні артерії. Вони відходять, відповідно, від нижньої діафрагмальної артерії, черевної аорти та ниркової артерії. Крім цього, існують додаткові артерії, до яких належать додаткова ниркова артерія, артерія яєчка (яєчника), дугова артерія жирової капсули нирки, іноді – верхня брижова, черевна.

Існує певна регіональна система кровопостачання надниркових залоз. Верхні наднирковозалозні артерії забезпечують кров'ю верхні полюси, передні та задні поверхні залоз, умовно – верхню третину залози. Середні й, у деяких випадках, нижні відділи одержують кров з аортальних середніх наднирковозалозних артерій (середня третина залози). Іноді середні наднирковозалозні артерії взагалі відсутні. Нижні полюси і частина передньої поверхні надниркових залоз кровопостачаються з нижніх наднирковозалозних артерій (нижня третина залози). Урахування цих особливостей має значення і під час резекційних втручань на надниркових залозах. Довжина наднирковозалозних артерій не більша 10,0–30,0 мм, ширина просвіту верхньої артерії становить 0,5–1,0 мм, нижньої – 0,3–0,5 мм.

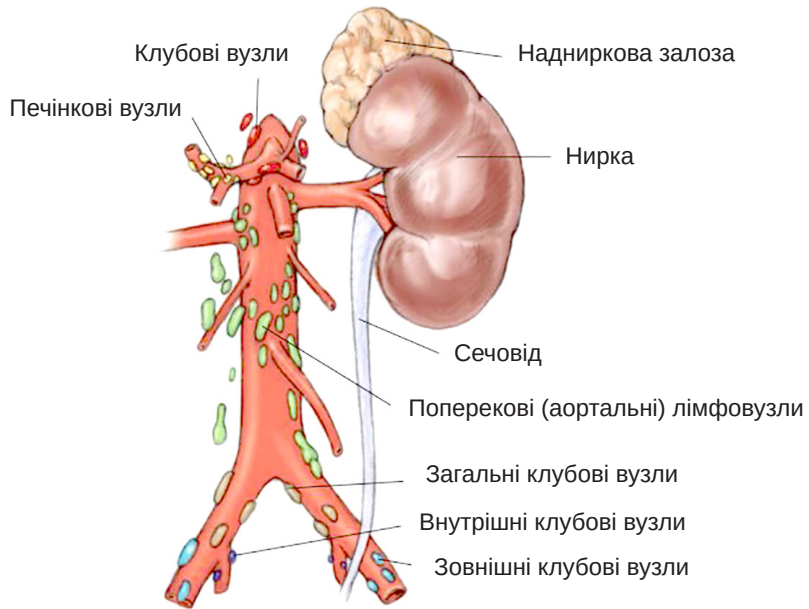


**Рис. 2.5.** Система кровопостачання надниркових залоз.

Від основних артерій кров у наднирковій залозі надходить по численних гілочках другого порядку, нерідко – третього. Проникаючи через капсулу, артеріальні гілочки утворюють підкапсульне сплетення, від якого відходять углиб короткі кіркові артерії, що розповсюджуються по всіх трьох зонах кори і далі – у мозкову речовину. Існують також перфоруючі артерії, що йдуть безпосередньо до мозкового шару. Внутрішньоорганна судинна мережа складається з поверхневих артерій, артеріол, капілярів.

Венозний відтік від надниркових залоз здійснюється у зворотному порядку. Починається венозна система на межі кіркової та мозкової речовин. У сітчастій зоні кори капіляри розширюються і набувають характеру синусів, що переходять у венозні синусоїди мозкової речовини. З'єднуючись разом, ці синусоїди дають початок венам, які зливаються в центральні вени надниркових залоз. Праворуч центральна вена формується з 2–3 внутрішньоорганних прецентральних вен першого порядку, виходячи з воріт залози, частіше на межі верхньої та середньої третин, іде майже поперечно чи косо вгору і впадає в нижню порожнисту вену, її бічну або задню стінку. Довжина правої вени коливається від 1,0–2,0 до 4,0–6,0 мм, рідко – 8,0–10,0 мм, ширина просвіту – 1,0–5,0 мм. Іноді права центральна вена може впадати у ниркову, короткі печінкові вени, розділятися на 2–3 окремі гілки. Ліва центральна вена виходить із залози на межі середньої та нижньої третин, як правило, спрямовується донизу і впадає у ниркову вену, рідко – в нижню діафрагмальну, також може поділятися на гілочки. Довжина лівої центральної вени може досягати 40,0–45,0 мм, у середньому – 20,0–30,0 мм. Вона довшою в осіб доліхоморфної статури і коротшою – брахіморфної. Часто в центральну вену на відстані 0,5–1,0 см від виходу із залози впадає нижня діафрагмальна вена. У ряді випадків існують додаткові вени, що виходять через капсулу на поверхню залози і капсули, які впадають у вени нирки, поперекові вени, нижню діафрагмальну вену. Вони можуть утворювати передні та задні сплетення. Перші праворуч впадають у центральну вену, ліворуч – у нижню діафрагмальну. Із задніх вен відтік здійснюється праворуч у нижню діафрагмальну та порожнисту вени, ліворуч – у ниркову і дугоподібну вени жирової капсули. Вени надниркових залоз мають дуже тонкі стінки, без клапанів, легко травмуються.

Лімфатичні капіляри та судини надниркових залоз об'єднуються у два внутрішньозалозисті сплетення – під капсулою залози та у мозковій речовині (рис. 2.6). Надалі вони формують великі магістралі, які забезпечують відтік лімфи в регіонарні лімфатичні вузли. Вони розміщені переважно на рівні Th11–Th12 позаду аорти. Регіонарними лімфатичними вузлами правої надниркової залози є вузли, розташовані попереду аорти, між аортою і нижньою порожнистою веною, позаду нижньої порожнистої вени та праворуч від аорти. Праві преаортальні вузли розміщені на рівні відходження ниркових та наднирковозалозних артерій, можуть розташовуватися біля кореня нижньої та верхньої брижових артерій. Для лівої надниркової залози регіонарними є вузли, розміщені на рівні відходження від аорти



**Рис. 2.6.** Лімфатична система надниркових залоз.

ниркових, наднирковозалозних артерій та артерій яєчка (яєчника). Ліві латероаортальні та преаортальні вузли зазвичай розташовані у проміжку між відходженням верхньої та нижньої брижових артерій від аорти. Існують численні анастомози лімфатичної системи надниркових залоз із лімфатичними судинами капсули нирок, печінки, діафрагми, підшлункової залози, шлунка.

Наявність розгалуженої мережі лімфатичних судин, пов'язаної з багатьма органами, визначає ризик поширення метастазів злоякісних пухлин надниркових залоз. У зв'язку з цим, за наявності злоякісних пухлин надниркових залоз у багатьох випадках виправданою є лімфодисекція, що включає широку екстирпацію паранефральної жирової клітковини з лімфопровідними шляхами та регіонарними лімфовузлами. Вони розміщені переважно на рівні Th11–Th12 позаду аорти. Загальні уявлення про топографію, синтопію надниркових залоз, судинну та лімфатичну системи є основою для розробки тактико-технічних підходів до хірургічного лікування пухлин, що виходять з них (вибір доступу, етапи мобілізації пухлини, гемостаз, заходи щодо забезпечення безпеки втручання, профілактика). Уявлення про топографо-анатомічні характеристики надниркових залоз є необхідними при виконанні як відкритих втручань, так і ендоскопічних операцій, що є операціями вибору при пухлинах надниркових залоз.



## 2.2. Катехоламіни: синтез, метаболізм, екскреція, ефекти дії

Клінічна симптоматика та всі патологічні процеси, що перебігають в організмі хворих з феохромоцитомою/парагангліомою, визначаються ефектом дії катехоламінів – продуктів секреції клітин пухлини надниркової залози або позанаднирковозалозної локалізації. Катехоламіни (пірокатехоламіни, фенілетиламіни) є фізіологічно активними речовинами, що належать до біогенних моноамінів, медіаторами (норадреналін, дофамін) і гормонами (адреналін, норадреналін) симпатoadреналової (адренергічної) системи. Синтез адреналіну відбувається тільки у мозковій речовині надниркових залоз, де для цього є повний набір необхідних ферментів. Норадреналін і дофамін, крім надниркових залоз, синтезуються у стовбурі головного мозку, симпатичних нейронах, розсіяних по всьому організму, дофамін – у синапсах базальних ядер головного мозку, периферичних тканинах.

Уперше основні етапи біосинтезу катехоламінів намітив наприкінці 50-х років Н. Blaschko [16]. Дослідження продовжили Т. Nagatsu та ін. [17]. Встановлено, що ці процеси перебігають у кілька етапів [18–21] (схема 2.2). Загальним попередником

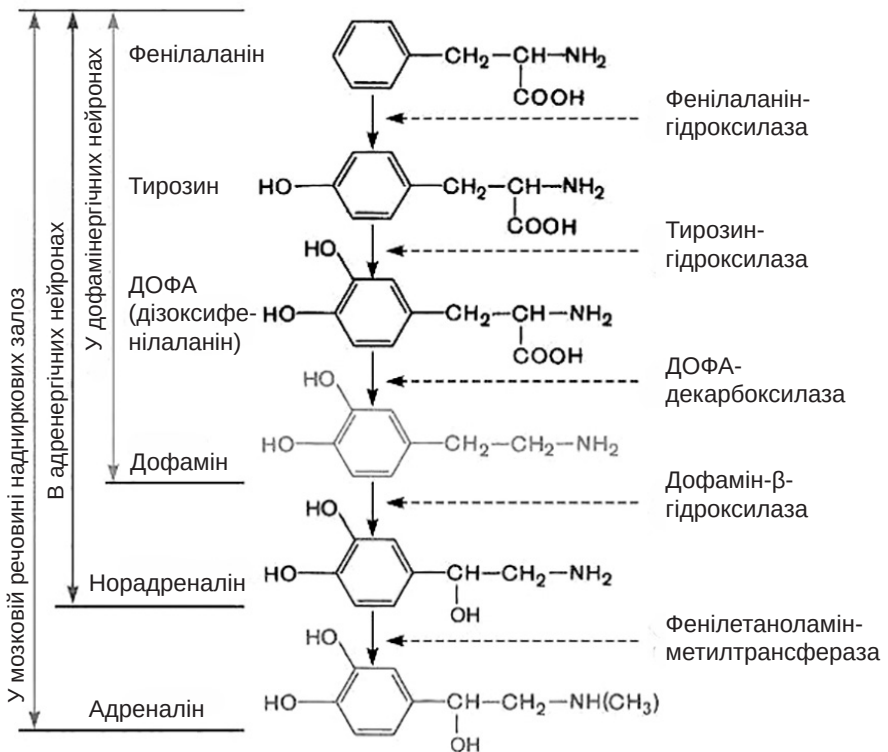


Схема 2.2. Основні етапи синтезу дофаміну, норадреналіну, адреналіну.

катехоламінів є амінокислота L-тирозин, яка надходить в організм з їжею або може утворюватися в печінці з фенілаланіну під впливом ферменту фенілаланінгідроксилази. Кінцеві продукти перетворення тирозину в тканинах різні. У мозковому шарі надниркових залоз процес перебігає до стадії утворення адреналіну, в закінченнях симпатичних нервів – норадреналіну, в деяких нейронах центральної нервової системи він завершується утворенням дофаміну. Під впливом окисного ферменту тирозингідроксилази тирозин перетворюється на 3,4-дигідроксифенілаланін (ДОФА).

Для перебігу цього процесу необхідні кофактори, якими слугують кисень і тетрагідробіоптерин. Вважають, що цей фермент лімітує швидкість процесу біосинтезу катехоламінів та інгібується кінцевими продуктами процесу. Тирозингідроксилаза – головний об'єкт регуляторних впливів на синтез катехоламінів. Перетворення ДОФА на дофамін каталізує фермент ДОФА-декарбоксилаза, кофактором для якої є піридоксальфосфат. Останній відносно не специфічний і може брати участь у декарбоксилюванні інших ароматичних L-амінокислот.

Дофамін піддається гідроксилюванню ферментом дофамін- $\beta$ -гідроксилазою в норадреналін. Для такої реакції потрібна наявність молекулярного кисню та аскорбінової кислоти. Ці процеси перебігають ідентично у мозковому шарі надниркових залоз і місцях скупчення екстраадrenalової хромафінної тканини. У мозковому шарі надниркових залоз норадреналін під впливом ферменту фенілетаноламін-N-метилтрансферази перетворюється на адреналін.

Істотним моментом є те, що синтез цього ферменту індукують глюкокортикоїди, що надходять у мозковий шар із кіркового по портальній венозній системі. Значення глюкокортикоїдів для синтезу адреналіну підкреслюється тим, що клітини мозкового шару, що продукують норадреналін, розташовуються навколо артеріальних судин, тоді як адреналінсинтезуювальні клітини отримують кров переважно з венозних синусів, локалізованих у корі надниркових залоз. У постгангліонарних закінченнях симпатичних нервів адреналін не утворюється, бо відсутня фенілетаноламін-N-метилтрансфераза. Катехоламіни синтезуються у спеціалізованих органелах клітини – везикулах (резервні гранули), де вони перебувають у пов'язаній формі в комплексі з аденозинтрифосфатом та специфічними білками – хромогранінами [22–24]. Вміст катехоламінів у різних гранулах буває різним за кількісним та якісним складом: в одних зберігається тільки адреналін, в інших – норадреналін або обидва разом. Катехоламіни вивільняються з надниркових залоз і закінчень симпатичних нервів під впливом стресу, фізичних та емоційних навантажень, при підвищенні артеріального тиску, гіпоглікемії тощо. Секреція катехоламінів походить із гранул шляхом екзоцитозу за наявності іонів кальцію. У результаті вони потрапляють у позаклітинний простір. При нервовому імпульсі везикули наближаються до синаптичної мембрани та виділяють медіатор у синаптичну щілину [25, 26]. Разом із катехоламінами в синаптичну щілину надходить феніл- $\beta$ -гідроксилаза, яка каталізує утворення норадреналіну з дофамі-



ну. Приблизно 60–90 % катехоламінів, що вивільнилися при нервовому імпульсі, знову захоплюються адренергічними нейронами та надходять у везикули. Слід зазначити, що у феохромоцитах активність ферментів, що регулюють синтез катехоламінів, зазвичай буває підвищеною [27, 28].

Катехоламіни розпадаються під впливом двох ферментних систем: катехол-О-метилтрансферази та моноаміноксидази. Під впливом катехол-О-метилтрансферази за наявності донора метилових груп – S-аденозилметіоніну адреналін перетворюється на метанефрин, норадреналін – на норметанефрин, які під впливом моноаміноксидази переходять у альдегіди і далі, за наявності альдегід-оксидази – у ванілілмигдальну кислоту. При зміні порядку дії названих ферментів, появи додаткових сполук можливі варіанти утворення проміжних продуктів розпаду, але кінцевим залишається ванілілмигдальна кислота [29–31].

Традиційно феохромоцитому розглядають як гормонально-активну пухлину, патогенез і клінічна симптоматика якої зумовлені підвищеним продукуванням катехоламінів та їх впливом на органи і системи людського організму. Насправді ці пухлини мають різноманітні гормональні, біохімічні, морфологічні, генетичні та інші характеристики. У них виробляються з різною інтенсивністю різні види та різна кількість катехоламінів, з певною повнотою і швидкістю перебігають метаболічні процеси. Усі ці фактори впливають на спектр та інтенсивність клінічних симптомів і ознак, а також можуть бути додатковими джерелами інформації про розміри та локалізацію пухлини (наднирковозалозна, екстраадrenalова), її доброякісну чи злоякісну природу, спорадичне або спадкове походження.

Механізми та ефекти дії катехоламінів на організм у цілому й окремі системи та органи в нормі й при патологічних станах, зокрема при хромафінних пухлинах, вивчали протягом кількох десятиліть. Їх детально описано в численних монографіях, посібниках, оглядах [32–42].

Як зазначено вище, катехоламіни, що належать до біогенних амінів, є медіаторами (норадреналін, дофамін) та гормонами (адреналін, норадреналін) симпатoadrenalової (адренергічної) системи. Регуляторні функції цієї системи здійснюються через мозкову речовину надниркових залоз та адренергічні нейрони симпатичної нервової системи. Продукування їх у фізіологічних обсягах забезпечує нормальне функціонування численних органів та систем. Накопичення у надлишковій кількості, наприклад гіперпродукування пухлиною, призводить до розвитку різних патологічних станів.

Мозковий шар надниркової залози можна розглядати як продовження симпатичної нервової системи. У хромафінних клітинах мозкової речовини закінчуються прегангліонарні волокна переважно червоного нерва, а сама мозкова речовина є макроскопічним постгангліонарним нейроном, в якому продукуються катехоламіни, що містять 80 % адреналіну, 20 % норадреналіну і менше 1 % дофаміну. В цілому нині адреналін і норадреналін виконують такі функції, як: збереження гомеостазу (артеріальний тиск, рівень глікемії тощо); невідкладна реакція на

стрес (страх, боротьба та ін.), швидка перебудова метаболізму, вивільнення інших гормонів стресу; адаптаційно-трофічна, забезпечення нормальної роботи систем організму як опору чинникам середовища (резистентність) чи поступки середовищу (толерантність). Біологічна активність катехоламінів полягає в їх здатності впливати на функціональний стан органів та систем, а також на інтенсивність метаболічних процесів в організмі (табл. 2.1).

**Таблиця 2.1. Ефекти дії катехоламінів в організмі**

Ефекти	Адреналін	Норадреналін
Серцеві		
Ударний об'єм	+	-
Частота серцевих скорочень	++	+
Серцевий викид	+++	0, -
Аритмія	++++	++++
Коронарний кровотік	++	++
Артеріальний тиск		
Систолічний	+++	+++
Діастолічний	+, 0, -	++
Середній артеріальний	+	++
Середній легеневий	++	++
Периферичний кровотік		
Загальний периферичний опір	-	++
Мозковий кровотік	+	0, -
М'язовий кровотік	+++	0, -
Шкірний кровотік	--	--
Нирковий кровотік	-	--
Кровотік у внутрішніх органах	+++	
Метаболічні ефекти		
Глюкоза крові	+++	0, +
Споживання кисню	++	0, -
Молочна кислота	+++	0, +

У закінченнях постгангліонарних симпатичних нервів, що іннервують судини, серце та інші тканини, секретується норадреналін, який, будучи нейротрансмітером, впливає на клітини і тканини, розташовані в безпосередній близькості. Виділення адреналіну мозковою речовиною надниркових залоз та норадреналіну закінченнями симпатичних нервів може реалізуватися у вигляді загального впливу на організм або локального на певний орган чи тканину. Зокрема, вони збуджують діяльність центральної нервової системи, спричиняють посилення і підвищення частоти серцевих скорочень, розслаблення гладких м'язів кишечника та бронхів, збільшують або зменшують периферичний опір судин, стимулюють глікогеноліз і ліполіз, підвищують інтенсивність азотистого обміну, впливають на перенесення іонів натрію, калію, кальцію через клітинні мембрани. Викликаючи вазоспазм у більшості судинних зон, катехоламіни, проте, сприяють розслабленню трахеальної та бронхіальної мускулатури, можуть збільшувати або зменшувати бронхіальну секрецію. Вони також знижують тонус, перистальтику кишечника та пригнічують секрецію. Помірна адренергічна активність стимулює секрецію реніну нирками, зниження тонусу жовчного міхура, детрузора сечового міхура.

Катехоламіни мають певні метаболічні ефекти. В основному вони характерні для адреналіну, меншою мірою – для норадреналіну. Адреналін у нормальній концентрації впливає на білковий обмін, проявляючи анаболічний ефект, у великій – катаболічний. Високий рівень адреналіну сприяє розвитку гіперглікемії, активує секрецію глюкагону та пригнічує – інсуліну. Під впливом надлишку адреналіну посилюється глікогеноліз у печінці й м'язах та активується глюконеогенез у печінці й нирках. Захоплення глюкози в м'язах, серці, жировій тканині знижується. Під впливом адреналіну посилюється ліполіз у жировій тканині, активуються кетогенез у печінці й використання жирних кислот та ацетооцтової кислоти як джерел енергії у серцевому м'язі, нирках, скелетних м'язах. Під його впливом збільшується систолічний викид та зменшується загальний периферичний опір; норадреналін не впливає на перший показник та підвищує другий. Кровотік у мозку, м'язах під впливом адреналіну збільшується, норадреналіну – трохи зменшується. Адреналін розслаблює бронхіальні м'язи, матку, а норадреналін – скорочує. На центральну нервову систему адреналін діє збудливо, спричиняє тривогу, занепокоєння, норадреналін не впливає. Норадреналін, на відміну від адреналіну, може зменшувати частоту серцевих скорочень.

Фізіологічні ефекти катехоламінів реалізуються завдяки їх здатності зв'язуватися зі специфічними, чутливими утворами, локалізованими в мембрані ефекторних клітин, – адренорецепторами і через них впливати на адренореактивні системи клітин (табл. 2.2). Механізм дії та кінцевий ефект гормонів бувають різними залежно від типів рецепторів на клітинах, їх кількості та вмісту гормону в крові. Відомі два класи таких рецепторів:  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренергічні. Уперше їх описав у 1948 р. R. Ahlquist [33]. Рецептори катехоламінів є специфічними глікопротеїнами, які передають сигнал від гормону в клітину за допомогою різних вторинних посередників. Відповідно до фізіологічних та біохімічних реакцій на самі катехоламіни

**Таблиця 2.2. Адренергічні ефекти катехоламінів на деякі органи та системи**

Органи, системи, види обміну	Дія через $\alpha$ -адренорецептори	Дія через $\beta$ -адренорецептори
Серце	Ектопічне збудження	Збільшення частоти та сили серцевих скорочень
Кровоносні судини м'язів	Незначне зменшення швидкості кровотоку, звуження судин	Значне збільшення швидкості кровотоку, розширення судин
Кровоносні судини мозку	Зменшення швидкості кровотоку, звуження судин	Збільшення швидкості кровотоку, розширення судин
Кровоносні судини черевної порожнини	Значне зменшення швидкості кровотоку, звуження судин	Незначне збільшення швидкості кровотоку
Кровоносні судини нирок	Значне зменшення швидкості кровотоку	Ефекту немає
Кровоносні судини шкіри	Значне зменшення швидкості кровотоку, звуження судин	Незначне збільшення швидкості кровотоку
Селезінка	Скорочення селезінки	Ефекту немає
Бронхи	Ефекту немає	Розширення бронхів
Кишечник	Розслаблення гладких м'язів	Розслаблення гладких м'язів
Матка	Порушення скорочення міометрія	Пригнічення скорочення міометрія
Сфінктер та дилататор зіниці	Розширення	Ефекту немає
Вуглеводний обмін	Гіперглікемія	Гіперлактацидемія
Жировий обмін	Мобілізація жирових депо	Ефекту немає

або синтетичні аналоги та чутливості до різних блокаторів, адренорецептори, як вказано вище, поділяють на дві групи:  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори. Це визначає характер їх впливу на метаболізм клітин-мішеней. Адреналін приблизно однаковою мірою взаємодіє (активує) як з  $\alpha$ -, так і з  $\beta$ -рецепторами, норадреналін – переважно з  $\alpha$ -рецепторами. Наприклад, блокатор фентоламін інгібує  $\alpha$ -адренорецептори, а пропарнолол –  $\beta$ -адренорецептори.

Вивчення різних характеристик  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів дозволило уточнити їх класифікацію та, відповідно, додатково виділити по два підтипи кожного з них. Обидва підтипи  $\alpha$ -адренорецепторів ( $\alpha_1$ - й  $\alpha_2$ -) активує норадреналін та блокує фентоламін. Однак  $\alpha_1$ -адренорецептори більш чутливі до адреноміметика фенілефедрину та блокатора празозину,  $\alpha_2$ -адренорецептри – до адреноміметика клонідину і блокаторів ідозоксану, йохімбіну. Обидва підтипи  $\beta$ -адренорецепторів ( $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -) активує адреноміметик ізопропіл-норадреналін і блокує пропарнолол. Паралельно  $\beta_1$ -адренорецептори більш чутливі до норадреналіну та блокатора практололу, ніж  $\beta_2$ -адренорецепти, але значно менш чутливі до адреноміметика салбутамолу. Таку подібність ефектів можна пояснити загальними характеристиками будови катехоламінів, що зумовлює їх здатність до взаємодії з будь-яким видом адренорецепторів. Розбіжності в характері біологічної активності катехоламінів визначаються різним ступенем їх спорідненості з адренорецепторами різних видів. Через різні види адренорецепторів виникають різні клітинні ефекти, які бувають протилежними чи синергічними. Наприклад, через  $\alpha_1$ -адренорецептори відбувається скорочення гладких м'язів судин, бронхів, матки, уретри, а через  $\beta_2$ -адренорецептори – розслаблення гладких м'язів цих органів. Глікогеноліз у печінці прискорюється через  $\alpha_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецептори. Знання такої “мозаїки” механізмів та ефектів дії катехоламінів в організмі є необхідним як для селективного визначення показань до застосування самих катехоламінів, так і для вибору засобів, що пригнічують їх активність при патологічних станах.

Біологічну активність катехоламінів слід розглядати спільно з біологічними ефектами систем, що взаємодіють із ними. Катехоламіни беруть участь у вивільненні рилізінг-факторів гіпоталамуса, кортикотропіну, соматотропіну, пролактину гіпофізом. Не залишається без їх впливу продукування інсуліну підшлунковою залозою, реніну – нирками. Кортикостероїди посилюють дію катехоламінів на серцево-судинну та центральну нервову системи. Тироксин впливає на метаболізм катехоламінів. Інсулін є антагоністом їх дії на вуглеводний та жировий метаболізм.

Описані ефекти дії катехоламінів мають місце, коли обсяг їх продукування не виходить за межі фізіологічних потреб організму. Короткочасний надлишковий їх викид у відповідь на несприятливі впливи зовнішнього середовища або порушення гомеостазу має компенсаторний характер і врівноважується зазвичай після стабілізації тих чи інших функцій. Внаслідок постійного тривалого гіперпродукування та переповнення організму надмірною кількістю катехоламінів, що спостерігають при пухлинах хромафінної тканини, розвиваються патологічні реакції – симптоми, синдроми, які характеризують наявність феохромоцитом/парагангліоми і загрожують здоров'ю та існуванню організму.

Описані морфофункціональні характеристики хромафінної тканини дають можливість схематично уявити картину патогенезу пухлин, що виходять з неї, приблизно таким чином:

1. Патогенез феохромоцитом/парагангліоми нерозривно пов'язаний із патофізіологічними ефектами гіперпродукування катехоламінів пухлиною.

2. Надмірна стимуляція всіх видів адренорецепторів визначає гемодинамічні та метаболічні прояви захворювання з переважанням серцево-судинних змін.
3. Приблизно 2/3 пухлин секретують підвищену кількість адреналіну та нор-адреналіну, 1/3 – лише норадреналін, рідкісні злоякісні пухлини – дофамін.
4. Переважна секреція пухлиною норадреналіну визначає більш виражену вазоконстрикторну дію, можливість поєднання артеріальної гіпертензії з рефлекторною брадикардією, високоамплітудною та злоякісною за клінічним перебігом артеріальною гіпертензією.
5. Менш виражена вазоконстрикція у відповідь на дію надлишку адреналіну пов'язана зі стимуляцією  $\beta$ -адренорецепторів, що визначають розширення судин.
6. Дуже рідкісні феохромоцитоми секретують лише дофамін. Клінічно це проявляється “запальним синдромом”, лихоманкою, втратою маси тіла, збільшенням швидкості осідання еритроцитів.
7. Тривала стимуляція адренорецепторів при феохромоцитомі супроводжується зниженням їх чутливості до катехоламінів шляхом зменшення щільності рецепторів на поверхні клітин та порушення їх взаємодії з катехоламінами.
8. У хворих з феохромоцитомою порушується загальний системний контроль гемодинаміки, що особливо значимо в поєднанні з відносною гіповолемією, яка виникає внаслідок централізації кровообігу, екстравазації плазми при зміні проникності судинної стінки та підвищеного потовиділення.
9. При феохромоцитомі гіповолемія зі схильністю до ортостатичних порушень є одним із провідних синдромів, що визначають тяжкість стану хворого.
10. Пряму рецепторну залежність мають такі симптоми феохромоцитомі, як посилене потовиділення (стимуляція  $\alpha$ -адренорецепторів потових залоз) та зменшення маси тіла (ліполіз за рахунок стимуляції  $\beta$ -адренорецепторів).
11. Контрінсулярний ефект надлишкового рівня катехоламінів у крові визначає розвиток у хворих з феохромоцитомою вторинного діабету або порушення толерантності до глюкози. Хронологічний зв'язок гіпертензивних кризів з гіперглікемією є самостійним діагностичним симптомом феохромоцитомі.
12. Надлишок катехоламінів також є причиною нейтрофільного лейкоцитозу. Стимуляція адренорецепторів кишечника пригнічує його моторну функцію та підвищує тонус сфінктерів харчового каналу, що призводить до виникнення у хворих хронічних закрепів.
13. Поряд з катехоламінами феохромоцитома може секретувати низку інших вазоактивних субстанцій, що беруть участь у регуляції судинного тону (серотонін, вазоактивний інтестинальний пептид, нейропептид Y).
14. Кінцевий результат взаємодії всіх компонентів секреції визначає різноманітність клінічних варіантів захворювання.

## Список літератури

1. K, Schutz Avisse C, Marcuc C, Patey M, a. al. Surgical anatomy and embryology of the adrenal glands. *Surg. Clin. North Am.* 2000;80(1):403-415.
2. Unsicker K, Huber G, a. al. The cromaffin cells and its development. *Neurochem. Res.* 2005;6-7:921-925.
3. Huber K. The sympathoadrenal cell lineage, specification, diversification and new perspectives. *Dev. Biol.* 2006;298(2):335-343.
4. Huber K, Kalcheim K, Unsicker K. The development of the chromaffin cell lineage from the neural crest. *Auton. Neurosci.* 2009;1:10-16.
5. Adams M, Bronner-Fraser M, Review: The role of neural crest cells in the endocrine system. *Endocr. Pathol.* 2009;20(2):92-100.
6. Shutkmaster S, Schier M, Huber K, a. al. Sympathetic neuron and chromaffin cells share a common progenitor in the neural crest. *Neurol. Dev.* 2013;8:12. [doi 10.1186/1749-8104-8-12].
7. Vasudevan S, Brandt M. Adrenal gland embiology, anatomy and physiology. - *Endocr. Surg. Children* (P. Ledbetter, P. Jonson eds.). – Berlin: Springer, 2018:75-85.
8. Langman J. *Medical Embriology.* Baltimore: Williams a. Wilkins, 1969:386 p.
9. Mackay G, Rosenheim S. *Pathology of tumors of the adrenal medulla.* - Endocrine and nonendocrine hormone-producing tumors. Huston: Year Book Medical Publishers, 1971;241-251.
10. Soffer L, Dorfman R, Gabrilove J. *The Human Adrenal Gland.* Philadelphia: Leacc Febriger, 1961:499 p.
11. Hervanen A. Development of the catecholamine-storing cells in human fetal paraganglia and adrenal medulla: a histochemical and electron microscopical study. *Acta. Phyiol. Scand (Suppl.).* 1971;368:94.
12. Wilkersom J, Van de Water J, Goepfert H. Role of the embryonic induction in benign transformation of neuroblastomas. *Cancer.* 1967;20:1335-1342.
13. Coupland R, *The natural history of the chromaffin cells.* London: Longmans Green a. Co. Ltd., 1985:279 p..
14. Whalen R, Althausen A, Daniels J. Extraadrenal pheochromocytoma. *J. Urol.* 1992;147:1-10.
15. Pick L. Das ganglioma embrionale sympathicum (Sympathoma embrionale) eine typische bosartige geschwuestform des sympathischen nerwensystems. *Berl. Klin. Wochenschr.* 1912;49:16-22.
16. Blaschko H. The development of current concepts of catecholamine formation. *Pharmacol. Rev.* 1959;11:307-316.
17. Nagatsu T, Levitt M, Udenfriends S. Tyrosine hydroxylase the initial step in norepinephrine biosynthesis. *J. Biol. Chem.* 1964;239:2910-2917.
18. Okuno S, Fujisawa H. Conversion of tyrosine hydroxylase to stable and inactive form by the end products. *J. Neurochem.* 1991;57:53-60.
19. Fitzpatric P. Tetrahydropterin – dependent amino acid hydroxylases. *Annu. Rev. Biochem.* 1999;68:355-381.
20. Blaschko H, Muschol E. (eds.) *Catecholamines. Handbuch der experimentellen pharmakologie.* Vol.33. Berlin: Springer Verlag, 1972, 1054 p.
21. Blaschko H. A half-century of research on catecholamine biosynthesis. *J. Applied Cardiology.* 1987;171-183.



22. Zigmond R, Schwarzschild M, Rittenhouse A. Acute regulation of the tyrosine hydroxylase by nerve activity and neurotransmitters via phosphorylation. *Ann. Rev. Neurosci.* 1989;12:415-461.
23. Nagatsu T. Tyrosine hydroxylase: human isoforms structure and regulation in physiology and pathology. *Essays Biochem.* 1995;30:15-35.
24. Jahn R, Sudhof T. Synaptic vesicles and exocytosis. *Annu. Rev. Neurosci.* 1994;17:219-246.
25. Vollmer R. Selective neural regulation of epinephrine and norepinephrine cells in the adrenal medulla – cardiovascular implication. *Clin. Exper. Hypertens.* 1996;18:731-750.
26. Kimura N, Mitura Y, Nagatsu J, a. al. Catecholamine synthesizing enzymes in 70 cases of functioning and nonfunctioning pheochromocytoma and extradrenal paraganglioma. *Virchows Arch. Pathol. Anat. Histopathol.* 1992;421:25-32.
27. Tumer N, Brown J, Carballera A. Tyrosine hydroxylase gene expression in varying forms of human pheochromocytoma. *Life Sci.* 1996;59:1659-1665.
28. Tyce B, Chritton S, Barnes R., a. al. The adrenal gland as a source of dihydroxyphenil-alanin and catecholamine metabolism. *Adv. Pharmacol.* 1998;42:370-373.
29. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, a. al. Plasma metanephrines as markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors . *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:2175-2185.
30. Eisenhofer G. Free or total metanephrines for diagnosis of pheochromocytoma: What is the difference? *Clin Chem.* 2001;47:088-989.
31. Eiden L, Zhihong-Jang S. What's new in endocrinology: The chromaffin cell. *Frontier in Endocrinology.* 2018;9:711.1-11.
32. Carbone E, Borges R, Eiden L, a. al. Chromaffin cells of the adrenal medulla: Physiology, Pharmacology and Diseases. *Comprehensive Physiology.* 2019;9:1443-1502.
33. Ahlquist R. A Study of the adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* 1948;153:586-600.
34. Goldstein D, Eisenhofer G, McCarty (eds.). *Catecholamines: Bridging Basic Science with Clinical Medicine*, Vol. 42. San-Diego: Academic Press, 1997;1084 p.
35. Grossman A, Kaltsas G. Adrenal medulla and pathology. - *Comprehensive Clinical Endocrinology* (G. Besser M.Torner eds), - Philadelphia: Elsevier Science, 2002;223-237.
36. Lehnert H. (ed). *Pheochromocytoma. Pathophysiology and Clinical Management.* Basel: Karger, 2004;168.
37. Pacak K, Eisenhofer G, Lenders J. *Pheochromocytoma. Diagnosis. Localisation and Treatment.* John Willey a. Sons, 2008:184 p.
38. Pacak K, Taieb D (eds.) *Pheochromocytoma (PHEO) and Paraganglioma (PGL).* Basel: 2019:380.
39. Eiden L. Catecholamine research in 21th century. *Abstracts and Graphical Abstracts.* 10<sup>th</sup> International Catecholamine Symposium. Elsevier, 2014 328 p.
40. Acton Q. *Catecholamine receptors – Advances in reseadch and application.* Scholary Editions, 2013:131 p.
41. Boggs J. *Pheochromocytoma. Today and Tomorrow.* Foster Academics, 2015:178.
42. Landsberg L. (eds). *Pheochromocytomas, Paragangliomas and Disorders of the Sympathoadrenal System. Clinical Features, Diagnosis, Management.* Humana Press, 2018:220.

## Класифікація та епідеміологія пухлин хромафінної тканини

### 3.1. Класифікація феохромоцитом/парагангліоми

Будь-яка медична класифікація має на меті впорядкувати уявлення про об'єкт, який розглядають, у даному випадку – захворювання, за можливості в стислій формі визначити його основні етіопатогенетичні, патофізіологічні, морфологічні та інші характеристики, представити існуючі клінічні форми (варіанти), стадії розвитку, дані про тяжкість патологічного процесу, результати лікування, ускладнення, прогноз. Елементами класифікації для пухлин повинні бути відомості про поширеність та локалізацію. Для пухлин ендокринних залоз вкрай важливими є уявлення про їх функціональну (гормональну) активність та відповідні клінічні гормональні синдроми. Дані про морфогенез пухлин (доброякісних або злоякісних) є визначальними для вибору методів лікування, часто комбінованих, прогнозу.

Природно, що жодна класифікація не може повністю та вичерпно відповідати таким вимогам. У зв'язку з цим, пропонуються різні варіанти класифікацій, які включають більшою чи меншою мірою перелічені вище характеристики захворювань або їх поєднання в різних варіантах. Прогрес щодо різних форм патології, поява нових знань нерідко змушують переглядати існуючі класифікації, вносити відповідні корективи, виключати застарілі категорії, додавати нові. Такі підходи є цілком прийнятними і для пухлин хромафінної тканини, уявлення про які зазнали істотних змін протягом попередніх десятиліть.

Клінічна картина феохромоцитом/парагангліоми характеризується крайньою варіабельністю та мінливістю при їх різних формах та на різних етапах перебігу захворювання. Для розуміння сутності цієї патології і правильного орієнтування у всьому різноманітті її клінічних проявів велике значення має чітка класифікація, яка була б простою та зручною для постійного користування. Наявність такої класифікації дозволить полегшити діагностику, вибрати відповідні методи передопераційної підготовки, знеболювання і безпечного проведення оперативного втручання, оцінити результати лікування та прогноз.

Існують досить численні клінічні класифікації пухлин хромафінної тканини. Вони базуються на поділі пухлин за морфогенезом, локалізацією, поширеністю, гормональною активністю, варіантами клінічного перебігу, генетичними характеристиками. Усі характеристики мають свої переваги та недоліки. Підходячи до класифікації феохромоцитом/парагангліоми, насамперед слід зупинитися на питаннях номенклатури. У літературі відсутня єдина думка про найменування пухлин хромафінної тканини. Одні автори називають пухлину феохромоцитомою із зазначенням локалізації (наднирковозалозна, позанаднирковозалозна), інші – парагангліомою (наднирковозалозна та позанаднирковозалозна). Деякі автори пропонують для пухлин хромафінної тканини наднирковозалозної локалізації залишити назву “феохромоцитома”, а для позанаднирковозалозної – “парагангліома”. Рекомендують також терміни “наднирковозалозна парагангліома”, “позанаднирковозалозна феохромоцитома”. Дані терміни є, зрештою, обґрунтованими і правильними, але невпорядковане використання їх у різних публікаціях та інших медичних документах створює певну плутанину. Також виникають труднощі у практичних фахівців, особливо тих, хто мало або недостатньо ознайомлений із цими питаннями.

Фактично терміни “феохромоцитома” і “парагангліома” можна розглядати як синоніми, оскільки ці пухлини розвиваються з хромафінної тканини мозкової речовини надниркових залоз, симпатичних та парасимпатичних парагангліїв позанаднирковозалозної локалізації, що містять хромафінні клітини, наприклад, параганглії симпатичного ланцюжка, тільця Цукеркандля. Формально мозкова речовина надниркової залози також є симпатичним параганглієм. У такій ситуації доцільно зберегти найменування “феохромоцитома” для хромафінної пухлини, що виходить з надниркових залоз, а пухлину із симпатичних та парасимпатичних гангліїв поза наднирковими залозами називати парагангліомою з уточненням і в тому, і в іншому випадках їх локалізації. Назва “феохромоцитома” є історичною даниною пам’яті, вона базується на одній із властивостей її клітин – забарвлюватися у помаранчевий колір солями хрому. Враховуючи принципи номенклатури хромафінних пухлин, що остаточно не склалися, ми вважаємо можливим у подальшому викладі в основному користуватися терміном “феохромоцитома” із зазначенням, у разі необхідності, її локалізації, наприклад, феохромоцитома сечового міхура, хоча “право громадянства” матиме термін “парагангліома”. Термін “парагангліома” може виявитися кращим для топічної характеристики хромафінних пухлин, гормонально-неактивних парасимпатичних парагангліом.

Найбільш істотним питанням класифікації є поділ хромафінних пухлин за їх морфогенезом на доброякісні та злоякісні. Тут і клініцисти, і морфологи стикаються із суттєвими труднощами. Основним методом диференціації новоутворень за цією ознакою є гістоморфологічний, який застосовують для більшості пухлин інших локалізацій. Для хромафінних пухлин, згідно з уявленнями останнього часу, він є певною мірою безпідставним. Деякі морфологічні ознаки і характеристики доброякісних та злоякісних феохромоцитів майже ідентичні в багатьох хворих обох категорій. Єдиною достовірною ознакою злоякісності феохромоцитом/парагангліоми, за сучасними класифікаціями, пропонується вважати наявність метастазів, тобто наявність вогнищ пухлинного росту в місцях, де хромафінна тканина в нормі відсутня.

Метастази можна виявляти при первинному зверненні хворого, інколи ж – через багато років після операції. Тобто невизначеність діагнозу може зберігатися тривалий час. Такі класичні ознаки злоякісності пухлин, як судинна і капсулярна інвазія, ядерний плеоморфізм, атипові фігури мітозу, вогнища некрозу, ряд гістохімічних показників та інші, нерідко однаково часто властиві доброякісним і злоякісним феохромоцитам. Маловдалими можна вважати спроби бальної оцінки ступеня злоякісності новоутворень, коли кожній ознаці присвоюють певну кількість балів залежно від їх достовірності та за сумою балів роблять висновок – є пухлина доброякісною чи злоякісною. Тому в багатьох зарубіжних джерелах у характеристиці хромафінних пухлин пропонується виключити визначення “доброякісна феохромоцитома/парагангліома” та вважати такі пухлини потенційно злоякісними, а власне злоякісними – лише за наявності метастазів. З такими підходами важко погодитися, бо всі хромафінні пухлини (крім тих з виявленими метастазами до моменту встановлення діагнозу) потрапляють у розряд потенційно злоякісних і цей діагноз може зберігатися невизначено тривалий час або все життя пацієнта, навіть якщо не з’являються метастази. Практика, однак, свідчить про те, що більшість хромафінних пухлин усе ж таки є клінічно доброякісними і хворі після радикальних операцій виліковуються повністю. Отже, дані підходи не є виходом із невизначеного становища. Єдиний висновок, який можна зробити в даній ситуації, це те, що даній категорії хворих необхідно приділяти підвищену увагу, що полягає в ретельному довгостроковому спостереженні, регулярному контролі катехоламінів та ін.

У Класифікації пухлин ендокринних органів, яку запропонувала у 2004 р. Всесвітня організація охорони здоров’я (ВООЗ) [1], феохромоцитома визначається як пухлина з клітин хромафінної тканини, що виходить із мозкової речовини надниркових залоз. Фактично вона сприймається як інтраадrenalова симпатична парагангліома. Феохромоцитома буває доброякісною та злоякісною. Пухлину, що виходить із скупчень хромафінних клітин поза наднирковими залозами – парагангліїв, класифікують як парагангліому, симпатичну і парасимпатичну. Вона також буває доброякісною та злоякісною. Парагангліоми поділяють за основною вихідною локалізацією в організмі: симпатичні – медіастинальні, заочеревинні, тазові; парасимпатичні – каротидні, югулотимпанічні, ларингеальні, аорто-пуль-

мональні, параортальні. Такий поділ дозволяє підкреслити суттєві відмінні характеристики, які слід враховувати у клінічній практиці та при проведенні наукових досліджень.

У 2017 р. ВООЗ запропонувала четверту вдосконалену редакцію Класифікації ендокринних пухлин [2, 3]. Пухлини надниркових залоз представлено у двох розділах: “Пухлини кори надниркових залоз” і “Пухлини мозкової речовини надниркових залоз та позанаднирковозалозні параангліоми”. Пухлини кори надниркових залоз класифіковано так: карцинома кори, аденома кори, пухлини статевого стромального зачатка, аденоматоїдні пухлини, мезенхімальні та стромальні пухлини (мієлоліпома, шваннома), судинні й вторинні пухлини, композитні та ін.

Для Класифікації пухлин хромафінної тканини рекомендують користуватися такими основними положеннями:

1. Феохромоцитома надниркових залоз походить з їх мозкової речовини, що підтверджує і її номенклатурне найменування.
2. Параангліома походить з позанаднирковозалозних параангліїв. За біологічною та клінічною сутністю параангліоми поділяють на підгрупи:
  - а) параангліома розвивається з парасимпатичних параангліїв, які переважно не секретують катехоламінів; зазначають її локалізацію (голова, шия), що вважають підтвердженням її парасимпатичного генезу; рідко парасимпатична параангліома може розташовуватися у верхньому середостінні по ходу блукаючого нерва;
  - б) симпатична параангліома розвивається із симпатичних параангліїв, що локалізуються від основи черепа до дна таза; приблизно 85 % таких пухлин розміщені нижче за діафрагму; більшість є гормоносекретувальними.
3. Метастатична феохромоцитома/параангліома визначається як новоутворення однієї із зазначених вище категорій плюс наявність вогнищ хромафінної пухлини в місцях, де хромафінна тканина в нормі відсутня; фактично це еквівалент терміна “злаякісна феохромоцитома/параангліома”.
4. Термін “доброякісна феохромоцитома/параангліома” пропонується виключити, враховуючи те, що всі ці пухлини мають злаякісний потенціал.

Таким чином, остання редакція Класифікації пухлин хромафінної тканини, яку запропонувала ВООЗ, передбачає наявність двох категорій пухлин залежно від їх локалізації: феохромоцитоми, що виходить з мозкової речовини надниркових залоз, і параангліоми, яка виходить з позанаднирковозалозних скупчень хромафінних клітин. Параангліоми, у свою чергу, залежно від локалізації та походження, поділяють на дві підгрупи: симпатичні (середостіння, заочеревинний простір, таз) і парасимпатичні (голова, шия, частково верхнє середостіння). Парасимпатичні параангліоми майже всі гормонально-неактивні й зазвичай виходять із чотирьох груп параангліїв: каротидних, югулотимпанічних, вагальних, ларингеальних. Симпатичні параангліоми майже всі є гормоносекретувальними і виходять із параангліїв симпатичних нервів. З класифікації виключено поняття “доброякісна феохромоцитома/параангліома”, яке замінили терміном “пухлина зі злаякісним

потенціалом”, і нарешті, замість поняття “злоякісна пухлина” запропоновано термін “метастатична феохромоцитома/парагангліома”.

Американський об’єднаний комітет раку (AJCC) запропонував Класифікацію злоякісних хромафінних пухлин за системою TNM з урахуванням поширеності й розмірів пухлини, наявності регіонарних та/або віддалених метастазів [4, 5]. Для характеристики пухлин T використовують три ступені: T1 – розміри до 5,0 см, T2 – понад 5,0 см, T3 – наявність пухлини будь-яких розмірів з ознаками інвазії у навколишні тканини та структури. Відсутність чи наявність регіонарних метастазів характеризується символами N0 і N1. Аналогічно визначаються віддалені метастази – M0 та M1. Залежно від комбінацій цих характеристик виділяють чотири стадії поширеності пухлини. Підтвердження регіонарних метастазів при феохромоцитомі може становити певні труднощі з огляду на наявність численних паравертебральних парагангліїв (детальніше – в розділі 7).

У вітчизняній практиці терміни “потенційно злоякісна феохромоцитома” і “метастатична феохромоцитома” ще не набули належного поширення. Натомість широко використовують поняття “доброякісна феохромоцитома/парагангліома” і “злоякісна феохромоцитома/парагангліома”. Багато морфологів при описі та визначенні цих пухлин за доказ злоякісності приймає ряд клітинних характеристик злоякісного процесу, зазначених вище і прийнятих у сучасній практиці для пухлин інших органів, наприклад, наявність капсулярної та/або судинної інвазії, ядерної атипії, мітозів тощо. За їх відсутності феохромоцитома/парагангліома доброякісна, за наявності – злоякісна. Зокрема, описано кілька типів доброякісних феохромоцитом: трабекулярний, альвеолярний, дисконкомплексований, змішаний. При характеристиці злоякісних пухлин виділяють інвазуючі, мультицентричні варіанти.

Враховуючи сучасні вітчизняні підходи до Класифікації пухлин хромафінної тканини – доброякісна та злоякісна феохромоцитома/парагангліома, можна спробувати запропонувати альтернативний, компромісний варіант. До злоякісних можна було б віднести пухлини з доведеними метастазами на момент встановлення діагнозу. Пухлини з гістологічними ознаками малігнізації, але без метастазів на момент діагностики слід оцінювати як потенційно злоякісні. Новоутворення без наявності морфологічних ознак малігнізації і метастазів можна розглядати як доброякісні. Вочевидь, частина пухлин другої групи згодом перейде у групу злоякісних, оскільки в них з’являться метакронні метастази, а інші залишаться “клінічно доброякісними” протягом періоду спостереження хворого, тобто це будуть потенційно злоякісні пухлини. Те саме можна сказати і про групу пухлин без морфологічних ознак злоякісності, в частини з яких з часом можуть з’явитися метастази. Вочевидь, такі розбіжності у класифікаціях хромафінних пухлин згодом ліквідуватимуться з більш поглибленим вивченням морфології, гістохімії, генетики цих пухлин, уточненням наявності достовірних ознак злоякісності. Могли б зацікавити довгострокові результати спостереження груп хворих з феохромоцитомами, які б характеризувались різними ступенями малігнізації, на предмет визначення частоти появи метакронних метастазів, що свідчили б про їх справжню злоякісність.

Не викликає сумнівів необхідність класифікувати пухлини хромафінної тканини за локалізацією, що дозволить вирішувати низку діагностичних, тактичних та технічних питань. Зазвичай у діагнозі вказують: феохромоцитома правої, лівої надниркових залоз, двостороння. Для парагангліоми це будуть категорії: парагангліома голови, шиї, середостіння, заочеревинного простору, таза з остаточним уточненням локалізації в кожному разі. Слід пам'ятати про випадки існування множинних пухлин. За всіма цими ознаками можна попередньо судити про природу пухлини. Наприклад, феохромоцитома найчастіше є доброякісною, гормоносекретувальною, парагангліома – злоякісною. Ці дані також допомагають у діагностиці, визначенні тактики лікування.

Розподіл пухлин за видами переважно секретованих катехоламінів (адренергічний і норадренергічний фенотипи) дозволяє попередньо судити про локалізацію пухлини: наднирковозалозна феохромоцитома частіше секретує адреналін, парагангліома – норадреналін. Ці моменти дають можливість цілеспрямовано вибрати відповідний вид і рівень секретованих катехоламінів, які визначають характер клінічної картини та наявність певних клінічних синдромів, властивих даним пухлинам. Поділ їх за цими ознаками має практичне значення.

Усі хромафінні пухлини поділяють на гормоносекретувальні (гормонально-активні) й гормонально-неактивні. Для гормонально-активних пухлин, як доброякісних, так і злоякісних, характерне існування кількох клінічних форм, які насамперед визначаються типом артеріальної гіпертензії. Вона має вирішальний вплив на розвиток клінічної картини та перебіг захворювання. Зокрема, виділяють пароксизмальну форму, що перебігає з кризами артеріальної гіпертензії на тлі нормотонії. Для змішаної форми характерною є наявність стійко підвищеного артеріального тиску з періодичними кризами. За постійної форми кризи відсутні й артеріальний тиск постійно зберігається високим. Трапляються безсимптомні форми феохромоцитоми/парагангліоми. Це можуть бути варіанти, коли пухлина хромафінної тканини взагалі не має гормональної секреції, що особливо часто спостерігається при парасимпатичних парагангліомах голови та шиї, але може мати місце і при пухлинах інших локалізацій. Безсимптомні феохромоцитоми становлять частину інсиденталом – пухлин, виявлених під час обстеження пацієнтів щодо інших захворювань. Частину пухлин без клінічних ознак виявляють при аутопсії. Деякі пухлини секретують катехоламіни, але в малій кількості, не здатній спричинити розвиток клінічних симптомів. Окремі дослідники пропонують розділяти безсимптомну форму на дві категорії: німу та приховану. Перша відповідає власне безсимптомній, описаній вище формі, тобто перебігає без жодних клінічних ознак, її виявляють за життя як інсиденталому або після смерті при аутопсії. Друга перебігає безсимптомно і проявляється раптовим тяжким, часто єдиним кризом артеріальної гіпертензії, нерідко зі смертельним результатом або розвитком тяжких ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт та ін.). Отже, в таких випадках клініка феохромоцитоми все ж таки мала місце, хоча й одноразово і короткочасно. Слід зазначити, що більшість хронічних захворювань спочатку теж



перебігає безсимптомно і, досягнувши певного етапу, клінічно маніфестується. З огляду на це, приховану форму навряд чи слід відносити до безсимптомних. Найімовірніше, її доцільно розглядати як атипову, шокогенну зі смертю або розвитком тяжких ускладнень. Можливий також варіант, коли після першого раптового кризи на тлі “здоров’я пацієнта” подальший перебіг феохромоцитоми набуває типового характеру. Відомі варіанти атипового перебігу феохромоцитоми. До них можна віднести випадки з моносиндромними проявами, з нападами гіпотензії на тлі нормотонії, поєднання з гіперкортицизмом та ін.

Клініка доброякісних та злоякісних гормонально-неактивних пухлин може перебігати безсимптомно або, досягнувши великих розмірів, вони викликають мас-ефект (пухлина, що пальпується, біль у животі, попереку, дизуричні явища, порушення пасажу кишечника). Аналогічні явища можуть бути і при гормоносекретувальних пухлинах великих розмірів. Злоякісні пухлини можуть супроводжуватись загальними ознаками пухлинної інтоксикації (загальна слабкість, схуднення, анемія, пірексія, локальні симптоми та ін.). Через існування безсимптомних хромафінних пухлин, які частіше виявляють як інсиденталомі, виникає необхідність обов’язкового встановлення можливої гормональної активності будь-якого новоутворення і, відповідно, визначення тактики лікування.

Вивчення протягом останніх кількох десятиків років генетичних характеристик пухлин хромафінної тканини дозволило встановити, що частина з них має спадковий характер і що вони бувають зумовлені мутаціями певних генів, визначаються у членів однієї сім’ї без супутньої патології (сімейні форми). Більшість спадкових пухлин є складовою пюригландулярних синдромів, спричинених певними генними мутаціями. До них належать синдром множинної ендокринної неоплазії 2-го та, рідко, 1-го типів (МЕН-1, МЕН-2А, МЕН-2В), синдром Хіппель-Ліндау (VHL), нейрофіброматоз 1-го типу (NF1), рідко – синдром Карнея. Мутації групи генів сімейства сукцинатдегідрогенази (SDH, -D, -C, -B) є причиною розвитку ізольованих сімейних форм хромафінних пухлин. Існування такої ізольованої або поєднаної патології висуває ряд додаткових діагностичних та лікувальних завдань: пошук супутніх елементів пюригландулярних синдромів, уточнення прогнозу, проведення додаткових тестів, необхідність обстеження членів сім’ї хворого, залучення додаткових фахівців. У зв’язку з цим, включення до класифікації поділу феохромоцитом/парагангліом на спорадичні та спадкові є обґрунтованим і правомірним.

Включення синдрому неспецифічних пухлинних змін передбачає наявність ознак, характерних для злоякісних новоутворень будь-якої локалізації (загальна слабкість, втомлюваність, втрата маси тіла, анемія, біль, порушення з боку функцій внутрішніх органів та ін.). Вони можуть спостерігатися як при гормоносекретувальних, так і при гормонально-неактивних пухлинах. Традиційний розподіл за ступенем тяжкості клінічних симптомів (легка, середньої тяжкості, тяжка форми) для феохромоцитоми навряд чи може бути виправданий. Наприклад, при кризовому перебізі феохромоцитоми на тлі нормотонії хворі можуть почувати себе нормально між

епізодами підвищення артеріального тиску. При гормонально-неактивних пухлинах клінічних проявів взагалі може не бути, поки вони не досягнуть певних розмірів.

Міжнародна статистична класифікація хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям [6], є нормативним документом, який використовують як провідну статистичну класифікаційну основу в системі охороні здоров'я, що забезпечує єдність методичних підходів та міжнародну сумісність матеріалів. Останню редакцію цієї класифікації затверджено у травні 2019 р. У ній детально розглянуто майже всі ендокринні захворювання, які віднесені до IV класу: хвороби ендокринної системи, розлади харчування, порушення обміну речовин із загальним кодом E00-E90. Тут лише під кодом E27.5 включено гіперфункцію мозкового шару надниркових залоз, гіперплазію мозкової речовини надниркових залоз, катехоламінову гіперсекрецію. Усі ендокринні пухлини, в тому числі надниркових залоз, віднесено до II класу – новоутворення; коди C00-D48. У цьому розділі доброякісним пухлинам надниркових залоз присвоєно код D35.0, злоякісним – C74. Для останніх виділяють коди C74.0 – пухлини кори надниркової залози, C74.1 – пухлини мозкової речовини, C75.4 і C.75.5 – пухлини каротидного гломуса та інших шийних парагангліїв. Код D35.0 присвоєно доброякісним пухлинам надниркових залоз. Тут, як не дивно, не виділяються пухлини кіркової та мозкової речовин, але коди D35.6 і D35.8 присвоєно гломусним пухлинам та ураженням більше однієї залози відповідно. Ця класифікація навряд чи застосовна для клінічних цілей. Насправді вона є нормативним статистичним документом.

На підставі коротко представлених основних характеристик пухлин хромафінної тканини можна запропонувати варіант Класифікації феохромоцитоми/парагангліоми з урахуванням морфогенезу, наявності генетично зумовлених форм, локалізації, ознак гормональної активності, характеру основних клінічних синдромів та ін.

### **Класифікація феохромоцитоми/парагангліоми**

За морфогенезом:

1. Доброякісна.
2. Умовно-злаякісна.
3. Злаякісна.

За етіопатогенезом:

1. Спорадична.
2. Спадкова (у складі синдромів МЕН-1, МЕН-2, Хіппель-Ліндау, нейрофіброматозу 1-го типу, сімейної).

За локалізацією:

1. Феохромоцитома надниркової залози (одно- і двостороння).
2. Парагангліома (солітарна, множинна):
  - голова, шия;
  - середостіння;
  - заочеревинний простір;
  - таз.

За гормональною активністю:

1. Гормонально-активна (гормоносекретувальна).
2. Гормонально-неактивна.

За типом гормональної секреції:

1. Адренергічна.
2. Норадренергічна.
3. Змішана.

За типами (варіантами) артеріальної гіпертензії та основними клінічними синдромами:

1. Гормоносекретувальні пухлини із синдромами:

- пароксизмальної гіпертензії;
- змішаної гіпертензії;
- постійної гіпертензії;
- шокогенний варіант;
- атиповий;
- безсимптомний;
- компресійний (мас-ефект);
- неспецифічні пухлинні ознаки.

2. Гормонально-неактивні пухлини із синдромами:

- компресійний (мас-ефект);
- неспецифічні пухлинні ознаки;
- безсимптомний.

У цілому нині ця, як і інші, Класифікація пухлин хромафінної тканини далека від досконалості. Очевидно, поява нових знань про дану патологію дасть змогу створити більш досконалу, вичерпну, патогенетично обґрунтовану, клінічно зручну та повну Класифікацію пухлин хромафінної тканини.

## **3.2. Епідеміологія пухлин хромафінної тканини**

Пухлини хромафінної тканини дотепер належать до рідкісних, часом казуїстичних, форм патології. У літературі найчастіше описують невеликі серії спостережень хворих із клінічними синдромами феохромоцитомі/парагангліомі, нерідко діагностовані після смерті. Ситуація трохи покращилася протягом останніх десятиліть, коли в клінічній практиці набули поширення точні методи визначення катехоламінів та їх метаболітів, ефективні методики топічної діагностики, з'явилися дані про спадкову природу частини пухлин. Однак у клініцистів нечасто виникає думка про феохромоцитому при зустрічі з хворими, які страждають від різних форм артеріальної гіпертензії або деяких інших симптомів, властивих хромафінним пухлинам. Дані про епідеміологію пухлин хромафінної тканини характеризуються значним розмаїттям наведених відомостей про цю патологію, її

поширеність, захворюваність, співвідношення доброякісних і злоякісних форм та ін. Така ситуація пов'язана, крім рідкості феохромоцитом, з труднощами діагностики. Значної частини випадків не виявляють за життя пацієнтів [7–12].

Локалізація феохромоцитом/парагангліом відповідає місцям скупчення клітин хромафінної тканини, тобто практично від основи черепа до крижів. Приблизно 80–85 % пухлин виходять із мозкової речовини надниркових залоз. Їх, за прийнятою номенклатурою, вважають феохромоцитомами. Інші 15–20 % хромафінних пухлин розвиваються із симпатичних та парасимпатичних гангліїв і є парагангліомами. До 90 % наднирковозалозних феохромоцитом бувають односторонніми, інші – двосторонніми. У дітей позанаднирковозалозну локалізацію пухлин спостерігають у 25–30 % випадків. Односторонні пухлини частіше трапляються у правій наднирковій залозі й приблизно в 65 % випадків супроводжуються пароксизмальною гіпертензією. Двосторонні адреналові феохромоцитом нерідко спостерігають у хворих із спадковими синдромами. Частка парагангліом становить 20–23 %, і значна їх частина є мультифокальними та поєднуються зі спадковими синдромами. Ці пухлини частіше спостерігають у хворих віком до 20 років, рідше – після 60. Загалом деякі автори вважають, що приблизно 98 % даних пухлин локалізуються субдіафрагмально, у черевній порожнині й тазі, менше 2 % – у грудній клітці та 0,2 % – на шиї [9, 10, 13, 14–18].

Слід зазначити, що перелічені характеристики наведено майже у всіх публікаціях, присвячених хромафінним пухлинам, і перерахувати їх просто неможливо. Основним клінічним синдромом пухлин хромафінної тканини є синдром артеріальної гіпертензії, який проявляється в декількох формах і, зрештою, визначає клінічну картину захворювання, його тяжкість, перебіг та результати. За даними низки статистик, у світі налічується близько мільярда людей із стійко підвищеним артеріальним тиском. Артеріальну гіпертензію виявляють у 10–30 % дорослого населення в різних регіонах земної кулі [19]. У США, за різними джерелами [16, 19–21], кількість таких хворих становить 76–85 млн людей, тобто приблизно 29,1 % дорослого населення. В Україні налічується 11 млн осіб із стійко підвищеним артеріальним тиском (29 % дорослого населення) [22]. За даними статистичної комісії Європейського Союзу [23], у 2010 р. серед мешканців Німеччини віком понад 20 років було 15,93 млн осіб з артеріальною гіпертензією, у Великій Британії – 10,39, у Франції – 8,2, в Італії – 9,71, в Іспанії – 6,4. До 2025 р. запланований приріст показників у цих країнах передбачається на 9, 18, 17, 17, 22 % відповідно. Загалом кількість хворих на артеріальну гіпертензію збільшиться на 15,3 % і з 50,6 млн досягне 58,4 млн осіб. Стійко підвищений артеріальний тиск є найбільш поширеною причиною розвитку тяжких серцево-судинних, цереброваскулярних, ниркових ускладнень (серцева недостатність, інфаркт міокарда, миготлива аритмія, інсульт, церебросклероз, нефросклероз), що викликають інвалідизацію та смертність. Артеріальна гіпертензія серед причин смертності стабільно посідає перше місце вже протягом багатьох років [24–26].

Більшість випадків стійкої артеріальної гіпертензії (приблизно 80–85 %) припадає на частку есенціальної гіпертонічної хвороби. У 15–20 % хворих гіпертензія має вторинне походження – ниркові, судинні, ендокринні форми. Якщо причини есенціальної гіпертонічної хвороби залишаються досі остаточно нез’ясованими, то походження та основні етапи патогенезу вторинних гіпертензій, у тому числі ендокринних, вивчено детальніше. Підвищення артеріального тиску може супроводжувати низку ендокринних захворювань. До них належать тиреотоксикоз, гіперпаратиреоз, цукровий діабет, захворювання надниркових залоз – феохромоцитом, хвороба Іценка – Кушинга, пухлини кори надниркових залоз із клінікою синдрому Кушинга, вірилізації, фемінізації, гіперальдостеронізму, адреногенітальний синдром, деякі уроджені генетично зумовлені захворювання. При всіх цих формах патології артеріальна гіпертензія після успішного лікування основного захворювання часто ліквідується або її перебіг покращується.

Для пухлин хромафінної тканини характерні три основні форми артеріальної гіпертензії. Пароксизмальну форму спостерігають тоді, коли на фоні нормотонії у хворих виникають періодичні кризи зі збільшенням величин артеріального тиску до 260–300/150–180 мм рт. ст. та розвитком відповідної клінічної симптоматики. Змішаний варіант перебігу характеризується постійним підвищенням тиску, на тлі якого повторюються кризи. І нарешті, стала форма супроводжується стійким підвищенням артеріального тиску без кризів. Пароксизмальну і змішану форми гіпертензії при феохромоцитомі спостерігають приблизно однаково часто – в 40–45 % випадків, постійну – в 7–11 %, нормотензію без кризів та/або з гіпотензивними епізодами – в 5–15 %. У зарубіжній літературі змішану та постійну форми розглядають разом як постійну [27–30].

В абсолютних величинах захворюваність на феохромоцитому визначається в межах 3–10 випадків на 1 млн населення на рік [17, 31–33]. У США захворюваність реєструється на рівні до 500–1600 нових випадків феохромоцитом на рік, поширеність – близько 1:6500 та 1:2500 [7]. Розрахунковим шляхом встановлено, що поширеність феохромоцитомі перебуває в межах 1/4500–1/17 000 чоловік [7, 34, 35]. За даними численних публікацій, поширеність пухлин хромафінної тканини становить 0,05–0,1 % у загальній популяції та 0,1–0,6 % серед дорослих осіб з артеріальною гіпертензією [8, 9, 15, 35–39]. Вона зростає до 1,9 % при спрямованому біохімічному скринінгу – дослідженні катехоламінів серед осіб груп ризику [40]. Відзначено збільшення частоти феохромоцитомі у групах осіб, які страждають від хронічної гіпоксії, жителів високогірних районів, хворих із серцево-судинною, легеневою патологією [41]. Однак усі ці цифри можуть суттєво відрізнятися залежно від аналізу поширеності пухлин у різних вікових групах, способів обстеження хворих на артеріальну гіпертензію, генетичного тестування, появи категорії інсиденталом надниркових залоз та ін.

Наведені величини слід вважати заниженими, оскільки до 50–60 % випадків захворювання не реєструють за життя пацієнтів [18, 42, 43]. За даними клініки Мейо, що охоплюють п’ятдесятирічний період, при 40 078 розтинах феохромоцитому виявили в 54 випадках (31 жінка, 23 чоловіки) (0,13 %) [42]. З них у 41 (76 %)

діагноз феохромоцитом за життя не було встановлено, а у 13 (55 %) осіб із невстановленою пухлиною вона стала причиною смерті. Аналогічні результати наводять шведські дослідники, які зазначають, що 40 % феохромоцитом виявляють після смерті, особливо у похилому віці [44]. Частота виявлення феохромоцитом, за даними аутопсії, в Австралії становить 1/2301 [43]. Китайські дослідники повідомляють про 4 (0,05 %) феохромоцитом, виявлені при 8486 аутопсіях, причому в 3 випадках вони стали причиною смерті хворих [45]. Як казуїстику можна відзначити випадок феохромоцитом, виявленої у президента Сполучених штатів Америки Д. Ейзенхауера (1953–1961). Протягом майже 20 років він страждав від артеріальної гіпертензії з періодичними кризами. Лікувався гіпотензивними препаратами. Помер у 1969 р. від інфаркту міокарда. При аутопсії було виявлено феохромоцитому лівої надниркової залози.

Іншими джерелами для судження про поширеність феохромоцитом є численні дані, що публікуються, про наявність її серед випадково виявлених пухлин надниркових залоз – інсиденталом. У цілому при комп'ютерній томографії інсиденталом надниркових залоз виявляють у 3–4 % хворих і до 8–10 % осіб, обстежуваних щодо інших, ненаднирковозалозних захворювань. За даними 19 публікацій, частота виявлення феохромоцитом серед інсиденталом надниркових залоз коливалася в межах 0–19 % в окремих серіях і в середньому дорівнювала 2,85 %. В італійському огляді, що включає відомості з 25 італійських центрів, повідомляється про 1004 хворих з інсиденталом надниркових залоз, з яких прооперували 380 осіб [46]. Серед них у 42 (11 %) було гістологічно підтверджено феохромоцитому. З них підвищення рівня катехоламінів у крові зареєстрували в 60 % випадків, у добовій сечі – у 86 %. Ще в одному польському огляді повідомляється, що з 1111 виявлених інсиденталом надниркових залоз феохромоцитому виявили в 3 % хворих [47]. Найбільш репрезентативні дані представили L. Varzon та ін. [48]. Серед 3868 інсиденталом, описаних у 26 серіях спостережень, частота феохромоцитом визначалася в межах 0–23,3 %. У середньому вона становила 5,6 %. Деяко більші величини наводять японські дослідники [49]. Серед 2455 інсиденталом надниркових залоз феохромоцитому було виявлено в 7,9 % випадків. У цілому частота виявлення феохромоцитом серед інсиденталом надниркових залоз, в основному заочеревинного простору, становить 4–6 %.

У клінічній практиці для характеристики пухлин хромафінної тканини стало поширеним правило “десятки”, чи 10 %. Зміст його зводиться до того, що 10 % феохромоцитом є злякисними, 10 % – позанаднирковозалозними (з них 10 % – позаочеревинними), 10 % – двосторонніми, 10 % виявляють у хворих з нормальним артеріальним тиском, 10 % – у дітей, 10 % – спадкові. Проте в останні роки ця концепція похитнулася [9, 13, 50–52]. З відкриттям спадкових форм та запровадженням генетичного тестування значно збільшилася кількість діагностованих феохромоцитом цього типу. Частота їх досягає 20–24 % і навіть 40 % [13, 53–55]. Спадкові форми феохромоцитом зустрічаються у складі названих генетично детермінованих синдромів, а також як ізольовані сімейні форми. Останні найчастіше бувають



зумовлені мутаціями генів сімейства сукцинатдегідрогенази (SDH). У структурі цих генетично зумовлених синдромів феохромоцитому при синдромах МЕН-2А та -2В реалізується до 50 % випадків, при синдромі Хіппель-Ліндау – 20–25 %, при нейрофіброматозі 1-го типу та в суто сімейних випадках – приблизно до 5 %. Злоякісними ці пухлини бувають у 5–12 % хворих при синдромах МЕН-1 і -2, Хіппель-Ліндау, нейрофіброматозі 1-го типу і до 24–70 % при сімейних формах [13–15, 53–56].

Епідеміологічні характеристики феохромоцитом/парагангліом зазнали суттєвих змін в останні десятиліття. Наприклад, використовуючи дані Данського національного реєстру за 1997–2015 рр., А. Еббеґ та ін. [57] встановили, що у 2007–2015 рр. захворюваність на феохромоцитому досягла 4,65 випадку/1 млн населення на рік, тоді як у попередні 1977–2006 рр. ця величина дорівнювала 2,06, тобто приріст становив 122,7 %. А. Верендс та ін. [58], очевидно, працюючи з даними того ж реєстру, спостерігали збільшення цих показників в інші часові відрізки – з величин 2,9 випадку/1 млн населення на рік у 1995–1999 рр. до 4,6 у 2011–2015 рр. Вони ж зазначили, що для секретувальних парагангліом ці величини дорівнювали 0,08 та 0,11 відповідно. Підвищення даних показників, як вони вважають, відбулося за рахунок удосконалення методів топічної діагностики та появи групи інсиденталом надниркових залоз, які надалі виявилися феохромоцитомами.

Демонстративні дані, що характеризують феохромоцитому в епідеміологічному аспекті, представила група китайських дослідників [56], які протягом 16 років спостерігали 167 702 хворих з різною патологією, в середньому 10 481 на рік. У 910 (0,54 %) випадках було виявлено захворювання надниркових залоз. Феохромоцитому, що локалізувалася у надниркових залозах, діагностували у 139 (0,08 %) хворих, позанаднирковозалозну парагангліому – в 42 (0,03 %). Пухлини були доброякісними у 102 (73,4 %) пацієнтів з адреналовою феохромоцитомою, умовно-доброякісними – у 29 (20,9 %) та злоякісними – у 8 (5,7 %). Зі 102 доброякісних пухлин 8 (7,8 %) входили до складу синдрому МЕН-2. З-поміж позанаднирковозалозних пухлин 18 (48,2 %) виявилися доброякісними, 12 (28,6 %) – умовно-злоякісними та 12 (28,6 %) – злоякісними. Співвідношення цих трьох видів хромафінних пухлин суттєво не змінювалося протягом 1993–2008 рр., лише відзначено тенденцію до збільшення частоти злоякісних пухлин із віком у чоловіків. Двосторонні пухлини частіше були злоякісними, ніж односторонні, – 25,0 та 15,7 % відповідно.

Хоча феохромоцитому традиційно вважали переважно доброякісною нейроендокринною пухлиною, останнім часом, після перегляду морфологічних критеріїв злоякісності, співвідношення доброякісних/злоякісних пухлин змінилося. У зв'язку з цим, багато клініцистів вважає можливим значну частину пухлин розглядати як потенційно злоякісні й лише за наявності метастазів – як абсолютно злоякісні, що відобразилося в останній редакції Класифікації ендокринних пухлин, яку запропонувала ВООЗ. За даними літератури, частка злоякісної феохромоцитом/парагангліом у структурі хромафінних пухлин коливається в межах 6,5–13,0 % і навіть 26 %. Більш високою є частота злоякісних парагангліом порівняно з наднирковозалозними феохромоцитомами [13, 32, 33, 36, 59–61].



У зв'язку з виникненням нових підходів, коли злоякісними вважають тільки пухлини з метастазами, виявленими під час діагностики, або коли останні з'являються в різні терміни після оперативного лікування, встановити справжнє співвідношення доброякісних та злоякісних хромафінних пухлин дуже важко. В одній і тій же серії хворих на момент операції буде певна кількість пацієнтів з метастазами – злоякісні пухлини, а через деякий час, у зв'язку з появою метакронних метастазів після видалення “гістологічно доброякісних” пухлин, іноді через 10–15 років, цей показник зміниться в бік збільшення кількості злоякісних пухлин. Протилежна ситуація має місце, коли за наявності гістологічних ознак злоякісності метастази та рецидиви не виникають і хворі залишаються здоровими протягом десятків років.

Віковий та статевий склад хворих з феохромоцитомою досить варіабельний. Найчастіше її виявляють у віковому інтервалі 30–50 років, частіше – ближче до 50, рідко – в дітей та після 60 років. Пік захворюваності припадає на другу – третю декаду життя у чоловіків та третю – четверту – в жінок. Співвідношення чоловіків/жінок має різноспрямований характер. Є дані про переважання чоловіків у структурі цієї патології; співвідношення чоловіків/жінок коливалося в межах 1,0:1,0, 4,3:3,0 та 5,1:2,5. В інших повідомленнях ішлося про переважання жінок (2,3:1,0, 1,9:1,0). Треті відзначали рівні пропорції [9, 11, 18, 35, 44, 62–65]. У вищезгаданій статистиці С. Jang та ін. вікові показники проаналізовано залежно від типу пухлин – доброякісні, злоякісні [56]. Середній вік хворих з доброякісними феохромоцитомами дорівнював 42,7 року (10–74), умовно-злаякісними – 40,1 року (13–66), злоякісними – 51,6 року. Середній вік хворих з доброякісними та умовно-злаякісними пухлинами позанаднирниковозалозної локалізації становив 43,1 (20–75) і 45,2 (28–65) року відповідно. Хворі зі злоякісними пухлинами цієї локалізації були молодшими, та їх вік у середньому дорівнював 37,8 року (14–58). Хворі з наднирковозалозними пухлинами були старшими (51,6 року). Автори також зазначають, що двосторонні пухлини частіше виявлялися злоякісними (25 %), ніж доброякісними (15,7 %) та потенційно злоякісними (6,9 %). У цілому практично будь-яка робота, присвячена клінічним аспектам хромафінних пухлин, тією чи іншою мірою висвітлює їх демографічні характеристики. Завершуючи цей розділ, доцільно було б звернутися до деяких гіпотетичних показників епідеміології феохромоцитоми. Зокрема, як зазначено вище, у США, за різними даними, налічується 76–85 млн осіб зі стійко підвищеним артеріальним тиском. Використовуючи мінімальну величину (76 млн), можна вважати, що в країні за наявності населення, що становить 318 914 629 осіб (2014 р.), у 23,8 % є артеріальна гіпертензія. Маніпулюючи середніми даними частоти феохромоцитоми серед осіб з артеріальною гіпертензією (0,1–0,6 %) і взявши за основу середню величину 0,3 %, можна припустити наявність у країні 228 000 хворих із цією формою патології.

В Україні, за даними Інституту кардіології імені академіка М. Д. Стражеска [22], налічується 11 млн осіб із високим артеріальним тиском, що з кількості дорослого населення (36,7 млн) становить 29,9 %. Використовуючи принципи розрахунку, наведені вище, можна визначити ймовірну кількість хворих з феохромоцитомою –

33 000. Якщо взяти мінімальні величини поширеності феохромоцитоми серед хворих на артеріальну гіпертензію, тобто 0,1 %, то отримані результати також будуть досить вражаючими. Очікувана загальна кількість хворих становитиме 11 000. Для порівняння можна зіслатися на дані двох найбільших установ, де виконують операції з приводу феохромоцитоми. У хірургічній клініці Інституту ендокринології з приводу феохромоцитоми оперують 20–22 хворих на рік. Приблизно аналогічну кількість цих операцій проводять у Центрі ендокринної хірургії МОЗ України.

Певний інтерес становлять епідеміологічні характеристики пухлин хромафінної тканини у структурі загальної ендокринної хірургічної патології (операції на щитоподібній, парашитоподібних, статевих, надниркових залозах, трансплантації). З цією метою розглянуто матеріали хірургічної діяльності клініки Інституту ендокринології впродовж 1977–2006 рр. Наведені дані доцільно аналізувати в окремі часові періоди у зв'язку з можливостями діагностики, що змінювалися, розробкою нових тактичних підходів до лікування різних форм адреналової патології, появою умовно “нових форм” патології – інсиденталом. Паралельно змінювалися умови роботи клініки, матеріальна база, кадрове забезпечення та ін. У 1966–1976 рр. клініка працювала на базі міської клінічної лікарні імені Жовтневої революції (нині – Олександрівської) м. Києва і мала 15–17 ліжок у загальнохірургічному відділенні. З 1977 р. після завершення будівництва другої черги Інституту ендокринології вона працює на базі сорокаліжкового відділення. Клініка має достатню матеріальну базу, забезпечена низкою допоміжних служб (клінічні, гормональні, радіологічні та інші лабораторії, рентгенологічне відділення). При клініці є відділення інтенсивної терапії та реанімації на 6 ліжок, анестезіологічна служба. Значно підвищився рівень професіоналізму працівників. Усе це справило позитивний вплив на зростання хірургічної активності.

Результати тридцятирічної хірургічної діяльності клініки для більшої об'єктивності, зручності сприйняття, можливості порівняльної оцінки отриманих даних проаналізовано за десятирічними відрізками часу. Даних після 2006 р. не наведено з деяких об'єктивних причин, хоча, за наявними відомостями, протягом 2007–2014 рр. було прооперовано ще 156 хворих з феохромоцитомою. З урахуванням ще 33 операцій, виконаних до 1977 р., сумарно хірургічна клініка Інституту ендокринології має досвід лікування 663 хворих (до 2006 р.) з пухлинами хромафінної тканини. Даний досвід, безперечно, є одним із найбільших у світовій практиці. Для порівняння можна сказати, що у Московському інституті ендокринології протягом 1957–2000 рр. прооперували 512 хворих з феохромоцитомою.

Відповідно до поставлених завдань, було розглянуто оцінку складової частини пацієнтів із хромафінними пухлинами в загальній кількості хворих з патологією ендокринного профілю, які лікувалися у клініці протягом 1977–2006 рр., а також співвідношення їх з кількістю пацієнтів, оперованих із приводу захворювань кори надниркових залоз (пухлини, хвороба Іценка – Кушинга).

Співвідношення різних форм хірургічної ендокринної патології аналізували за кількістю прооперованих хворих, а не за кількістю операцій, оскільки остання є

більшою. Наприклад, 667 пацієнтам із хворобою Іценка – Кушинга було проведено тотальну двосторонню адреналектомію, тобто виконано 1274 операції. Аналогічну картину спостерігали в частини хворих із двосторонньою феохромоцитомою. Трансплантації культур тканин ендокринних залоз деяким хворим проводили кілька разів.

Загальна хірургічна активність клініки за вказаний період зросла у другому та третьому десятиліттях. Кількість прооперованих хворих збільшилася на 63,5 і 45,6 % відповідно. Хворих з феохромоцитомою в зазначені періоди було 2,13, 1,53 та 1,67 %, у середньому 1,73 %. Підвищення показника в першому десятилітті можна пояснити нижчою абсолютною кількістю хворих. У другому та третьому десятиліттях при відносно рівній кількості хворих показники залишалися незмінними. Таким чином, один випадок феохромоцитомою припадав на 46, 65 та 59, в середньому 57 хворих ендокринного хірургічного профілю. З приводу хірургічних захворювань надниркових залоз (хвороба Іценка – Кушинга, пухлини кори надниркових залоз, феохромоцитома) було прооперовано 1958 (7,15 %) осіб від загальної кількості хворих. Ці показники за періодами становили 8,13, 6,52, 6,85 %, у середньому 7,16 %. При оцінці частки хворих з феохромоцитомою серед прооперованих із приводу захворювань надниркових залоз встановлено, що вона становила 27,98 % у перший період, 23,56 % – у другий та 24,4 % – у третій, у середньому 25,31 %. Практично в кожного четвертого хворого з хірургічною патологією надниркових залоз виявляли феохромоцитому.

Слід вказати також на зміни у структурі хірургічних захворювань надниркових залоз. Простежується тенденція до збільшення кількості хворих з пухлинами кори надниркових залоз та зменшення – із хворобою Іценка – Кушинга. Такі зрушення можна пояснити різними факторами. Остаточне встановлення гіпоталамо-гіпофізарного патогенезу хвороби Іценка – Кушинга зумовило зміну підходів до її лікування. Основним об'єктом втручання став гіпофіз, точніше його аденома. Відповідно, значно зменшилася кількість двосторонніх тотальних адреналектомій, тяжких інвалідизуючих втручань. Паралельно вдосконалення методів візуалізації надниркових залоз (ультразвукове дослідження, комп'ютерна, магнітно-резонансна, позитронно-емісійна томографія) супроводжувалося підвищенням кількості новоутворень надниркових залоз, які виявили, частина з яких підлягала хірургічному лікуванню. Таким чином, наведені відомості свідчать про те, що хромафінні пухлини становлять певну частину ендокринної хірургічної патології, особливо серед захворювань надниркових залоз, що визначає підвищену увагу до них.

### Список літератури

1. DeLellis R, Lloyd R, Heitz P, a. al. World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: JARC Press, 2004:136-143.
2. Lam A. Update of adrenal tumours in 2017 World Health Organisation (WHO) of Endocrine Tumours. Endocrine Pathology. 2017;28(3):213-227.

3. Tuschler A, deKrijer R. Pheochromocytoma – WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs (R. Loyd, R. Osamura, R. Cloppel eds.). – Lyon: JARC Press, 2017:183-189.
4. Roman-Gonzales A, Jimenes C. Malignant pheochromocytoma – paraganglioma: Pathogenesis, TNM staging and current clinical trails. *Current Opinion Endocrinol. Diabetes, Obstetrics.* 2017;24(3):174-183.
5. Kimura N. Risk stratification on pheochromocytoma and paraganglioma from laboratoty and clinical medicine. *J. Clin. Med.* 2018;7:242-253.
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр (МКБ-10) от 02.10.1989. .Т. 1, 2, 3. Москва: Медицина, 2003.
7. Pacak K, Lineham W, Eisenhofer J, a. al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann. Intern. Med.* 2001;134:315-319.
8. Manger W, Gifford J. Pheochromocytoma. *L. Clin. Hypertension.* 2002;4:62-72.
9. Bravo E, Tagle R. Pheochromocytoma: State of the Art and Future Prospects. *Endocrin. Rev.* 2003;24(4):539-553.
10. Bravo E. Pheochromocytoma. *Cardiol. Rev.* 2002;10:44-50.
11. Lenders J, Eisenhofer G, Manelli M. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665-673.
12. Lenders J, Duh Q, Eisenhofer G, a. al. Pheochromocytoma and paraganglioma: en Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(6):1915-1942.
13. Neumann H, Hoegerle S, Manz T, a. al. How many pathways to pheochromocytoma. *Semin. Nephrol.* 2002;22:88-99.
14. Manger W. In search of pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;9(1):480-482.
15. Adler J, Meyer-Rochow G, Chen H, a. al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist.* 2008;13(7):779-793.
16. Tyler C, Sung-Sung Y, Orthis E, a. al. National Surveillance definition of hypertensio prevalence and control among adults. *Circ. Cardiovascular. Qual. Outcomes.* 2012;5:343-351.
17. Lefebvre M, Foulkes W. Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update. *Curr. Oncol.* 2014;21(1):e8-e17.
18. Adas M, Kos B, Adas G, a. al. Pitfalls in the diagnosis of pheochromocytoma: A case series and review of the literature *J. Epidemiol. Res.* 2016;2:49-55.
19. McBride W, Ferrario C, Lyle P. Hypertension and medical informatics. *J. Natl. Med. Assoc.* 2003;95:1048-1056.
20. Nwanko T, Yoon S, Burt V, a. al. Hypertension among adults in US: National Health and Nutrition Examination Survey 2011 – 2012. *National Center for Health Statistics.* 2013;133:1-8.
21. James P, Oparil S, Carter B, a. al. 2014 evidence – based guideline for the management for high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the 8<sup>th</sup> Joint Natioonal Commitie. *JAMA.* 2014;311:507-520.
22. Коваленко В.Н. (ред.). Руководство по кардиологии. Киев: Марион, 2008:1424.
23. Eurostat. Eurostat Statistics. Luxemburg: Statistical Office of the Europien Comission [Eurostat. 2012].
24. Levintong S, Clark R, Oizilbash N, a. al. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective study. *Lancet.* 2002;360:1903-1913.
25. Chobanian A, Barkis G, Black C, a. al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevantion, Detaction, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hyperten-sion.* 2003;42(6):1206-1252.

26. Haijar J. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States 1988-2000. *JAMA*. 2003;290:199-206.
27. Manger W. An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries and diagnostic challenges. *Ann. New-York Acad. Sci.* 2006;10730:1-20.
28. Zelinko T, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implication for clinical practice. *Stress*. 2007;10(2):195-203.
29. Zuber S, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2011;40(2):295-311.
30. Soltani A, Pourian N, Davani B. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2016;15:6.
31. Eisenhofer G, Bornstein S, Brouwers F, a. al. Malignant pheochromocytoma: Current status and initiatives for future progress. *Endocrinol. Rel. Cancer*. 2004;11:423-436.
32. Welander J, Soderkvist J, Gimm P. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Enocrin. Rel. Cancer*. 2011;18R253-276.
33. Kimura N, Takekoshi K, Naruse M. Risk stratification on pheochromocytoma from laboratory and clinical medicine. *J. Clin. Med.* 2018;7(9)242.
34. Chen H, Sippel R, O'Dorisio M, a. al. The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANET) Concensus Guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma and medullary thyroid cancer. *Pancreas*. 2010;39(6):775-793.
35. Farrugia F, Marticos G, Tzametis P. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment. *Endocr. Regulations*. 2017;51(3):168-191.
36. Lenz T, Gossman j, Shulte K, a. al. Diagnosis of pheochromocytoma. *Clin. Lab*. 2002;48:5-18.
37. Pederson L, Lee J. Pheochromocytoma. *Curr. Treat. Options Oncol*. 2003;4:329-337.
38. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, a. al, Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting outpatient clinic in Japan, *Hypertens. Res*. 2004;27(3):193-202.
39. Press D, Akyur M, Dural C, a. al. Predictors of recurrence in pheochromocytoma. *Surgery*. 2014;1156:1523-1528.
40. Smythe G, Edvards G, Graham P, a. al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma by simultaneous measurement of urine excretion of epinephrine and norepinephrine. *Clin. Chemistry*. 1992;38:486-492.
41. Pasini B, Stratakis C. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumor lessons from the pheochromocytoma – paraganglioma syndromes. *J. Int. Med*. 2009;266(1):19-42.
42. Sutton M, Sheps S, Lie J, a. al. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. *Mayo. Clin. Proc*. 1981;56:354-360.
43. McNeil A, Blok B, Koelmayer T, a. al. Pheochromocytoma discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne and Ocland. *Aust, NZ. J. Med*. 2000;30:648-652.
44. Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981: an analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Med. Scand*. 1986;220:225-232.
45. Lo C, Wat M, Lam K. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am. J. Surgery*, 2000;179:212-215.

46. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey of adrenal incidentaloma in Italy Group of Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:637-644.
47. Kasperlik-Zaluska A, Rozlonowska E, Slowinska-Szedinska A, et al. 1111 patients with adrenal incidentaloma observed in a single endocrinological center: incidence of chromaffin tumors *Ann. New-York Acad. Sci.* 2006;1073:330-333.
48. Barzon L, Sonino M, Fallo F, et al. Prevalence and natural history of adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;149:273-285.
49. Ishigo T, Ueshiba H, Yokushiji F, et al. A survey of adrenal incidentaloma in Japan. *Proc. 84<sup>th</sup> Meeting of Endocrine Society. Abstr.* 2000;or25:4.
50. Dluhy R. Pheochromocytoma – death of an axiom. *New Engl. J. Med.* 2002;346:1486-1488.
51. Elder E, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumors. *J. Surg. Oncology.* 2005;89:193-201.
52. Karagiannis A, Mikhailidis D, Athyros G, et al. Pheochromocytoma: an update of genetics and management. *Endocr. Rel. Cancer,* 2007;14:953-956.
53. Nguen M, Martin K. Pheochromocytoma: an update on risk groups, diagnosis and management. *Hospital Physician.* 2006;2:17-24.
54. Mazzaglia P. Hereditary pheochromocytoma. *J. Surg. Oncology.* 2012;106:580-585.
55. Martucci V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management and treatment. *Curr. Probl. Cancer.* 2014;38(1):7-41.
56. Jang C, Zeng Z, Wang T, et al. Pheochromocytoma in adrenal medulla or extra-adrenal and multiple endocrine neoplasms: a clinicopathologic analysis of 181 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Shi.* 2011;40(11):762-766.
57. Ebbehøj A, Sondergaard E, Trolle C, et al. The epidemiology of pheochromocytoma: increasing incidence and changing clinical presentation. A population-based retrospective study 1977-2015. *19<sup>th</sup> Eur. Congress. Endocrinology. Abstr. Lisbon.* 2017:49.
58. Berends A, Buitenwerf E, deKrijger R, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A Nation wide study and systemic review. *Eur. J. Intern. Med.* 2018;51:68-73.
59. Thompson L. Pheochromocytoma of the adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002;26(5):551-566.
60. Strong V, Kennady T, Al-Ahmadie, et al. Prognostic indicator of malignancy in adrenal pheochromocytoma: clinical, histopathologic and cell cycle/apoptosis gene expression. *Surgery.* 2008;143(6):759-768.
61. Leung K, Stamm M, Raja A, et al. Pheochromocytoma: The range of appearance of Ultrasound, CN, MRI and Functional Imaging. *Am. J. Roentgenology.* 2013;200(2):370-378.
62. Pacak K, Eisenhofer G, Vaques W, et al. Pheochromocytoma. *Contemporary Endocrinology: Early Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders.* Totowa: Humana Press, 2001:311.
63. Klinger H, Klinger P, Martin J, et al. Pheochromocytoma. *Urology.* 2001;57:1025-1031.
64. Grossman A, Kaltsas G. Adrenal medulla and pathology. – *Comprehensive clinical endocrinology (Besser G, Thorner S. eds.). – Philadelphia: Elsevier Science,* 2002:223-277.
65. Yeo H, Roman S. Pheochromocytoma and functional paraganglioma. *Curr. Opin. Oncology.* 2005;17:13-18.

## Клініка і перебіг феохромоцитом/парагангліоми

### 4.1. Клінічні форми. Кризи артеріальної гіпертензії

Пристаюючи до клінічної характеристики пухлин хромафінної тканини, слід ще раз згадати про вкрай варіабельні прояви даної патології, що нерідко вводять в оману і становлять складну діагностичну проблему для клініциста, який стикається з нею, навіть досвідченого. Ці пухлини характеризуються крайнім різноманіттям численних клінічних симптомів та ознак, інтенсивністю їх проявів, послідовністю виникнення, поєднаннями у вигляді окремих синдромів. Описано понад 80 симптомів захворювання. “Великим імітатором” називав феохромоцитому J. deCoursu за її здатність ховатися під масою численних інших захворювань [1]. R. Robinson уподібнював феохромоцитому “метаболічному вулкану”, який довгий час залишається сплячим, а потім активізується з такою силою, що може призвести хворого до загибелі [2].

Уявлення про феохромоцитому як самостійну нозологічну одиницю почали формуватися з другої половини XX ст. Раніше пухлини описували як поодинокі казуїстичні випадки, рідко було 2–4 спостереження. Основну увагу приділяли симптоматиці, клінічному перебігу, ускладненням цих пухлин. Достовірні методи біохімічної та топічної діагностики ще тільки розробляли. Цим можна певною мірою пояснити і появу посилань на роботи минулих років при описі клініки феохромоцитомі в даному розділі. Основним і найчастішим клінічним синдромом, який супроводжує цей вид пухлин, є епізод артеріальної гіпертензії, що гостро



розвивається, – криз, який характеризується порушеннями гемодинаміки і супутніми розладами функцій або ушкодженням різних органів та систем з розвитком ускладнень різного ступеня.

Причиною розвитку кризи найчастіше є надлишкове продукування пухлиною катехоламінів, які одночасно у великій кількості надходять у кровотік. Крім них, клітини частини пухлин здатні виробляти ще ряд біологічно активних речовин. До них належать вазоактивний інтестинальний пептид (VIP), опіоїдні пептиди (енкефалін, β-ендорфін), ендотелін-1, меланоцитостимулювальний гормон, нейропептид Y, адренкортикотропний гормон, вазопресин, соматостатин, передсердний натрійуретичний пептид. Потрапляючи в судинне русло разом з катехоламінами, вони роблять свій істотний внесок у розвиток гіпертензивного та ряду інших синдромів, які спостерігають при хромафінних пухлинах [3–7].

Клінічна картина гіпертензивного кризи, що супроводжує феохромоцитому, часто має своєрідний характер. Поєднання таких ознак, як раптовий інтенсивний головний біль, пітливість, тремтіння, блідість, тахікардія, які супроводжуються стрімким підвищенням артеріального тиску, викликає велику підозру щодо наявності у хворого пухлини хромафінної тканини. Тяжкість кризів не завжди залежить від кількості продукованих катехоламінів. Слід зазначити, що бувають випадки, коли феохромоцитомата перебігає з мінімальними симптомами або вони взагалі відсутні, а пухлину виявляють випадково при обстеженні з приводу іншої патології чи при аутопсії. Цей момент певною мірою не дає можливості уявити справжню поширеність хромафінних пухлин за клінічними даними в загальній популяції.

Існує кілька причин безсимптомного або малосимптомного перебігу феохромоцитоми. Адренергічні рецептори клітин пухлин у деяких хворих не чутливі до надмірної кількості продукованих катехоламінів. В інших випадках значна частина секретованих катехоламінів метаболізується безпосередньо в клітинах пухлини, а їх кількість, що надходить на периферію, не достатньою, щоб викликати клінічну картину кризи. На початкових етапах захворювання за наявності невеликих пухлин обсяг продукованих гормонів також не достатній і клінічна картина може мати “змазаний” характер або симптоми можуть бути відсутніми. І нарешті, існують первинно гормонально-неактивні пухлини хромафінної тканини. У цьому відношенні заслуговує на увагу описаний R. Robinson трагічний випадок феохромоцитоми [2]. Одному його науковому співробітнику доручили визначити вміст катехоламінів у сечі біологічним методом. Як контроль він використав власну сечу. Проба виявилася позитивною, але чоловік не звернув на це уваги, оскільки почував себе цілком задовільно. Через два роки він провів аналогічну пробу з використанням флюориметричного методу визначення катехоламінів. Проба знову виявилася позитивною. Тоді науковий співробітник вирішив звернутися до лікаря, але перш ніж він потрапив на консультацію, в нього розвинувся тяжкий гіпертензивний криз із великим інсультом у той момент, коли сидів у кріслі та читав газету. За кілька днів чоловік помер.

Основою клінічної картини феохромоцитоми, як зазначено вище, є ефект дії надлишкової кількості катехоламінів, які продукує пухлина. Насамперед це симптоми і синдроми, зумовлені змінами артеріального тиску як об'єкта, найбільше схильного до впливу катехоламінів. Постійна або пароксизмальна артеріальна гіпертензія є найчастішою та достовірною ознакою феохромоцитоми, що відзначають майже всі клініцисти. Її спостерігають у 85–95 % випадків. При різких підвищеннях артеріального тиску можуть виникати невідкладні стани, що потребують інтенсивної терапії або навіть хірургічного втручання [3, 4, 6, 8–11].

Артеріальну гіпертензію при феохромоцитомі спостерігають у трьох формах, кожна з яких визначає особливості проявів та перебігу захворювання. Пароксизмальна форма характеризується виникненням періодичних кризів артеріальної гіпертензії на фоні нормотонії. При змішаному варіанті гіпертензивні кризи розвиваються за постійного, стійко підвищеного тиску. І нарешті, в незначній частини хворих артеріальний тиск буває постійно підвищеним, кризів не спостерігають, перебіг захворювання не відрізняється від перебігу есенціальної гіпертонічної хвороби. Співвідношення цих форм приблизно таке: на пароксизмальну форму припадає 42–49 %, змішану – 40–43 %, постійну – 5–8 % [4, 6, 8, 9, 11]. Останнім часом воно зазнає змін за рахунок виявлення значної кількості інсиденталом надниркових залоз, частина з яких є феохромоцитомами [12, 13]. За даними хірургічної клініки Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, пароксизмальну форму перебігу феохромоцитоми спостерігали у 51 % хворих, змішану – в 43 %, постійну – в 6 %. Характер артеріальної гіпертензії при феохромоцитомі залежить від виду та кількості катехоламінів, що продукуються, порушень стану адренорецепторів, які піддаються впливу високої концентрації катехоламінів, наявності гіповолемії, стану симпатичної нервової системи. Зокрема, надлишкова секреція адреналіну пухлиною частіше зумовлює розвиток пароксизмальної гіпертензії, тоді як переважно високий рівень норадреналіну сприятиме виникненню постійної гіпертензії з кризами або без них.

Кризи артеріальної гіпертензії у хворих з феохромоцитомою мають певні характеристики [4–9, 14–18]. Зазвичай у хворих різко підвищується як систолічний, так і діастолічний тиск. Іноді кризи набувають хвилеподібного перебігу, що характеризується зміною періодів високого та нормального або навіть зниженого тиску. Описано також випадки, коли зростав тільки діастолічний тиск.

Слід мати на увазі, що іноді при гіпертензивному кризі не вдається зафіксувати підвищення тиску за допомогою сфігмоманометра через різкий периферичний вазоспазм або вимірювання його в момент хвилеподібного зниження. Визначення тиску інвазивним інтраартеріальним методом дозволяє встановити його справжні величини, динаміку, але для практичних цілей ця методика, звісно, не застосовна. Багатьом хворим з феохромоцитомою при появі симптомів кризи не завжди вимірюють артеріальний тиск, особливо в амбулаторних умовах або при короткочасному епізоді. У результаті минає багато місяців і навіть років, перш ніж вдається встановити істинний діагноз. Певну діагностичну допомогу може надати

моніторинг артеріального тиску за допомогою спеціальних пристроїв (холтерів) протягом 24 або 48 год.

Існують певні добові ритми артеріального тиску в здорових осіб та за різних форм патології, в тому числі ендокринної. У нормі вони характеризуються вищими показниками вдень, при розумових і фізичних навантаженнях та нижчими – під час відпочинку, сну. За артеріальної гіпертензії ці ритми порушуються за рахунок збереження підвищеного тиску вночі. Моніторинг артеріального тиску у хворих з феохромоцитомою також дозволив виявити ряд порушень, певною мірою характерних для даної патології. Такі знахідки особливо цінні при вловлюванні кризів, що перебігають з мінімальною симптоматикою, особливо вночі або в амбулаторних умовах. У частини хворих з феохромоцитомою при зміні положення тіла розвивається гіпотензія, так звана ортостатична гіпотензія [18–21]. Даний феномен дозволяє диференціювати таких пацієнтів від осіб із гіпертонічною хворобою, які не лікувалися гіпотензивними засобами, при якій це явище відсутнє. Уперше на нього звернув увагу R. Smithwick ще в 1999 р. [22]. Пізніше наводилися дані, що такі епізоди спостерігаються у 70 % хворих з феохромоцитомою. Механізм цієї реакції не зовсім зрозумілий. Виникнення ортостатичної гіпотензії пов'язують із зменшенням надлишку циркулюючих катехоламінів, зниженням симпатичних рефлексів, що підтримують артеріальний тиск у вертикальному положенні тіла. Згідно з іншою точкою зору, ортостатична гіпотензія є наслідком гіповолемії або пульсуючої секреції катехоламінів. Пухлини цього типу найчастіше секретують адреналін, дофамін. Постуральну гіпотензію спостерігають переважно у хворих із постійно підвищеним тиском і кризами, тобто при змішаній формі перебігу феохромоцитомі. Її майже завжди супроводжує постуральна тахікардія. Вважають, що зі значною часткою ймовірності можна думати про наявність феохромоцитомі, якщо у хворого на гіпертензію при переході у вертикальне положення знижується діастолічний тиск і частішає пульс.

Ще одним моментом, підозрілим щодо можливої наявності феохромоцитомі, є парадоксальна реакція на гіпотензивну терапію у хворого на гіпертензію, тобто відсутність гіпотензивного ефекту або перепади артеріального тиску в процесі лікування [18]. Криз артеріальної гіпертензії є найбільш характерним мультисимптомним клінічним синдромом, який спостерігають при пухлинах хромафінної тканини. Характеристики кризів артеріальної гіпертензії тією чи іншою мірою наведено практично в кожній роботі, присвяченій феохромоцитомі. У зв'язку з цим, нижче представлено узагальнений опис гіпертензивного кризу при феохромоцитомі на підставі даних літератури та досвіду хірургічної клініки Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України. Найчастіше напади починаються раптово, без видимих провісників. Проте в частини хворих вдається встановити їх зв'язок із низкою провокуючих чинників. До них належать: пальпація зони локалізації пухлини, різка зміна положення тіла, фізичні або нервово-емоційні навантаження, переїдання, споживання деяких видів їжі (цитрусові, спиртні напої, тверді сири, вино, пиво, банани), приймання

медикаментозних препаратів (гістамін, морфін, налоксон, метоклопрамід, адренкортикотропний і тиреотропний гормони, дроперидол тощо), біль, сміх, чхання, акт дефекації, сечовипускання та ін. Окремо слід згадати про виникнення кризів у хворих при виконанні деяких діагностичних та лікувальних процедур (ендоскопія, ангиографія, введення в наркоз, хірургічне втручання), під час пологів, травмування. У таких випадках раптовий бурхливий розвиток гіпертензивного кризу із супутніми ускладненнями (інфаркт міокарда, набряк легень, крововилив у мозок) може спричинити смерть хворих. Нижче наводимо два *клінічних випадки*. У клініці інституту на ношах було доставлено хвору К. віком 34 роки. Вона лежала на спині. При спробі повернутись на бік, встати у неї виникали тяжкі кризи гіпертензії, які супроводжувалися підвищенням тиску до 210–230/140–150 мм рт. ст. Вони повторювалися до 10–12 разів на добу. Кризи припинилися після видалення феохромоцитомою правої надниркової залози. В іншій хворій М. віком 47 років, яку госпіталізували в клініку для обстеження з приводу повторюваних кризів артеріальної гіпертензії, при проведенні діагностичної процедури (введення кисню у паранефральний простір з метою виконання контрастної рентгенографії надниркових залоз) спостерігали розвиток тяжкого кризу з подальшим інфарктом міокарда. Після проведення відповідної терапії було видалено феохромоцитому лівої надниркової залози. Хвора одужала. Підвищення артеріального тиску, аж до розвитку кризу, можна спостерігати при пальпації правої або лівої половини живота відповідно до локалізації пухлини. У минулому цей прийом використовували з діагностичною метою (пальпаторна проба). У літературі описано казуїстичні приклади випадків виникнення кризів при споживанні великої кількості води, курінні. У жінки з парагангліомою тільця Цукеркандля криз розвинувся під час статевого акту.

Частота кризів коливається від поодиноких (раз на кілька місяців) до 20–25 протягом доби. Приблизно у 3/4 хворих кризи виникають один або кілька разів на тиждень, в 1/4 – щодня. Їх тривалість становить від декількох хвилин, навіть кількох десятків секунд, до декількох годин чи днів. Згодом частота кризів зростає. Іноді кризи припиняються на тривалій проміжок часу – до декількох місяців або років. Такий феномен пов'язують з можливим крововиливом чи некрозом пухлини, внаслідок чого знижується або припиняється секреція катехоламінів.

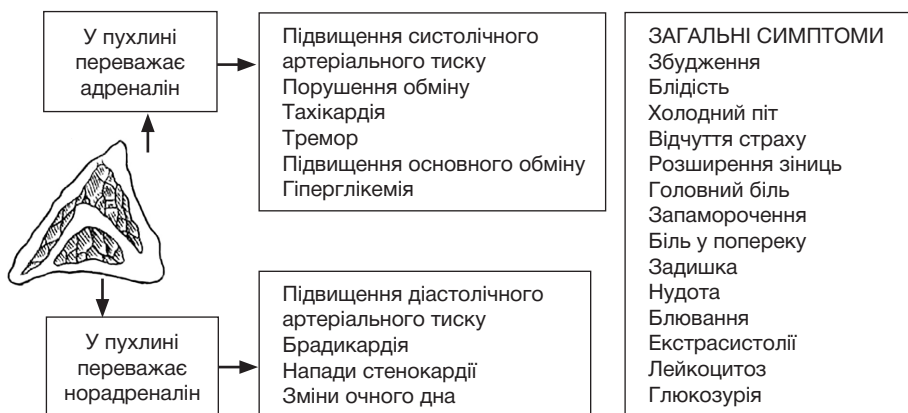
Класичний перебіг гіпертензивного кризу при феохромоцитомі супроводжується набором порівняно однотипних симптомів та ознак, які можуть проявлятися з різною частотою, в різних поєднаннях, з різною інтенсивністю, у повному або частковому складі (табл. 4.1). Можливі також деякі відмінності залежно від переважного характеру секреції тих чи інших катехоламінів – адреналіну або норадреналіну (рис. 4.1).

Зазвичай криз характеризується раптовим початком без видимих причин або на тлі зазначених вище провокуючих провісників та факторів. Симптоматика швидко наростає протягом декількох десятків секунд. Хворі скаржаться на інтенсивний головний біль, біль у за груднинному просторі, в ділянці серця, іноді – у черевній порожнині, серцебиття, пітливість, тремтіння, парестезії, нудоту. Майже всі

**Таблиця 4.1. Основні клінічні симптоми та ознаки феохромоцитомного кризу**

Симптом	Літературні дані, %	Власні дані, %		
		1	2	3
Головний біль	70–90	94	72	79
Тремтіння, тахікардія	50–70	72	51	–
Профузна пітливість	60–70	60	33	–
Занепокоєння, страх	28–60	61	24	–
Збудження	35–40	28	–	–
Біль у животі, грудній клітці	28–50	32	26	–
Нудота	26–43	51	31	19
Загальна слабкість	15–40	69	34	30
Задишка	11–19	9	14	–
Запаморочення	3–11	53	40	53
Непереносимість спеки	13–15	–	–	–
Біль/парестезії	до 11	66	31	–
Порушення зору	3–21	6	9	2
Закрепи	10	–	–	–
Пронози	6	–	–	–
Артеріальна гіпертензія	90–100	100	100	–
постійна з кризами	50–60	43	21	–
пароксизмальна	50	51	–	–
постійна без криз	6	79	–	–
Ортостатична гіпотензія	12	–	–	–
Блідість	30–60	39	32	–
Припливи	18	30	11	8
Лихоманка	до 66	–	–	–
Гіперглікемія	42	32	5	–
Блювання	26–43	19	9	6
Судоми	3–5	2	2	–

Примітка. 1 – пароксизмальна форма; 2 – змішана форма; 3 – гіпертонічна хвороба.



**Рис. 4.1.** Клінічні характеристики феохромоцитом.

відзначають появу сильного невмотивованого страху, відчуття страху смерті, що наближається. Артеріальний тиск протягом 30–90 с підвищується і може досягати 250–300/180–240 мм рт. ст. Хворі не спокійні, збуджені. Виникають тахікардія, іноді – аритмія, порушення зору, задишка, явища периферичного вазоспазму (блідість шкіри та похолодання кінцівок), тремтіння, блювання. У частини хворих визначаються гіперглікемія та лейкоцитоз.

Такий стан, як зазначено вище, зберігається від декількох хвилин (іноді кількох десятків секунд) до декількох годин і може зникати самостійно або під впливом медикаментів. Період усунення кризи характеризується поступовим зниженням артеріального тиску та інволюцією описаних симптомів. Хворі відзначають відчуття втоми, сонливість, загальну слабкість, відчуття “припливу теплої хвилі” до кінцівок, спостерігають поліурію.

Описану картину в повному обсязі спостерігають далеко не у всіх хворих з феохромоцитомою. Нерідко кризи мають редукований характер і проявляються частиною перерахованих симптомів. Одночасно можуть виникати рідкісні нехарактерні ознаки: біль у кінцівках, спині, щелепах, відчуття задухи, роздування ший, кашель, сплутаність свідомості, втрата шкірної чутливості, слинотеча, здуття живота та ін. Іноді кризи мають моносимптомний характер: тільки головний біль, пітливість тощо. Визначення артеріального тиску в таких ситуаціях дозволить грамотному клініцисту висловити припущення про можливу наявність феохромоцитомі. Нижче наводимо *клінічний випадок*. У клініку було госпіталізовано дівчину віком 16 років, яка протягом двох років страждала від повторюваних нападів підвищеної пітливості протягом 3–10 хв, які повторювалися з інтервалами від 2 до 10 днів. Вона буквально “обливалася потом”. Під час одного з нападів зафіксували підвищення артеріального тиску до 185/120 мм рт. ст. При подальшому обстежен-

ні було виявлено та видалено феохромоцитому лівої надниркової залози. Напади пітливості припинилися, і дівчина одужала.

Кризи артеріальної гіпертензії, які спостерігають при пароксизмальній та змішаній формах перебігу феохромоцитомою, загалом мають ідентичний характер. Проте при змішаній формі перебігу захворювання, коли кризи розвиваються на фоні постійно підвищеного артеріального тиску, інтенсивність їх у значної частини хворих менш виражена. Можливо, це пов'язано із суб'єктивним фактором більш "драматичного" сприйняття відчуттів, пов'язаних із підвищенням артеріального тиску, хворими з нормотензією, які у міжнападний період почуваються цілком задовільно. Крім того, у хворих з постійно високим артеріальним тиском у періоди між кризами зберігаються деякі симптоми, властиві пухлинам хромафінної тканини (головний біль, серцебиття, порушення зору та ін.). Слід відмітити, що власні та літературні дані про частоту окремих симптомів, наведені в таблиці 4.1 й у подальшому тексті, можуть не зберігатись, бо базуються на аналізі різних груп хворих та інших літературних джерел.

Аналізуючи клінічну картину феохромоцитомою, доцільно зупинитися на характеристиці деяких найчастіших та діагностично значущих симптомів. Пульсуючий головний біль спостерігають майже у 90 % хворих, частіше – при пароксизмальній формі (85–92 %), рідше – при постійній (64–72 %). Виникає він зазвичай раптово, має інтенсивний пульсуючий характер, локалізується в потиличних або лобових ділянках, іноді має генералізований характер, нерідко супроводжується нудотою, блюванням і навіть судомою, ригідністю м'язів потилиці, псевдоменингеальними симптомами. У міру усунення нападу і зниження тиску біль вщухає. У хворих зі змішаною формою перебігу феохромоцитомою головний біль часто виникає в міжнападний період і не відрізняється від такого при гіпертонічній хворобі. Поява або посилення головного болю при фізичних вправах може наштовхнути на думку про феохромоцитому, а його зв'язок з актом сечовипускання – про феохромоцитому сечового міхура.

Підвищена пітливість є другим із найпоширеніших симптомів феохромоцитомою. Її реєструють під час гіпертензивних кризів у 60–90 % хворих із пароксизмальною формою та в 60–70 % – зі змішаною. Зазвичай підвищена пітливість має генералізований характер, але в частини осіб охоплює лише верхню половину тіла. Її поява найчастіше збігається з початком підвищення артеріального тиску, але в деяких хворих вона розвивається на піку кризи і йде на спад після його усунення. Приблизно третина хворих відзначає підвищену пітливість і в період між нападами. Поєднання підвищеної пітливості з артеріальною гіпертензією в осіб, які перебувають у спокої та відносно прохолодному приміщенні, дозволяє запідозрити наявність феохромоцитомою.

Тремор, який майже завжди супроводжується тахікардією під час кризи, спостерігають у 50–73 % пацієнтів. Хворі часто образно описують ці відчуття як "потужні удари молотком по ребрах, спробу серця вирватися з грудної клітки". Під час експерименту введення адреналіну зазвичай викликало тремор, тоді як



після введення норадреналіну ці явища були відсутні. Тахікардія частіше має передсердне походження, рідше – шлуночкове. У частини хворих при раптовому розвитку гіпертензивного кризу виникає брадикардія, вона може бути первинною або змінює ранню тахікардію. Показано, що рефлекторна брадикардія у результаті введення норадреналіну має вагусне походження, оскільки усувається атропіном. Іноді при тривалому тяжкому перебізі кризу відзначають слабкість пульсу. Відчуття тривоги, страху смерті, що наближається, в поєднанні з тремтінням, нудотою, блюванням, загальною слабкістю мають місце більш ніж у третини хворих під час гіпертензивних кризів і у 2–3 рази частіше при пароксизмальній формі порівняно зі змішаною. Їх виникнення пов'язують із різкою активацією симпатичної нервової системи.

Біль у серці, грудній клітці, епігастрії є частим супутником гіпертензивних кризів. Його походження пояснюють коронарспазмом, пілороспазмом, розтягуванням капсули печінки внаслідок переповнення кров'ю. Іноді він набуває характеру типової стенокардії з іррадіацією в ліву руку, під лопатку, в шию. Біль у черевній порожнині в поєднанні з нудотою, блюванням, іноді з домішкою крові може симулювати клініку несправжнього гострого живота. Проведене в цих випадках хірургічне втручання при недіагностованій феохромоцитомі часто закінчується загибеллю хворого.

Задишка належить до порівняно більш рідкісних симптомів феохромоцитомі. Її спостерігають у 15–18 % хворих із пароксизмальною формою та у 18–21 % – зі змішаною. Найчастіше виникає цей симптом при постійно підвищеному артеріальному тиску. Можливо, це пов'язано з перевантаженням лівого шлуночка, тим чи іншим ступенем лівошлуночкової недостатності та застоєм крові в легенях. Особливо небезпечним у таких хворих є гострий набряк легень, який може розвинути на висоті кризу.

Зір при феохромоцитомі порушується порівняно часто – до 15–19 %. У гострий період відзначають зниження гостроти зору, появу пелени перед очима, миготіння чорних і білих плям, іноді – втрату зору протягом кількох хвилин і навіть днів. У клініці на лікуванні перебувала дівчинка віком 13 років з характерними кризами артеріальної гіпертензії, які супроводжувалися майже повною сліпототою після кризу тривалістю до декількох годин. У неї діагностували феохромоцитому лівої надниркової залози. Після видалення пухлин кризи припинилися, розлади зору зникли. У частини пацієнтів у міжпадовий період відзначають поступове зниження гостроти зору, особливо у хворих з постійно високим артеріальним тиском. Різного ступеня ретинопатію виявляють майже у 90 % хворих із постійною гіпертензією та в 45–50 % – з пароксизмальною. Ступінь вираження ретинопатії зазвичай залежить від тривалості та тяжкості гіпертензії. Зокрема, у хворих із змішаною формою перебігу феохромоцитомі ретинопатію III–IV ступенів виявляють більш ніж у половині випадків. При пароксизмальній гіпертензії в 50 % випадків спостерігають I–II ступені порушень, в інших вони відсутні. При офтальмоскопії у хворих з ретинопатією зазвичай виявляють набряк сосочка зорового нерва,

крововиливи та ексудати в сітківці, звуження і спазм артеріол. Слід зазначити, що зміни очного дна при феохромоцитомі практично не відрізняються від таких при гіпертонічній хворобі. Ще одним характерним симптомом є розширення зіниць та зниження реакції на світло під час кризів артеріальної гіпертензії в частини хворих.

Периферичний вазоспазм, що виникає під впливом надлишку циркулюючих катехоламінів, є причиною появи частих болю та парестезій у кінцівках. При огляді у хворих відзначають блідість із ціанотичним відтінком, вологість шкіри кистей рук і стоп, які іноді поширюються на передпліччя та гомілки. Під час кризи ці явища різко посилюються. Описано випадки типового синдрому Рейно, розвитку ішемічних виразок, гангрени нижніх кінцівок. Під час кризи ці прояви різко посилілись. У хлопчика віком 11 років, який перебував у клініці з приводу феохромоцитоми лівої надниркової залози, під час кризів з'являлася настільки різка блідість шкіри кистей і нижньої третини передпліч, що створювалося враження одягнених білих рукавичок. Після проведення лівосторонньої адреналектомії з пухлиною кризи в дитини припинилися, вищеописані явища не повторювалися. Іншим показовим прикладом периферичного вазоспазму та його наслідків стало таке спостереження. До клініки було прийнято молодика віком 26 років. У нього діагностували феохромоцитому правої надниркової залози. У процесі обстеження і передопераційної підготовки у чоловіка виникли парестезії, ішемічний біль у правій стопі та гомілці. Відзначали збліднення шкіри і зниження температури стопи та гомілки. Пульсація підколінної артерії була послаблена. Через кілька днів на тлі прогресування описаної симптоматики м'які тканини кінцевої фаланги першого пальця стопи почорніли. Було встановлено діагноз – початок гангрени правої стопи. Хворого проконсультував ангіолог, після чого його перевели до судинного відділення, де провели операцію – видалили тромб із правої підколінної артерії. Процес на стопі та гомілці зупинився. Через кілька днів виконали правосторонню адреналектомію з пухлиною. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Кризи припинилися. Відзначено покращення стану стопи та гомілки, процес не прогресував. Пульсація судин відновилася. Стан шкірних покривів задовільний. Пацієнт одужав.

Деякі хворі скаржаться на відчуття жару та непереносимість тепла, іноді це поєднується з підвищенням температури тіла. Гіперпірексія в межах 1,0–1,5° може спостерігатися і як самостійний симптом. Ці явища пов'язують із зменшенням тепловіддачі внаслідок периферичної вазоконстрикції, синдромом загального гіперметаболізму, зумовленим надлишком катехоламінів, продукуванням пірогенних речовин злоякісною пухлиною з її некрозом.

Постійно підвищений рівень катехоламінів може бути причиною пригнічення перистальтики кишечника та виникнення закрепів. Іноді ці явища набувають крайніх форм під час кризів у вигляді псевдопаралітичної кишкової непрохідності. З іншого боку, в деяких хворих спостерігають проноси, що іноді мають профузний характер і супроводжуються гіпокаліємією та гіпохлоргідрією. Ви-

кликає їх супутня секреція деякими пухлинами вазоінтестинального пептиду, серотоніну, кальцитоніну. Заслугує на увагу такий симптом, як збільшення під час гіпертензивного кризу щитоподібної залози (набухання шиї), що, як вважають, є наслідком затримки крові в залозі в результаті рефлекторного підвищення тиску в каротидному синусі. Таку картину вдалося відтворити в експерименті при введенні норадреналіну. В клініці перебувала хвора жінка віком 32 роки з феохромоцитомою правої надниркової залози та частими кризами артеріальної гіпертензії. Під час кризів у неї спостерігали різке збільшення об'єму шиї, пульсацію шийних судин, гіперемію обличчя, задишку, які зникали після припинення кризу. Після видалення пухлини ці явища зникли.

Феохромоцитома, досягаючи значних розмірів, може бути доступною пальпації. Проте це явище спостерігають досить рідко – трохи більше 5–6 % випадків. Пухлини великих розмірів можуть викликати низку додаткових симптомів компресійного характеру (порушення пасажу кишечника, дизуричні розлади, біль у попереку). Набагато частіше вдається пальпувати хромафінні пухлини шийної локалізації (хемодектоми). Іноді вдається пальпувати зміщену пухлиною вниз нирку або медіально – печінку. Наявність пухлини, яку пальпують, у поєднанні з характерними клінічними симптомами дозволяє припускати злякисну природу феохромоцитому.

Клінічний перебіг пухлин хромафінної тканини в неускладнених випадках може розтягуватися на багато місяців і років, особливо якщо кризи не дуже часті, нерізко виражені або взагалі відсутні, а артеріальний тиск у міжнападковий період нормальний чи помірно підвищений. Хворі тривалий час лікуються з приводу гіпертонічної хвороби, гіпоталамічного синдрому, вегетосудинної дистонії, мігрени, енцефалопатії, гіпертиреозу, перш ніж їм встановлюють правильний діагноз; не менш часто він верифікується при аутопсії. Певна частина пухлин довго перебігає безсимптомно і нерідко маніфестує єдиним тяжким кризом, який є першим та останнім проявом захворювання, що призводить хворого до загибелі.

Клінічний перебіг феохромоцитомою можна умовно розділити на три періоди: період ранніх проявів, період розгорнутої картини захворювання та період ускладненого перебігу. Відразу слід підкреслити умовність такого підходу, оскільки нерідко пухлина маніфестується раптово і з повним набором клінічної симптоматики або розвиток першого кризу може супроводжуватися тяжкими ускладненнями, аж до смерті. Важко визначити періодичність перебігу феохромоцитомою, що супроводжується постійним підвищенням артеріального тиску без кризів або з рідкісними кризами.

Приблизно майже в половини хворих, за даними клініки – у 46 %, можна було виявити ранні ознаки захворювання у вигляді нездужання, “занепаду сил”, “невмотивованого” головного болю, пітливості, частих нападів серцебиття, болю в серці, дратівливості, відчуття “припливів”, зменшення маси тіла, лабільності артеріального тиску. Перелічені симптоми з’являлися періодично або турбували хворих постійно з різною інтенсивністю. Артеріальний тиск залишався нормаль-

ним чи помірно підвищеним і не завжди реєструвався. У деяких хворих симптоматика вкладалася в есенціальну гіпертонічну хворобу, іноді з досить високими цифрами артеріального тиску і навіть кризами (не характерними для феохромоцитом). Таку неспецифічну симптоматику спостерігали від 4 місяців до 5 років. У результаті хворим встановлювали діагноз та проводили лікування з приводу гіпертонічної хвороби, вегетосудинної дистонії, дієнцефального синдрому, тиреотоксикозу, цукрового діабету, ревматизму, вад серця, нефриту. В цей період у більшості лікарів дуже рідко з'являється припущення щодо наявності феохромоцитом та необхідності виконання спеціального обстеження.

Поява кризів артеріальної гіпертензії з характерною симптоматикою знаменує період розгорнутої картини захворювання. При пароксизмальній формі перебігу феохромоцитомі кризи, що виникають на фоні нормотонії, повторюються з різною періодичністю протягом кількох років. У міжнападний період хворі почувуються відносно задовільно, проте в частини з них з часом з'являються різні симптоми, що спостерігаються під час нападів, але менш виражені (головний біль, пітливість, серцебиття та ін.). Цей різної тривалості період може завершитися встановленням правильного діагнозу та операцією. Виникнення під час кризи ускладнень закінчується або смертю хворого, або, якщо він залишається живим, переходом захворювання у стадію ускладненого перебігу.

Період ускладненого перебігу захворювання характеризується поєднанням симптомів, властивих феохромоцитомі, з наслідками виниклих ускладнень, таких, як хронічна серцево-судинна недостатність після інфаркту міокарда, парези та паралічі після інсульту, прогресуюча ретинопатія зі зниженням зору, коронарокардіосклероз. У тих випадках, коли вдається встановити діагноз і видалити пухлину, можна призупинити прогресування цих порушень та досягти часткової або повної реабілітації хворих. Якщо феохромоцитомі не видалено, прогноз, як правило, не сприятливий. У частини хворих із пароксизмальною формою перебігу феохромоцитомі з часом поступово підвищується артеріальний тиск у періоди між кризами, тобто відбувається перехід однієї форми в іншу – змішану. При первинно змішаній формі захворювання у хворих спочатку виникає стала артеріальна гіпертензія з періодичними кризами. Останні можуть розвиватися через певні терміни після появи стійкої гіпертензії або їх реєструють одночасно з її виникненням. Варіанти подальшого перебігу захворювання такі ж, як і за пароксизмальною формі. У невеликій частини хворих з феохромоцитомою і постійно високим артеріальним тиском без кризів перебіг захворювання відповідає такому при есенціальній гіпертонічній хворобі з усіма можливими наслідками. Ця форма найтяжча для діагностики. Найчастіше пухлину виявляють при аутопсії, під час обстеження або оперативних втручань з приводу іншої патології (інсиденталом).

Безсимптомна феохромоцитомі може перебігати невизначено тривалий час і стати випадковою знахідкою. Іншим варіантом перебігу може бути раптовий розвиток єдиного кризу з летальним кінцем або характерними ускладненнями. Під час проведення цілеспрямованого обстеження можна встановити правиль-

ний діагноз із наступним хірургічним лікуванням, якщо дозволяє стан хворого. Безсимптомно перебігає також і гормонально-неактивна феохромоцитома. Найчастіше вона є випадковою знахідкою. Однак, досягаючи великих розмірів, така пухлина може викликати певну локальну симптоматику, і її виявляють під час спеціального обстеження. Перебіг злоякісної феохромоцитоми практично не відрізняється від перебігу доброякісної до періоду досягнення пухлиною великих розмірів та/або появи метастазів. У цих випадках пухлина стає доступною пальпації, виникають ознаки мас-ефекту, про які йшлося вище, явища пухлинної інтоксикації. Розвиток метастазів у легенях може супроводжуватися задишкою, кашлем, кровохарканням, болем у грудній клітці, ексудативним плевритом. За наявності кісткових метастазів виникає виражений больовий синдром, можливі переломи. Метастази в печінці, залежно від локалізації, можуть спричинити жовтяницю, біль. Таким чином, наявність полівалентної симптоматики, різних варіантів перебігу, небезпечні для життя хворого стани, що нерідко виникають, дозволяють вважати феохромоцитому однією з найтяжчих форм ендокринної патології, які вимагають виконання комплексу спеціальних досліджень, максимально раннього встановлення діагнозу та проведення невідкладного оперативного втручання.

## **4.2. Синдромна характеристика феохромоцитоми**

### **4.2.1. Синдроми кардіоваскулярних порушень**

Автори більшості посібників при описі клініки феохромоцитоми основну увагу приділяють кризам артеріальної гіпертензії, що є цілком правильним і обґрунтованим, оскільки вони більш ніж у 90–92 % випадків є “візитною картою” пухлин хромафінної тканини. Ці кризи супроводжують перебіг захворювання, припиняються після видалення пухлини або можуть стати причиною розвитку тяжких ускладнень, аж до летального кінця. Проте кризи фактично є епізодами захворювання, через які виникають різного ступеня тяжкості розлади діяльності та функцій багатьох органів і систем, нерідко вони мають поєднаний характер. Порушення можуть бути представлені різними клінічними синдромами, що виникають на тлі першого кризу, або формуються в процесі перебігу захворювання внаслідок наступних кризів.

Ці синдроми або їх елементи можуть також стати клінічним дебютом феохромоцитоми. Вони можуть вимагати проведення інтенсивної терапії або навіть термінової операції для врятування пацієнта. Найчастішими і тяжкими є синдроми кардіоваскулярних розладів: гіпертензивні кризи, глибока гіпотензія та шок, гостра серцева недостатність, інфаркт міокарда, аритмії, кардіоміопатія, міокардит, розшаровуюча аневризма аорти, гостра периферична ішемія. Іншу групу станов-

лять синдром поліорганної недостатності, легеневий, гастроінтестинальний, нирковий, неврологічний синдроми. У цьому викладі, природно, не вдалось уникнути деяких повторень даних з попереднього розділу, що, однак, не завадить створенню цілісного уявлення про патологію.

*Кризи артеріальної гіпертензії*, описані вище, формують один із найчастіших та основних клінічних синдромів, характерних для більшості хромафінних пухлин. Вони притаманні феохромоцитомам будь-якої природи, локалізації, поширеності. У більшості випадків кризи благополучно ліквідовуються, іноді спонтанно, без лікувальних заходів. Проте раптове швидке підвищення артеріального тиску у хворого, незалежно від встановленого чи ні діагнозу феохромоцитоми, вимагає проведення термінових невідкладних заходів з метою усунення розладів, що виникають, і ускладнень, описаних вище.

Залежно від тяжкості стану хворого можна помістити в палату інтенсивної терапії або він проходить лікування вдома. Пацієнта потрібно вкласти з піднятим головним кінцем ліжка, що сприяє ортостатичному зниженню артеріального тиску. Необхідно забезпечити внутрішньовенний доступ, іноді – подачу кисню, постійний ЕКГ-контроль. Широко застосовуваними для усунення гіпертензивного кризу препаратами є блокатори  $\alpha$ -адренергічних рецепторів: феноксифензамін, фентоламін, доксазін, празозин. Їх призначення сприяє зняттю вазоспазму, зниженню тиску, попередженню артимії. Найчастіше рекомендують фентоламін. Препарат вводять внутрішньовенно в дозі 2,0–5,0 мг зі швидкістю 1 мг/хв. З огляду на короткочасний характер дії, дозу можна повторити через 3–5 хв до адекватного контролю за артеріальним тиском.

Фентоламін можна також призначати для тривалого внутрішньовенного введення: 100,0 мг препарату на 500,0 мл 5 % декстрози. Швидкість введення коригують з динамікою артеріального тиску. Він протипоказаний при серцевій недостатності, гострому інфаркті міокарда через небезпеку розвитку шоку. Іншим препаратом цієї групи є феноксифензамін, який вводять внутрішньовенно або перорально. Початкова доза – 0,5 мг/кг протягом 5 год. При необхідності дозу можна повторити. Якщо гіпертензія не має тяжкого характеру, але продовжує турбувати хворого, рекомендують пероральні  $\alpha$ -адреноблокатори типу доксазину (початкова доза – 4,0 мг/добу та до 16,0 мг/добу). Як аналог фентоламіну можна застосувати нітропрурид натрію внутрішньовенно по 0,5–5,0 мкг/кг маси тіла за 1 хв. Багатьом хворим призначають блокатори кальцієвих каналів, такі, як нікардипін, клевідипін, сірчаноокисла магnezія. Однак не всі вони є ефективними. При тахікардії, аритмії, стенокардії, що зберігаються, можна рекомендувати блокатори  $\beta$ -адренорецепторів: пропранолол, есмолол, атенолол, метопролол, але застосовувати їх слід з обережністю, тільки після відповідної блокади  $\alpha$ -адренорецепторів. Для стабілізації гемодинаміки призначають лабетол, каптоприл, верапаміл [3, 14, 23–27].

На окрему увагу заслуговують гіпертензивні кризи, які виникають при операціях із приводу феохромоцитоми, коли в процесі видалення пухлина піддається різним маніпуляціям (пальпація, тракції) і відбувається масивний викид катехола-



мінів у судинне русло, що провокує розвиток кризи. Такі кризи набувають особливо інтенсивного характеру і можуть становити реальну загрозу для життя хворого. Тому дуже важливо передбачити профілактичні заходи, щоб не допустити їх розвитку. Цього досягають шляхом проведення передопераційної підготовки хворих за спеціальними схемами, застосування методів обережного оперування та здійснення “медикаментозного прикриття” в процесі операції.

Різка гіпотензія та шок іноді розвиваються у хворих з феохромоцитомою слідом за попереднім гіпертензивним кризом, але можуть виникати “спонтанно”, без кризи і навіть бути першою ознакою захворювання, що спостерігають у близько 2 % випадків. Вважають, що частіше вони виникають при адреналін- та дофаміносекретувальних пухлинах. В окремих випадках встановлюють їх зв’язок із застосуванням деяких препаратів (метаклопромід, дексаметазон) [28–31]. У деяких пацієнтів спостерігається “псевдошок”. У цьому випадку периферичного артеріального тиску не визначають через різко виражений периферичний вазоспазм, тоді як центральний тиск буває високим. У хворих із шоком або глибокою гіпотензією можуть виникати супутній різкий біль у животі, набряк легень, профузна пітливість, ціаноз, мідріаз, тремтіння, різка загальна слабкість, гіперглікемія, лейкоцитоз [32, 33]. Механізм розвитку цього стану залишається незрозумілим, а лікування традиційними медикаментозними та інфузійними методами часто є безуспішним. В останні роки з’явилися методики інструментальної стабілізації гемодинаміки при даному стані, інтраортальної балонної контрпульсації, легенево-кардіального шунтування [34, 35]. У вітчизняній літературі цей стан описують як синдром некерованої гемодинаміки, який характеризується повторними тяжкими кризами артеріальної гіпертензії, що чергуються з гіпотензією. За допомогою консервативних заходів купірувати даний стан практично не вдається. У разі встановлення діагнозу єдиним порятунком для хворого є термінова операція.

*Внутрішньосудинна гіповолемія* (можливо, на основі підвищеної капілярної проникності, вазодилатації), знижений серцевий викид (імовірно, зумовлений систолічною дисфункцією внаслідок порушення регуляції серцевих  $\beta$ -адренорецепторів, катехоламіновою кардіоміопатією, інфарктом міокарда), вочевидь, є чинниками, які впливають на виникнення шоку в хворих з феохромоцитомою [23, 29, 36]. Гіпокальціємія може бути важливим додатковим патогенетичним фактором, який зменшує серцеву скоротливість у хворих з пухлинами, що переважно секретують адреналін [37]. Геморагічний некроз, особливо великих пухлин, може призвести до різкого зниження рівня катехоламінів і сприяти розвитку гіпотензії та шоку. Такі розлади гемодинаміки у вигляді чергування епізодів гіпер- та гіпотензії чітко спостерігають при операціях із приводу феохромоцитом. На етапах мобілізації пухлини, коли вона піддається пальпації і тракціям, підвищується артеріальний тиск за рахунок додаткового викиду катехоламінів у кров’яне русло. У момент перетискання та перев’язування центральної вени катехоламіни припиняють надходити у кров і тиск починає стрімко знижуватись. При неадекватному веденні таких хворих артеріальний тиск може зменшуватися до критично низьких показників.



*Аритмії.* Стимуляція  $\beta$ -адренорецепторів у хворих з феохромоцитомою може спричиняти різноманітні форми аритмій, зумовлених виділенням великої кількості катехоламінів пухлиною. Найчастішою є синусова тахікардія. Серед інших варіантів спостерігають суправентрикулярну аритмію [38], миготливу (передсердну) [39], вузлову [40], змішану [41], шлуночкову тахікардію [42], синдром Вольфа – Паркінсона – Уайта [43], шлуночкову фібриляцію [44]. У всіх випадках, коли аритмія супроводжується нападами артеріальної гіпертензії, пітливістю, збудженням, слід думати про феохромоцитому. Для швидкого усунення миготливої аритмії або тріпотіння передсердь рекомендують есмолол – кардіоселективний швидкий, але з короткочасною дією блокатор  $\beta_1$ -адренорецепторів. Його вводять внутрішньовенно в дозі 0,5 мг/кг протягом 1 хв, потім – 0,1–0,3 мг/кг/хв. Слід бути обережними перед використанням  $\beta$ -блокаторів, якщо не було досягнуто попередньої блокади  $\alpha$ -адренергічних рецепторів; стимуляція останніх може спровокувати гіпертензивний криз [45]. Проте навіть за відсутності блокади  $\alpha$ -рецепторів можна застосувати есмолол. Шлуночкові аритмії усувають лідокаїном.

Феохромоцитомою може маніфестуватися брадіаритмією та асистолією, що буває результатом рефлекторної відповіді на раптове пароксизмальне підвищення артеріального тиску. Рідко спостерігають атріовентрикулярну дисоціацію та бігемінію, блокаду правої ніжки пучка Гіса. Лікування в таких випадках таке ж, як у хворих без феохромоцитомы [24, 38, 46].

*Катехоламінова кардіоміопатія.* Надмірне продукування катехоламінів пухлиною може призвести до розвитку асептичного міокардиту або кардіоміопатії. Дилатаційна катехоламінова кардіоміопатія трапляється частіше, але іноді в численних пацієнтів спостерігають обструктивну гіпертрофічну форму [47–49]. Термінове лікування буває необхідним при виникненні гострої серцевої недостатності або набряку легень. Прогноз у хворих із гострою серцевою недостатністю поганий. У пацієнтів з набряком легень несприятливий результат нерідко відзначають протягом 24 год. Коли кардіоміопатія розвивається у хворих без попередніх ознак феохромоцитомы, правильний діагноз можна пропустити. За своєчасно розпочатої терапії або якщо феохромоцитому негайно видалили, серцеві розлади бувають зворотними. Іноді стан покращується невдовзі після початку лікування, а інколи одужання затягується до двох років [47–50]. Гостра серцева недостатність і набряк легень, що розвиваються в цих випадках, вимагають проведення інтенсивної терапії, аж до адреналектомії з пухлиною, бо смертність серед таких хворих у найближчі 24 год дуже висока [51, 52].

Патогенез цих ускладнень є предметом тривалого та інтенсивного вивчення. Обговорюються фактори, що впливають на ураження міокарда за феохромоцитомы. Крім ішемії міокарда, прямий токсичний ефект окисненими продуктами катехоламінів і висока внутрішньоклітинна концентрація іонів кальцію в кардіоміоцитах роблять істотний внесок в ушкодження міокарда. Підвищення внутрішньоклітинного рівня кальцію в міоцитах, як вважають, може бути зумовлене збільшеною проникністю сарколемних мембран. Початкові ушкодження мор-

фологічно характеризуються дрібними геморагіями, набряком та інфільтрацією поліморфноядерними лейкоцитами, лейкоцитами і гістіоцитами, осередками фокальної дегенерації, що у кінцевому підсумку супроводжуються прогресуванням міокардіального фіброзу [52–55].

*Ішемія та інфаркт міокарда.* Маніфестація феохромоцитоми в деяких хворих може характеризуватися симптомами, подібними до ішемії або інфаркту міокарда [55–57]. Відомо, що катехоламіни викликають виражений спазм коронарних артерій і паралельно підвищується потреба міокарда в кисні, що компенсується почастішанням серцевого ритму та збільшенням скоротливості міокарда. Такі зміни можуть бути подібними до змін, що мають місце при ішемії або інфаркті міокарда на основі патології коронарних судин. Неприємні відчуття в ділянці грудної клітки, тахікардія, пітливість, збудження – симптоми, які майже однаково часто спостерігають при цих станах. Подібними є зміни кардіограми: підвищення або зниження сегмента ST, негативний зубець T, подовження інтервалу Q–T у 7–35 % хворих [58–60]. За рядом симптомів можна намагатися диференціювати ішемію або інфаркт міокарда і криз феохромоцитоми. Для останнього характерні різке підвищення артеріального тиску, головний біль, пітливість, збудження. Якщо при коронарографії артерії міокарда без змін, а рівень кардіальних ферментів при повторних дослідженнях залишається нормальним, можна думати про феохромоцитому. З іншого боку, у хворих з кардіальною ішемією/інфарктом міокарда може визначатися підвищений рівень катехоламінів, зумовлений стресовою активацією симпатoadреналової системи. Така ситуація нагадує вічне запитання, що було раніше – курка чи яйце. При вагомих підозрах на користь феохромоцитоми рекомендують спеціальне гормонально-біохімічне обстеження хворого.

*Гостра периферична ішемія.* Раптова гостра ішемія тканин кінцівок рідко буває однією з перших ознак феохромоцитоми. Вона може завершитися некрозом чи гангrenoю. Встановлення правильного діагнозу має винятково важливе значення. Спроби хірургічного втручання у хворих із нерозпізнаною феохромоцитомою здебільшого закінчуються несприятливим результатом. Причиною виникнення гострої периферичної ішемії є підвищене продукування катехоламінів пухлиною з подальшим дифузним вазоспазмом та відповідними змінами в м'яких тканинах. Іншою причиною може бути оклюзія магістральної судини серцевим тромбом, який сформувався у хворого з аритмією [61, 62].

Клінічно процес може характеризуватись парестезіями або болем, похолоданням кінцівки, відсутністю периферичного пульсу. В деяких хворих спостерігають попередні епізоди переміжної кульгавості. За відсутності інших типових ознак діагноз феохромоцитоми найчастіше переглядають, і хворим проводять ампутацію [62]. Феохромоцитому іноді виявляють у процесі діагностики або операції з приводу розшаровуючої аневризми черевної аорти. Описано випадки успішного видалення пухлини та протезування аорти [63]. Гостра периферична ішемія або тромбоз глибоких вен кінцівок у хворих із злоякісною феохромоцитомою може бути наслідком коагулопатії, що нерідко супроводжує злоякісні пухлини інших локалізацій.

## 4.2.2. Синдроми вісцеральних порушень

Синдром поліорганної недостатності належить до найбільш тяжких, але, на щастя, вкрай рідкісних ускладнень феохромоцитомі. Він характеризується розвитком недостатності не менше двох органів, стійкою чи артеріальною гіпер- та/або гіпотензією, лихоманкою з підвищенням температури понад 40 °С, енцефалопатією. Останні дві ознаки наявні завжди [30, 64–68]. Розвиток цього стану у хворих з діагностованою феохромоцитомою може бути зумовлений маніпуляціями з пухлиною, введенням деяких препаратів, індукцією до наркозу. Таке ускладнення також може бути першим та іноді останнім проявом недіагностованої феохромоцитомі у пацієнтів, яких раніше вважали здоровими. У хворих можуть розвинутися набряк легень, що вимагає проведення штучної вентиляції, гостра ниркова недостатність із необхідністю в гемодіалізі, синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції. Такий стан може бути прийнятий за септичний шок, що викликає відстрочку терапії та несприятливий результат [46, 67, 69, 70]. Якщо хворий з передбачуваним септичним шоком рефрактерний до інфузійної та інотропної терапії, яку проводять, слід думати про феохромоцитому. В таких ситуаціях рекомендують виконувати термінові візуалізуючі процедури та, при виявленні пухлини, направляти пацієнта до хірурга [8, 68].

Тяжкість синдрому варіює залежно від ступеня нестабільності гемодинаміки та глибини порушень функцій постраждалих органів. Виділяють два типи (варіанти) феохромоцитомних кризів [64, 67]: тип А – легший, без стійкої гіпотензії, але з усіма іншими компонентами; тип В – з глибокою гіпотензією, що приєдналася, і шоком. Механізми розвитку останніх залишаються не зовсім зрозумілими. Припускають, що гіпотензія виникає за наявності пухлин, що секретують адреналін, який спричиняє стимуляцію  $\beta$ -рецепторів з подальшою вазодилатацією [71, 72].

Однак було з'ясовано, що гіпотензія розвивалася і при пухлинах, які продукують норадреналін, що призводило до кардіальної дисфункції, гіповолемії та пригнічення барорефлексів. У групі, що складалась з 51 хворого, змішану секрецію адреналіну та норадреналіну було виявлено в 40 (78,4 %), тільки адреналіну – у 2 (3,9 %), лише норадреналіну – в 9 (17,6 %) [67]. Характер кризів при пухлинах зі змішаною секрецією не відрізнявся від характеру кризів із секрецією норадреналіну. Лихоманка виникала в незначній частині хворих із кризом, що, за відсутності вогнища інфекції, пояснюють продукуванням пухлиною інтерлейкіну-6. Іноді спостерігали поєднання кількох видів ускладнень, що значно обтяжували перебіг захворювання та нерідко призводили до несприятливого результату. N. Uchida та ін. [64] описали мультисистемний феохромоцитомний криз у 50 екстрено госпіталізованих хворих. У них спостерігали гіперпірексію (100 %), лабільний артеріальний тиск (100 %), загальмованість (100 %), гостру ниркову недостатність (71 %), набряк легень (57 %), шок (43 %), рабдоміоліз (43 %), дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію (14 %), судому (14 %). Летальність у цій групі становила 43 %. Виведення хворих із цього стану є вкрай складним завданням і включає комплексну інтенсивну терапію та хірургічне лікування за показаннями [73, 74].

*Легеневий синдром.* Зрідка феохромоцитома може маніфестуватися набряком легень [74–76]. У більшості випадків набряк легень у хворих має кардіогенне походження, проте іноді спостерігають випадки “некардіогенного” генезу [76]. Це так званий неврогенний набряк легень, що, як вважають, виникає в результаті дії катехоламінів безпосередньо на легеневі судини. Наслідками є минуще підвищення внутрішньокапілярного тиску і порушення проникності капілярів. Механізм легеневого синдрому приблизно такий: I – периферичний вазоспазм, підвищення артеріального тиску і можлива лівошлуночкова недостатність; II – перерозподіл об’єму крові зі створенням у легенях зони циркуляції при зниженому тиску, внаслідок чого підвищується гідростатичний тиск та посилюється транссудація; III – збільшення проникності капілярів і підвищення транссудації. Набряк легень частіше спостерігають при пухлинах, що секретують переважно адреналін. Однак висловлюються думки і про некардіогенне походження набряку легень при феохромоцитомі. Причиною його вважають короточасне підвищення мікросудинної проникності або капілярного гідростатичного тиску при збереженому нормальному тиску в системі легеневої артерії [75–79].

*Гастроінтестинальний синдром.* Феохромоцитома, що дебютує гострими шлунково-кишковими порушеннями, становить велику небезпеку як у діагностичному, так і в тактичному відношенні. Хворі зазвичай скаржаться на інтенсивний гострий біль у животі, блювання. Черевна стінка буває напруженою, перитонеальні симптоми позитивні. Ці ознаки можуть бути наслідком крововиливу в пухлину, часто з розривом капсули та формуванням заочеревинної гематоми з подальшим надходженням великої кількості катехоламінів у судинне русло, розвитком гіпертензивного кризу, шоку та швидким погіршенням загального стану хворого. У деяких випадках може виникнути необхідність в операції або ангіографії з емболізацією судини, що кровоточить [80–83].

Іншим варіантом абдомінальної катастрофи є тяжка ішемія кишечника за рахунок надходження надлишку катехоламінів. Можливий розвиток порушення перистальтики кишечника внаслідок релаксації шлунково-кишкової мускулатури і спазму пілоруса та ілеоцекального сфінктера. У хворих можуть розвинутися псевдокишкова непрохідність, тяжка паралітична непрохідність, ізольована дилатація тонкокишкових петель, мегаколон, ішемічний ентероколіт, заворот кишечника або розрив товстої кишки з наступним перитонітом. Іншими рідкісними варіантами гострої абдомінальної патології можуть бути гострий холецистит, гострий панкреатит, розрив черевної аорти [84–88].

*Нефрологічний синдром.* Феохромоцитома може викликати розвиток гострої ниркової недостатності як перший епізод захворювання або вона виникає в процесі його перебігу [89–92]. Іноді буває зумовлена рабдоміолізом, що спричиняє гостру міоглобінуричну ниркову недостатність [93, 94]. Рабдоміоліз є наслідком тяжкої м’язової ішемії, викликаной судинним спазмом. Рідко спостерігають інфаркт нирки як наслідок ниркової ішемії, що зумовлена глибоким системним шоком, вазоконстрикцією або тиском пухлини на ниркову артерію. У деяких випад-

ках доводиться вдаватися до гемодіалізу. Заслуговують на увагу ураження нирок при феохромоцитомі у вигляді нефросклерозу, осередкового інфаркту, тубулярного гіалінозу, стенозу ниркових судин, які можуть супроводжуватися олігурією, азотемією, нирковою недостатністю.

*Неврологічний синдром.* Описано крововиливи в мозок та субарахноїдальні кровотечі під час кризів артеріальної гіпертензії, але вони можуть виникати спонтанно у хворих з феохромоцитомою [62, 95, 96]. Найчастіше в таких хворих спостерігають геміпарез із геміанопсією. Крововилив у мозок може супроводжуватися судомами [97, 98]. Походження останніх можна пояснити ішемією мозку, що розвивається під впливом надлишку катехоламінів, іноді й без крововиливу. Порушення мозкового кровообігу можуть бути дебютним синдромом феохромоцитоми [97, 98]. Їх поява в такому випадку, особливо в осіб молодого віку, має наштовхувати на думку про існування хромафінної пухлини.

### **4.3. Рідкісні та незвичайні варіанти перебігу феохромоцитоми**

#### **4.3.1. Феохромоцитома в дітей та осіб похилого віку**

На окремий розгляд заслуговують пухлини хромафінної тканини, симптоматика і перебіг яких можуть відрізнятися від класичних варіантів та залежать від віку, деяких фізіологічних станів пацієнтів, локалізації пухлини. До таких категорій належать феохромоцитома в дітей та осіб похилого віку, феохромоцитома у вагітних жінок, феохромоцитома сечового міхура. Слід також згадати про синдром псевдофеохромоцитоми, наявність якого може становити складну діагностичну та лікувальну проблему.

*Феохромоцитома в дітей.* Уперше феохромоцитома в дитячому віці описана G. Marchetti у 1904 р. у хлопця віком 15 років, який помер від “тифозної лихоманки”. При аутопсії було виявлено двосторонню феохромоцитому [99]. Серед загальної кількості дітей з гіпертензією на частку феохромоцитоми припадає приблизно 1,0–4,5 % [100, 101]. Пухлини хромафінної тканини належать до порівняно частих ендокринних новоутворень, що трапляються в дитячому віці. Вони становлять 5–11 % від вікової структури всіх феохромоцитом. Захворюваність становить 2 випадки на 1 млн населення на рік [101–103]. У дітей пухлини нерідко бувають позанадирковозалозними (8–43 %), двосторонніми (7–53 %) та множинними [104–110]. Найбільше пухлин буває у віці 10–13 років, переважно у хлопчиків. До періоду пубертації співвідношення хлопчиків/дівчаток дорівнює 2/1, після – кількість дівчаток різко зростає [101, 104, 105, 111, 112]. Приблизно в 6–47 % випадків пухлини бувають злякисними [100, 105, 107, 113–116]. Середнє виживання у цій групі з моменту встановлення діагнозу становить: до 3 років – 73 %, до 5 – 40–

50 %, до 10 – 30 % [109, 114, 116, 117]. У дітей частіше, ніж у дорослих, виявляють позанаднирковозалозні пухлини, зокрема тільця Цукеркандля, сечового міхура. Рецидиви феохромоцитом у цій віковій групі нерідко бувають через багато років після проведення первинної операції [113, 116]. Звертає на себе увагу частота спадкових варіантів феохромоцитом, яка може досягати 10–46 % [108, 110, 112, 116]. На відміну від дорослих, в яких постійну артеріальну гіпертензію з кризами виявляють у 40–50 % випадків, у дітей цей показник досягає 70–90 %; відповідно, рідше в них спостерігають пароксизмальні форми [100, 101, 115, 117].

Головний біль (75–82 %), пітливість (36–68 %), порушення зору, зменшення маси тіла, нудота, блювання (27–56 %), поліурія та полідипсія (25–29 %), тремтіння (34–45 %) у дітей бувають частіше, ніж у дорослих. Частота порушень зору під час криз артеріальної гіпертензії та ретинопатії в дітей досягає 50–70 %. Іноді вони набувають характеру короткочасної повної сліпоти під час і після кризи [101, 102, 107, 110, 115–119]. Ще однією деталлю, що заслуговує на увагу, є виникнення кризів при виконанні фізичних вправ або відразу після нього. Як і в дорослих, триада симптомів (головний біль, серцебиття, пітливість) та їх поєднання з артеріальною гіпертензією свідчать на користь наявності феохромоцитом.

Цікавими є оглядові роботи, ознайомлення з якими дозволяє отримати повніше уявлення про аналізовану патологію. До таких робіт можна віднести огляд С. Ramprok та ін. [119], в якому узагальнено досвід дослідження низки характеристик пухлин хромафінної тканини в 95 дітей і підлітків, молодших 18 років, та 653 дорослих осіб, старших 18 років, які спостерігалися у семи клінічних центрах США (табл. 4.2). Усіх хворих було прооперовано.

Як свідчать наведені дані, хромафінні пухлини траплялися однаково часто в дітей чоловічої та жіночої статей, переважно у віці понад 10 років. Дорослі представлені когортою 30–50-річних. Солітарні пухлини надниркових залоз у дорослих зустрічалися частіше (в 2,54 раза), ніж у дітей, тоді як солітарні екстраадреналові пухлини найчастіше (в 1,74 раза) виявляли в дітей. Двосторонні надниркові пухлини спостерігали однаково часто в обох групах. Багатофокусні феохромоцитоми частіше (у 2,41 раза) траплялися в дітей. Спадкові феохромоцитоми/парагангліоми рідше (в 1,52 раза) мали місце в дорослих, ніж у дітей. Таким чином, діти схильні до переважання позанаднирковозалозних мультифокальних пухлин, тоді як у дорослих вони локалізуються переважно у надниркових залозах, бувають одно- та двосторонніми. Злоякісні пухлини в дітей виявляли частіше (в 1,7 раза). Частота метастазування злоякісних пухлин значно не відрізнялася, крім деякого переважання в дітей метастазів у печінку. Вивчення генетичних характеристик пухлин у дітей та дорослих за 14 типами відомих генів дозволило виділити дві окремі групи хворих з однотипними генетичними порушеннями, в кожній з яких було зафіксовано, у свою чергу, однотипні характеристики гормональної активності.

Незважаючи на давність, заслуговують на увагу збірні статистики D. Hume [120] і R. Stackpole та ін. [121], в яких узагальнено відомості про 71 та 100 випадків феохромоцитом в дітей. Наведені в них дані приблизно відповідають викла-



**Таблиця 4.2. Порівняльна клінічна характеристика феохромоцитом в дітей і дорослих**

Ознака	Діти (95)	Дорослі (653)
Вік	13,3±3,5	44,7±14,4
Чоловіча стать	55,8 % (53/95)	48,1 % (314/653)
Локалізація пухлини:		
– надниркова залоза, солітарна	22,1 % (21/95)	56,2 % (367/653)
– позанаднирковозалозна, солітарна	33,7 % (32/95)	21,6 % (141/653)
– двостороння наднирковозалозна	11,6 % (11/95)	8,7 % (57/653)
– багатофокусна	32,6 % (31/95)	13,5 % (88/653)
Спадкова	80,4 % (74/92)	52,6 % (273/519)
Рецидиви	29,5 % (28/95)	14,2 % (93/653)
Злоякісні пухлини	49,5 % (47/95)	29,1 % (190/635)
Метастази:		
– синхронні	25,5 % (12/47)	43,2 % (82/190)
– метакронні	74,0 % (35/47)	56,8 % (108/190)
– кістки	73,9 % (34/46)	69,9 % (128/183)
– легені	39,1 % (18/46)	25,7 % (47/183)
– печінка	23,9 % (11/46)	40,9 % (75/183)
– лімфовузли	50,0 % (23/46)	45,6 % (84/184)

деним вище. Зокрема, D. Nune відзначав наявність пароксизмального варіанта феохромоцитом лише у 8 % хворих, у решти постійна гіпертензія супроводжувалася кризами. Майже 2/3 пацієнтів були чоловічої статі. Середній вік хворих дорівнював 9,3 року (5 місяців – 16 років). Тривалість захворювання з моменту появи симптомів становила 1,5 року (2 тижні – 9 років). Найчастішими симптомами були головний біль (81 %), пітливість (68 %), нудота (56 %), порушення зору (44 %), біль у животі (35 %), збудження, серцебиття (34 %), загальна слабкість (27 %), блідість (27 %), спрага, поліурія (25 %), судоми (23 %), задишка (16 %), почервоніння, набряклість кистей, передпліч (11 %). Не менш цікаві дані повідомили R. Stackpole та ін. У 100 дітей з феохромоцитомою було виявлено 140 пухлин. Приблизно в 1/3 хворих пухлини були двосторонніми та множинними, позанаднирковозалозними. Дев'ять пацієнтів мали більше двох пухлин, один хворий мав шість пухлин. У двох хлопчиків віком 10 і 11 років було по чотири пухлини. Унікальним є описаний у монографії W. Manger та R. Gifford “Pheochromocytoma”



випадак множинної феохромоцитоми. У п'ятнадцятирічної дівчини протягом чотирьох років було виявлено 15 доброякісних пухлин хромафінної тканини: 1 – на шиї, 1 – у грудній клітці, 5 – у заочеревинних парааортальних гангліях, 6 – на передній поверхні аорти, 1 – між бічною поверхнею аорти і нижньою порожнистою веною та у стінці сечового міхура, 1 – у стінці піхви. Було видалено 7 пухлин. Хвора загинула від кровотечі через 6 днів після останньої операції – видалення пухлини, розташованої на шиї позаду гортані біля основи черепа. При аутопсії було виявлено решту 8 пухлин, хромофобну аденому гіпофіза (2,0 см) та гіперплазію 3 парацистоподібних залоз.

Методи діагностики феохромоцитоми в дітей істотно не відрізняються від таких у дорослих. За наявності відповідної “підозрілої” клінічної картини виконують повторні дослідження вмісту катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі, функціональні проби за показаннями. Для топічної діагностики проводять комп'ютерну і магнітно-резонансну томографію; радіоізотопні методики з використанням <sup>131</sup>I-MIBG, як і комп'ютерної томографії, менш бажані. З огляду на частоту спадкових пухлин хромафінної тканини в дітей, обов'язковим є генетичне тестування.

Диференціювати феохромоцитому в дітей слід з есенціальною гіпертонічною хворобою, симптоматичними гіпертензіями (коарктація аорти, стеноз ниркової артерії та ін.), тривожно-панічним синдромом, епілепсією, мігренню, гіпертиреозом. Нейробластома (найчастіша пухлина в дітей), гангліонейробластома, гангліоневрома в дітей мають здатність синтезувати катехоламіни та їх метаболіти, що дуже ускладнює диференційну діагностику, і часто вона стає можливою тільки за гістологічними даними. Лікування феохромоцитоми в дітей проводять за принципами, прийнятими для дорослих.

*Феохромоцитома в осіб похилого віку* трапляється дуже рідко. У літературі практично відсутні достатні статистики цієї патології, що дозволяють охарактеризувати її детально. Найчастіше наводяться описи окремих випадків без конкретних узагальнень. Така ситуація залежить насамперед від нетипової клінічної картини захворювання в цьому віці. Різноманітна серцево-судинна патологія, перш за все гіпертонічна хвороба, захворювання легень, нирок, опорно-рухового апарату в людей похилого віку, надійно маскує типові клінічні прояви феохромоцитоми, й у клініцистів на цьому фоні вкрай рідко з'являються припущення про наявність хромафінної пухлини. Відповідно, зростає частота виявлення недиагностованих феохромоцитом при аутопсії або у вигляді випадкових знахідок (інсиденталом) під час обстеження з приводу іншої патології. Наприклад, у серії зі 155 випадків феохромоцитоми, виявленої таким чином, 9 % хворих були старшими 60 років [122]. За п'ятдесятирічними матеріалами аутопсій у клініці Мейо [4], з 54 виявлених феохромоцитом 41 за життя не було діагностовано. Дванадцять пацієнтів (22 %) були старшими 68 років, і у дев'яти з них правильний діагноз встановили після смерті. Аналіз даних шведського реєстру феохромоцитоми 1958–1982 рр. показав, що середній вік хворих із прижиттєво діагностованою феохромоцитомою

мою дорівнював 48,5 року; для осіб, пухлину в яких виявили після смерті, цей показник становив 65 років [123].

Багато дослідників підкреслює атиповий характер клінічних проявів феохромоцитом в похилому віці. Це пов'язують із змінами чутливості та відповідної реакції на вплив катехоламінів на різні органи і системи в похилому віці, зокрема зміненою реакцією барорецепторів. Іншим істотним моментом є наявність різноманітної супутньої патології, насамперед серцево-судинної, клінічні прояви якої бувають подібні до таких у хворих з феохромоцитомою. У таких пацієнтів клінічні ознаки артеріальної гіпертензії при есенціальній гіпертонічній хворобі та феохромоцитомі буває дуже важко диференціювати. Тим більше, що в похилому віці феохромоцитома частіше перебігає у змішаній або постійній формі, рідше – в типово кризовій. Існує певна група неактивних або “низькоактивних” пухлин, які виявляють як інсиденталомі або при аутопсії. Одночасно в міру їх росту можуть виникати ознаки мас-ефекту, притаманні великим пухлинам. Крововиливи чи некроз пухлини, повний або частковий, можуть спричинити розвиток тяжких ускладнень, таких, як інфаркт міокарда, набряк легень, розшарування аневризми аорти, гострий живіт. Поряд з типовими або наближеними до типових проявами феохромоцитомі у хворих старших вікових груп описано незвичайні клінічні випадки цих пухлин, наприклад, у вигляді депресивного синдрому, схуднення та астенії, болю в ділянці нирок [124–130]. У зв'язку з рідкістю феохромоцитомі та ще більш рідкісною наявністю цих пухлин серед осіб старших вікових груп, особливий інтерес викликають системний аналіз даної патології в репрезентативних групах хворих та порівняння їх характеристик з такими у пацієнтів молодшого віку. В цьому аспекті особливу цінність має одна з нечисленних узагальнювальних робіт V. Srougi та ін. [128]. Автори, маючи досвід лікування в одному госпіталі 36 хворих з феохромоцитомою, молодших 60 років ( $34,0 \pm 12,9$ ), та 10 – старшого віку (похилого згідно з рекомендаціями ВООЗ) ( $69,6 \pm 5,3$ ), провели порівняльне дослідження основних характеристик цих пухлин і результатів їх хірургічного лікування. Клінічно було виділено три основні групи хворих: з типовим перебігом захворювання, атиповим та випадково виявленими пухлинами. У пацієнтів молодшого віку типовий перебіг феохромоцитомі спостерігали в 42,1 % випадків, атиповий – у 18,4 %, феохромоцитомі як інсиденталомі виявили в 5,3 % хворих. У групі пацієнтів похилого віку ці величини дорівнювали 30, 30, 40 %. Таким чином, у групі хворих молодшого віку дещо частіше траплялися випадки типового перебігу захворювання, тоді як у людей похилого віку переважали атипові варіанти. Частота інсиденталом у пацієнтів похилого віку (40 %) у 8 разів перевищувала таку в молодших (5 %). Наявність різних варіантів генетичних мутацій спостерігали у половини хворих молодшого віку (50 %), у людей похилого віку вони були відсутні. Привертає увагу частіша довгострокова артеріальна гіпертензія в похилому віці (80 %) порівняно з молодшим (43,2 %). Двосторонні пухлини спостерігали майже у третини пацієнтів молодшого віку (30,6 %), а у хворих похилого віку вони були відсутні. Розміри виявлених пухлин суттєво не відрізнялися: ( $5,31 \pm 2,4$ ) см – у пацієнтів похилого

віку,  $(4,2 \pm 2,6)$  см – у хворих молодшого віку. Майже у третини хворих молодшого віку (29 %) пухлини були двосторонніми, тоді як у пацієнтів похилого віку їх не спостерігали. Злоякісними виявились феохромоцитоми в 5,5 % молодших хворих; у пацієнтів похилого віку вони були доброякісними.

Хірургічне лікування феохромоцитоми в похилому віці є особливо складною проблемою. Насамперед наявність супутньої патології вимагає проведення ретельної і тривалої передопераційної підготовки, та повної компенсації вдається домогтися не завжди. У зв'язку з цим, різко зростає ризик анестезії, оперативного втручання, інтра- та післяопераційних ускладнень. В аналізованих групах хворих параметри перебігу інтраопераційного періоду та анестезії суттєво не відрізнялися. Однак у післяопераційний період потрібно більше зусиль і часу для забезпечення стабілізації стану хворих похилого віку. Зокрема, для перебування в палатах інтенсивної терапії їм знадобилося  $(3,1 \pm 2,8)$  доби, у стаціонарі –  $(10,2 \pm 8,4)$  доби. Для пацієнтів молодшого віку ці цифри дорівнювали  $(1,4 \pm 1,0)$  та  $(5,7 \pm 4,9)$  доби відповідно. Післяопераційні ускладнення виникали в 60,0 % хворих похилого віку та 18,9 % пацієнтів молодшого віку. Таким чином, дані нечисленних статистик та казуїстичні описи окремих випадків хромафінних пухлин в осіб похилого віку свідчать про певні особливості перебігу цієї патології порівняно з пацієнтами молодшого віку. Особливо підозрілими є випадки тривалого атипичного перебігу артеріальної гіпертензії та виявлені інсиденталомі надниркової залози, які повинні стати стимулами до пошуку феохромоцитоми.

#### **4.3.2. Феохромоцитома у вагітних жінок**

Поєднання феохромоцитоми і вагітності є вкрай несприятливим фактором ризику, що загрожує смертельним результатом для матері та плода. Особливо небезпечними є випадки недиагностованої феохромоцитоми. Пухлини хромафінної тканини трапляються з приблизною частотою 1/50 000–1/54 000 вагітностей [131–134]. Уперше випадок поєднання феохромоцитоми з вагітністю описав у 1911 р. К. Kawashima [135]. Пухлину було виявлено при аутопсії. Аналогічне спостереження представили в 1927 р. С. Oberling та G. Jung [136]. Перші випадки успішної діагностики феохромоцитоми під час вагітності з подальшими пологами, частіше оперативним шляхом, описано в 50-х роках [137, 138]. Материнська і дитяча смертність була дуже високою: 45 % – серед породіль та 32 % – серед дітей [139]. Ще більшою вона була в разі недиагностованих пухлин – 50–58 та 56–58 % відповідно [140, 141]. У міру вдосконалення методів діагностики та лікування феохромоцитоми зросли можливості забезпечення безпечного перебігу вагітності та пологів і зниження летальності в жінок із цією патологією. У 80-х роках рівень смертності породіль і дітей зменшився до 17 та 26 % [142], а в подальшому – до 4–11 й 11–18 % (навіть 1 %) відповідно при встановленому діагнозі [143, 144]. Антенатальна діагностика феохромоцитоми, на жаль, не перевищує 31–53 %. Проте

вона дозволила знизити материнську смертність майже до 1–17 % і дитячу – до 11–18 % [145–147].

У здорових вагітних жінок вміст катехоламінів в організмі зберігається нормальним або трохи підвищеним. “Материнські” катехоламіни через плаценту не проникають. Плід відносно захищений від високого рівня “материнських” катехоламінів завдяки наявності плацентарних ферментів, що інактивують їх дію та надходження у кровотік [147–150]. Фактично ризик та небезпека феохромоцитоми для вагітних жінок бувають зумовлені інтенсивністю, тривалістю та частотою кризів артеріальної гіпертензії. Кризи найчастіше виникають раптово внаслідок стимуляції пухлини та супроводжуються викидом катехоламінів. Причинними моментами можуть бути тиск матки на пухлину, постуральна реакція, пальпація живота, вагінальне дослідження, рухи плода, початок родової діяльності. Клінічно гіпертензивні кризи маніфестуються одним або декількома характерними для феохромоцитоми синдромами, описаними вище. Згубними для плода є порушення кровообігу в матері, особливо у плаценті. Вони сприяють розвитку матково-плацентарної недостатності, ранньому відшаруванню плаценти, смерті плода.

Можна виділити два основні варіанти клінічних проявів феохромоцитоми у вагітних жінок. Перший частіше розвивається у третьому триместрі вагітності. Приблизно у 65–80 % жінок виникають періодичні кризи артеріальної гіпертензії з характерними супутніми симптомами (головний біль, пітливість, серцебиття та ін.). У частини хворих спостерігають ці типові симптоми, але без артеріальної гіпертензії, або відзначають виражені прояви наростаючої прееклампсії. Описано випадки шоку та раптової смерті в передпологовий період. Сценарій другого варіанта розгортається зазвичай під час пологів або в найближчі години після них. Підвищення внутрішньочеревного тиску, пальпація живота, анестезія та інші маніпуляції в процесі родової діяльності сприяють інтенсивному викиду катехоламінів з пухлини з подальшим розвитком серії тяжких гіпертензивних кризів і циркуляторного шоку, нерідко з летальним кінцем. Менш тяжкими варіантами є набряк легень, інфаркт міокарда, які вдається усунути. Рідкісним проявом феохромоцитоми у післяпологовий період є виражена гіперпірексія [151–154]).

Клінічні прояви феохромоцитоми у вагітних нерідко помилково трактують як токсикоз у ранні терміни вагітності, прееклампсію або еклампсію в пізні терміни. На відміну від еклампсії кризи гіпертензії можуть виникати в ранні терміни (до третього триместру), супроводжуватися постуральною гіпотензією, протеїнурією, набряками. Однак ці ознаки можуть бути відсутні. Розвиток циркуляторного шоку під час або через кілька годин після пологів найчастіше сприймається як розрив матки, а думка про наявність феохромоцитоми виникає вкрай рідко [152, 155, 156].

Слід пам'ятати про можливість казуїстичних випадків розвитку симптоматики феохромоцитоми у вагітних жінок за відсутності пухлини. P. Voute та ін. [157] і С. Pochedly [158] описали 6 жінок, у яких протягом останніх тижнів вагітності з'явилися типові ознаки гіперкатехоламініемії: нападopodobний головний біль, пітливість, тремтіння, артеріальна гіпертензія. Причиною цього стану стала виявле-

на у плодів уроджена нейробластома – пухлина з клітин нервового гребінця, що секретує катехоламіни. Відомі випадки нормального перебігу та завершення вагітності в жінок з феохромоцитомою, яку було виявлено після пологів. В. Pickles [159] описав жінку з клінікою феохромоцитоми. Вона двічі успішно народжувала та померла під час третіх пологів. При розтині було виявлено феохромоцитому.

Діагностика феохромоцитоми у вагітних базується на ретельному аналізі клінічної картини (гіпертензивні кризи, серцебиття, пітливість тощо) та її диференціації з подібними станами. При найменших підозрах рекомендовано дослідження катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі. Біохімічна діагностика феохромоцитоми може бути утруднена, якщо хворі приймають деякі препарати, наприклад, метилдопу, що може дати хибно-позитивні результати. Якщо в таких жінок підозрюють феохромоцитому, вони повинні припинити приймати препарат. Після цього визначають вміст катехоламінів. Локалізацію передбачуваної феохромоцитоми можна успішно виявити за допомогою магнітно-резонансної томографії, оскільки цей метод не має променевого навантаження.

З моменту встановлення діагнозу феохромоцитоми вагітній жінці рекомендують призначати  $\alpha$ -адреноблокатори, переважно феноксибензамін. Проникнення препарату через плаценту може спричинити короточасну гіпотензію та пригнічення плода. Для контролю тахікардії показані  $\beta$ -адреноблокатори. Якщо діагноз феохромоцитоми встановлено у першому – другому триместрах вагітності, рекомендують оперативне лікування після відповідної підготовки. Плід зазвичай не страждає, хоча можливе спонтанне переривання вагітності в першому триместрі. У третьому триместрі рекомендують приймати  $\alpha$ -адреноблокатори, і, коли плід буде життєздатний, проводять кесарів розтин, бо природне розродження вкрай не безпечно. Воно стимулює викид катехоламінів з наступними небажаними ускладненнями. Одночасно видаляють пухлину. Надзвичайно відповідальним є анестезіологічний супровід операцій. У разі виникнення неконтрольованих ситуацій (некупіровані кризи, кровотеча та ін.) показане невідкладне видалення феохромоцитоми [153, 154, 160–162]. Таким чином, своєчасне діагностування у вагітних феохромоцитоми та правильне тактичне ведення таких пацієнток у стані зберегти життя плода і матері та допомагають жінці позбутися тяжкого і небезпечного для життя захворювання.

### **4.3.3. Феохромоцитома сечового міхура**

Феохромоцитому/парагангліому сечового міхура вперше описали в 1953 р. I. Zimmerman та ін. [163]. Правильніше тут і надалі застосовувати термін “парагангліома сечового міхура”, але в більшості публікацій найчастіше використовують термін “феоххромоцитома сечового міхура”, що цілком відповідає номенклатурі цих пухлин. Вони становлять 0,1–0,3 % усіх новоутворень сечового міхура та менше 1 % усіх хромафінних пухлин. Серед екстраадrenalових феохромоцитом

їх частка досягає 10 %. Найчастіше вони трапляються в жінок (співвідношення чоловіків/жінок – 2/3). Більшість припадає на третю – четверту декади життя. Хворі до 20 років становлять 18–20 %. До 10–15 % пухлин бувають гормонально-неактивними і приблизно 10 % – гормоносекретувальними, але без клінічних проявів. Приблизно 10–15 % пухлин є злоякісними, але морфологічні критерії цих новоутворень залишаються невизначеними. Насправді їх більше за даними рецидивів і частоти метастазів [164–171].

Численні скупчення хромафінних клітин у безпосередній близькості від симпатичних нервових волокон у сечовому міхурі, навколومیхуровому просторі та навколо передміхурової залози виявляють уже у новонароджених, і вони можуть бути джерелами пухлинного росту. В сечовому міхурі ці пухлини локалізуються переважно у м'язовому шарі, найчастіше в ділянці дна (до 25 %) і сечоміхурового трикутника (до 30–33 %). З органів сечостатевої системи сечовий міхур найчастіше є місцем розвитку парагангліоми (79,2 %); рідше пухлини виявляють в уретрі (12,7 %), тазі (4,9 %), сечоводі (3,2 %) [167, 168, 172–174].

Найбільш характерною особливістю клінічних проявів феохромоцитом сечового міхура в більшості випадків є чіткий зв'язок виникнення симптомів гіперкатехоламінемії з актом сечовипускання або наповненням та розтягненням сечового міхура. Характерний криз артеріальної гіпертензії, який спостерігають у 65–85 % таких хворих, зазвичай розвивається наприкінці акту сечовипускання або за неможливості помочитися протягом тривалого часу. Іноді виникає при пальпації зони сечового міхура, дефекації, статевому акті, цистографії, тобто у всіх цих ситуаціях має місце фактор фізичної дії на пухлину. Крім підвищення артеріального тиску з характерними супутніми симптомами (головний біль, пітливість, блідість, тремтіння), більш ніж у половини хворих відзначають чітку переміжну гематурію. Її реєструють у 53–65 % пацієнтів під час кризи або після нього. Приблизно однаково часто виникає безбольова міжнападова гематурія [166–170, 174].

До більш рідкісних симптомів парагангліоми сечового міхура належать біль у надлобковій ділянці, прискорене сечовипускання, ніктурія, тенезми, короткочасна непритомність під час сечовипускання. Іноді пухлина визначається пальпаторно при ректальному або вагінальному дослідженні, що може спровокувати розвиток кризи. В частини хворих виникає безбольова міжнападова гематурія, і нерідко вона не супроводжується симптомами гіперкатехоламінемії або буває нерізно вираженою [172, 175–178]. Наприклад, К. Вонаогуз описав хворого з помірною артеріальною гіпертензією, гематурією та без характерних ознак гіперкатехоламінемії [172]. При цистоскопії було виявлено пухлину сечового міхура. Процедура цистоскопії, пункційна біопсія, маніпуляції з пухлиною не супроводжувалися змінами гемодинаміки, притаманними феохромоцитомі. Однак під час операції та виділення пухлини у хворого розвинувся типовий гіпертензивний криз. Гістологічне дослідження видаленої пухлини підтвердило діагноз парагангліоми. Цей і ще ряд подібних прикладів свідчать про необхідність насторожено ставитися до хворих з пухлиною сечового міхура в поєднанні з гіпертензією.



Приблизно у 80 % випадків феохромоцитому сечового міхура можна виявити при цистоскопії. Зазвичай пухлина має вигляд овоїдного чи неправильної форми “випинання” слизової оболонки міхура, оскільки більшість пухлин виходить з його м’язового шару. Іноді слизова оболонка покривається виразками, кровоточить. За допомогою цистоскопії зазвичай вдається визначити пухлини розміром понад 1,5–2,0 см [174, 176–178]. Враховуючи рідкість хромафінних пухлин сечового міхура, певний інтерес становлять збірні статистики, в яких узагальнено досвід достатньої кількості спостережень. Їх аналіз є суттєвою допомогою для діагностики в конкретних ситуаціях, з якими стикаються клініцисти. P. Sweetser та ін. зібрали відомості про 168 хворих з феохромоцитомою сечового міхура, які було опубліковано в літературі до 1991 р. [173]. Наявність типових катехоламінових кризів, пов’язаних з актом сечовипускання, спостерігали в 47–77 % хворих, артеріальну гіпертензію – у 65 %. Пухлину виявили при цистоскопії у 84 % випадків. Злоякісними були 10–15 % новоутворень. Іншу велику статистику представили J. Veilan та ін., які при аналізі 80 джерел, опублікованих у 1980–2012 рр., виявили опис 106 випадків феохромоцитом сечового міхура [168]. За їх даними, пухлини діагностували практично однаково часто у чоловіків (55 %) і жінок (51 %). Середній вік пацієнтів становив 43,3 року (11–84). Розлади сечовипускання з низкою супутніх симптомів відзначили в 52,8 % випадків, артеріальну гіпертензію – в 54,7 % хворих, головний біль – у 48,1 %, гематурію – в 47,2 %, тремор, непритомний стан – у 43,4 %, пітливість – у 19,8 %, порушення сечовипускання – в 10,4 %, біль у животі – у 5,7 %. Випадково пухлину виявили у 2,8 % випадків. Рівень катехоламінів, метанефринів, ванілілмигдальної кислоти у крові/сечі підвищився в 61,3 % хворих, не збільшився – у 28,7 %. Основним методом лікування був хірургічний. Середній розмір видалених пухлин становив 3,9 см (1,0–9,1). Найчастіше (68,9 %) виконували часткову резекцію сечового міхура з пухлиною, іншим хворим – тотальну цистектомію, паліативні операції. При виявленні злоякісних пухлин за показаннями проводили хіміотерапію, радіоізотопне лікування ( $^{131}\text{I}$ -MIBG). Із 70 хворих, які тривалий час перебували під спостереженням, у 15 (20 %) розвинулися рецидиви і метастази.

Діагностика феохромоцитом сечового міхура – складне завдання, особливо у випадках нетипових клінічних проявів захворювання. Найбільш вагомим клінічним синдромом на користь наявності цієї патології є типові кризи артеріальної гіпертензії, пов’язані з актом сечовипускання, особливо якщо вони доповнюються гематурією. При виникненні таких станів показане визначення вмісту катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі. З-поміж інструментальних методів дослідження рекомендують цистоскопію, іноді – пункційну біопсію. Останню слід виконувати з обережністю через небезпеку розвитку гіпертензивного кризу. Для топічної діагностики можна проводити комп’ютерну і магнітно-резонансну томографію, сканування з  $^{131}\text{I}$ -MIBG [174–178].

Основним методом лікування при встановленій операбельності пухлини є хірургічний. Виконують парціальну, рідко тотальну, цистектомію з пухлиною. При



неможливості проведення радикальної операції рекомендують застосовувати блокатори катехоламінів, ізотопні методи лікування, променеву та хіміотерапію, які здійснюють за загальними принципами лікування пухлин хромафінної тканини.

У клініці Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України спостерігали три випадки феохромоцитом сечового міхура, що становило 0,5 % від загальної кількості операцій із приводу пухлин хромафінної тканини. Серед хворих були дві жінки та один чоловік, вік хворих – 34–58 років. У всіх діагностували типові кризи артеріальної гіпертензії із супутніми симптомами, пов'язані з актом сечовипускання. Періодичну гематурію мали два пацієнти. Пухлину в усіх визначено за цистоскопії. Вміст катехоламінів у сечі був підвищеним у всіх хворих. Видалені пухлини мали розмір від 1,5 до 2,5 см; одна виявилася злоякісною. У хворой жінки віком 39 років через 3 роки виник рецидив пухлини, з приводу якого було проведено екстирпацію сечового міхура з пересадженням сечоводів у товсту кишку.

Таким чином, наявність у хворого класичної тріади у вигляді пароксизмальної гіпертензії, клінічних ознак гіперкатехоламінемії, пов'язаних з актом сечовипускання, та гематурії є основою клінічного діагнозу феохромоцитом сечового міхура. Він повинен бути підтверджений даними дослідження катехоламінів у крові та сечі й інструментальними дослідженнями. Радикальне хірургічне лікування приводить до повного одужання хворого.

#### **4.3.4. Синдром псевдофеохромоцитом**

Гострий розвиток епізоду артеріальної гіпертензії з характерними симптомами повинен викликати у грамотного клініциста припущення про наявність у хворого хромафінної пухлини. Ретельно виконані клінічне обстеження, біохімічні та візуалізуючі дослідження можуть підтвердити або заперечити цей діагноз. У тому разі, коли є нормальні показники рівня катехоламінів і негативні результати топічної діагностики, потрібний пошук інших, подібних форм патології.

Одним із варіантів пароксизмальної артеріальної гіпертензії може бути наявність у хворого синдрому псевдофеохромоцитом. Клінічно підозра на його наявність може виникати при раптовому різкому підвищенні артеріального тиску до 190–200/100–110 мм рт. ст. і більше в поєднанні з інтенсивним головним болем, болем у грудній клітці, тремтінням, нудотою, почервонінням обличчя, пітливістю. Напади зазвичай не супроводжуються відчуттям страху чи панікою. Також хворі найчастіше заперечують їх зв'язок із провокуючим впливом емоційних чинників, хоча останнє підтверджується не завжди [179–181].

Диференціацію синдрому псевдофеохромоцитом рекомендують проводити з феохромоцитомою, синдромом лабільної гіпертензії та панічної атаки. Для феохромоцитом основними відмінностями є дані дослідження катехоламінів, особливо під час кризів, і результати топічної діагностики. Для лабільної гіпертензії характерний розвиток різкої гіпертензії у зв'язку з емоційними або стресовими

впливами. Панічна атака зазвичай асоціюється з такими попередніми моментами, як біль у грудній клітці, головний біль, різке серцебиття. На відміну від феохромоцитом, у хворих частіше спостерігають збудження, страх, відчуття “припливів”, нудоту, поліурію. Фактично діагноз синдрому псевдофеохромоцитом встановлюють після виключення таких станів [180, 182].

Синдром псевдофеохромоцитом можна розглядати як вираження активації симпатичної нервової системи, що підтверджується його пароксизмальним характером, тахікардією, помірним зростанням вмісту катехоламінів під час нападів, позитивною відповіддю на введення  $\alpha$ - та  $\beta$ -блокаторів [180–183].

Синдром псевдофеохромоцитом являє собою гетерогенний клінічний стан і поділяється на первинну та вторинну форми. На відміну від вищеописаної первинної, вторинна форма буває пов’язана з різними патологічними станами (гіпоглікемія, епілепсія, недостатність барорецепторів та ін.), неправильним застосуванням медичних препаратів (помилковим чи навмисним). Усі ці ознаки відповідають синдрому.

Іншим відмінним моментом є обставини, за яких виникають напади гіпертензії [183–185]. При феохромоцитомі вони частіше виникають спонтанно, тоді як при синдромі псевдофеохромоцитом їх, як правило, спричиняє певна подія. При опитуванні таких пацієнтів важливим є встановлення цього факту. Як і при феохромоцитомі, кризи можуть тривати від кількох хвилин до кількох годин, повторюватися щодня або одноразово через кілька місяців. Між нападами артеріальний тиск залишається нормальним чи помірно підвищеним [183–187]. Крім описаних станів, синдром пароксизмальної гіпертензії може спостерігатися при елементарних станах збудження, страху, гіпертиреозі, енцефалопатії, коронарній недостатності, реноваскулярній гіпертензії, ряді захворювань нервової системи. Синдром псевдофеохромоцитом успішно лікують гіпотензивними, психотропними засобами чи методами психотерапії.

## Список літератури

1. DeCourcy I. Pheochromocytoma and Jeneral Practitioner. Cincinaty: Barclay Newman, 1952:163.
2. Robinson R. Tumours that secrete catecholamines: Their detaction and clinical chemistry. Chichester: John Villey a. Son, 1980:11
3. Pacak K, Lineham W, Eisenhofer G, a. al. Recent advances in genetic, diagnosis, localisation and treatment of pheochromocytoma. Ann. Int. Med. 2001;134:315-319.
4. Bravo E, Tagle R. Pheochromocytoma state – of – the – art and future prospect. Endocr. Rev. 2003;24(4):539-553.
5. Isobe K, Takeoshi K, Kawakami Y, a. al. Pathogenesis of pheochromocytoma. – Pheochromocytoma (H. Lehnert ed.). – Basel: Karger, 2004;31:26-43.
6. Reisch N, Peczkowska M, Neuman H. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. J. Hyperts. 2006;24:2331-2339.

7. Lenders J, Eisenhofer G. Pathology and diagnosis of the adrenal medulla: focus on pheochromocytoma. *Compr. Physiol.* 2014;4:691-713.
8. Lehnert H., ed. *Pheochromocytoma. Pathophysiology and clinical management.* Basel: Karger, 2004:168.
9. Manger W. The protean manifestations of pheochromocytoma. *Horm. Metab. Res.* 2009;41(9):658-663.
10. Lenders J, Eisenhofer G, Manelli M. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665-675.
11. Kim H, Kim S, Lee K, a. al. Clinical study of adrenal incidentaloma in Korea. *Korean J. Intern. Med.* 2005;20:303-309.
12. Mansumann G, Lau J, Balk E, a. al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr. Rev.* 2004;253:309-340.
13. Kasperlik-Zaluska A, Rozlonowska E, Slowinska-Szedinska A, a. al. 1111 patients with adrenal incidentaloma observed at a single endocrinological center: incidence of chromaffin tumor. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2006;1073:38-46.
14. Brouwers F, Lenders J, Eisenhofer G, a. al. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev. Endocrinol. Metab. Disorders.* 2003;4:121-128.
15. Zelinska T, Widimsky J, Weisserova J. Diminished circadian blood pressure rhythm in patients with asymptomatic normotensive pheochromocytoma. *Physiol. Res.* 2001;50(6):631-634.
16. Zelinka T, Strauch B, Pecan L, a. al. Diurnal blood pressure variation in pheochromocytoma, primary aldosteronism and Cushing syndrome. *J. Hum. Hypertens.* 2004;18:107-111.
17. Zelinka T, Strauch B, Petrak O, a. al. Increased blood pressure in pheochromocytoma compared to essential hypertension patients. 2005;23:2033-2039.
18. Zuber S, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: Characteristics and treatment. *Endocr. Metab. Clin. North Am.* 2011;40(2):295-311.
19. Bravo E. Evolving concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocr. Rev.* 1994;15:356-368.
20. Streeten D, Anderson G. Mechanisms of orthostatic hypotension and tachycardia in patients with pheochromocytoma. *Am. J. Hypertens.* 1996;9(8):760-769.
21. Ueda T, Oka N, Matsumoto A, a. al. Pheochromocytoma presenting as recurrent hypotension and syncope. *Inter. Med.* 2005;14:222-227.
22. Smithwick R. The surgical physiology of hypertension. *Surg. Clin. North Am.* 1999;29:1699-1730.
23. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2007;92:4069-4079.
24. Brouwers F, Eisenhofer G, Lenders J, a. al. Emergencies caused by pheochromocytoma, neuroblastoma or ganglioneuroma. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2006;35:699-724.
25. James M, Cronje L. Pheochromocytoma crisis the use of magnesium sulfate. *Anesthesia a. Analgesia.* 2004;99:680-686.
26. Chen H, Sipple R, O'Dorsio M, a. al. The North American Neuroendocrine Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma and medullary thyroid cancer. *Pancreas.* 2010;39:775-783.
27. Lord M, Augoustides J. Perioperative management of pheochromocytoma: focus on magnesium, clevidipine, and vasopressin. *J. Cardiothoracic Vascular Anesthesia.* 2012;26:526-531.

28. Kantorovitch V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Progr. Brain Res.* 2010;182:343-373.
29. Schifferdecker B, Kodali D, Hausner E, a. al. Adrenergic shock – an overlooked clinical entity? *Canadian Rev.* 2005;13:69-72.
30. Mishra A, Agarawal A, Mishra S. Cystic pheochromocytoma presenting as an acute abdomen with shock. *Eur. J. Surg.* 2001;167(11):863-865.
31. Dai J, Chen-jie Y. Recurrence of the cardiogenic pulmonary edema and sustained hypotension shock in cystic pheochromocytoma. *J. ZHejang Univ. Sci.* 2017;18(5):449-452.
32. Rassler B. Contribution of  $\alpha$  – and  $\beta$  – adrenergic mechanisms to the development of pulmonary edema. Hindawi Publishing Corporation Scientifica. 2012:11.
33. Imperadore F, Azzolini M, Piscoli F, a. al. A rare cause of cardiogenic shock; catecholamine cardiomyopathy of pheochromocytoma. *Ital. Heart J.* 2002;23(6):375-378.
34. Chao A, Yeh Y, Yen T, a. al. Pheochromocytoma crisis – a rare indication for extracorporeal membrane – oxygenation. *Anesthesia.* 2008;12:86-88.
35. Sojod G, Diana M, Wall J, a. al. Successful extracorporeal membrane oxygenation treatment for pheochromocytoma – induced acute cardiac failure. *Am. J. Emergenc. Med.* 2012;30(1017):e1-e3.
36. D’Errico S, Pomara C, Riezzo C, a. al. Cardiac failure due to epinephrine secreting pheochromocytoma: clinical, laboratory and pathological findings in sudden death. *Forensic. Sci. Int.* 2009;187(1-3):e13-e17.
37. Olson S, Deal L, Pleasman M. Epinephrine-secreting pheochromocytoma presenting with cardiogenic shock and profound hypocalcemia. *Am. J. Intern. Med.* 2004;140:849-851.
38. Dagartzikas M, Sprague A, Carter G, a. al. Cerebrovascular event, dilated cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Pediatr. Emergenc. Care.* 2002;8(1):33-35.
39. Salinas C, Beltran O, Sanchez-Hidalgo J, a. al. Emergency adrenalectomy due to acute heart failure secondary to complicated pheochromocytoma: a case report. *World. J. Surg. Oncol.* 2011;9:49.
40. Martin J. (ed). Pheochromocytoma. A new view of the old problem. 2011:164.
41. Tzemos C, Hollinrake K, Jung R, a. al. Postexertional broad complex tachycardia in a normotensive patient: a rare presentation of pheochromocytoma. *Scot. Med. J.* 2001;46:14-16.
42. Petit T, deLagausie P, Meintendant J, a. al. Thoracic pheochromocytoma revealed by ventricular tachycardia. *Eur. J. Pediatr. Surgery.* 2000;10:142-144.
43. Glavarini A, Chedid A, Bobrie J, a. al. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart.* 2013;39:1438-1444.
44. Gill P. Acute heart failure in the parturient – do not forget pheochromocytoma. *Anaesth. Interns. Care.* 2000;28:322-324.
45. Sibal L, Jovanovic A, Agarwal S. a. al. Pheochromocytoma presenting as acute crisis after beta blockade therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2006;65:186-190.
46. Kizer J, Koniari L, Edelman J, Pheochromocytoma crisis, cardiomyopathy and hemodynamic collapse. *Chest.* 2000;118:1221-1223.
47. Pappachan J, Tun N, Arunagirinathan G, a. al. Pheochromocytoma and hypertension. *Curr. Hypertens. Reports.* 2018;20(1):3.
48. Kassim T, Clarke D. Mai P, a. al. Catecholamines induced cardiomyopathy. *Endocr. Pract.* 2008;14(9):1137-1149.

49. Huddle K, Kalliatakis B, Skoularigis J. Pheochromocytoma associated with clinical and echocardiographic features simulating hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Chest*. 1996;109:1394-1397.
50. Jacob J, deSilveria L, deFreitas C, a. al. Pheochromocytoma with echocardiographic features of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a case report. *Angiology*. 1994;45:985-989.
51. Kaye J, Edlin S, Thompson I, a. al. Pheochromocytoma presenting as life – threatening pulmonary oedema. *Endocrine*. 2001;15:203-204.
52. Steppan J, Shields J, Lebron R. Pheochromocytoma presenting as acute heart failure leading to cardiogenic shock and multiorgan failure. *Case Reports Mer*. 2011;4.
53. Baratella M, Menti L, Angellini A, a. al. An unusual case of myocarditis. *Int. J. Cardiology*. 1998;65:305-310.
54. Mishra A, Agarwal G, Kapoor A, a. al. Catecholamine cardiomyopathy in bilateral malignant pheochromocytoma: successful reversal after surgery. *Int. J. Cardiol*. 2000;76:89-90.
55. Mirza A. Myocardial infarction resulting from nonatherosclerotic coronary artery diseases. *Am. J. Emerg. Med*. 2003;21:578-584.
56. Murai K, Hizota K, Naskikimi T, a. al. Pheochromocytoma with electrocardiographic change mimicking angina pectoris and cyclic change in direct arterial pressure. *Angiology*. 1991;42:157-161.
57. Darze E, Von Sohsten R. Pheochromocytoma – induced segmental myocardial dysfunction mimicking an acute myocardial infarction in a patient with normal coronal arteries. *Arq. Bras. Cardiol*. 2004;82:175-177,178-180.
58. Fernandez-Cruz L, Puig-Domingo M, Halperin I. Pheochromocytoma. *Scand. J. Surgery*. 2004;93:302-309.
59. Yoshinaga K, Torii H, Tahara M. A Serial echographic observation on acute heart injury associated with pheochromocytoma. *Int. J. Cardiol*. 1998;66:199-202.
60. Liao W, Liu C, Kung C, a. al. Cardiovascular manifestation of pheochromocytoma. *Am. J. Emerg. Med*. 2000;18:622-625.
61. Galleta F, Franzoni F, Bernini G, a. al. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: a mini review. *Biomedicine Pharmacotherapie*. 2000;64:505-509.
62. Dagartzikas M, M, Sprague K, Carter G, a. al. Cerebrovascular event dilated cardiomyopathy and pheochromocytoma. *Pediatr. Emerg. Care*. 2002;18:33-35.
63. Ehata T, Karasawa F, Watanabe K, a. al. Unsuspected pheochromocytoma with abdominal aortic aneurism. *Acta Anesthesiol*. 1999;37:27-28.
64. Uchida N, Ishiguro K, Suda T, a. al. Pheochromocytoma multisystem crisis successfully treated by emergency surgery. *Surgery Today*. 2010;40:990-996.
65. Herbland A, Bui N, Ruller A, a.al. Multiple organ failure as initial presentation of pheochromocytoma. *Am. J. Emergens. Med*. 2005;23:565-566.
66. Moran M, Rosenberg D, Zormow D. Pheochromocytoma multisystem crisis. *Urology*. 2006;67(4):646e.19-20.
67. Whitelaw B, Prague J, Mustafa D, a. al. Pheochromocytoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2014;80(1):13-22.
68. Kakoki K., Miyota K, Shida Y, a. al. Pheochromocytoma multisystemic crisis treated with emergency surgery: a case report and review literature review. *BMC. Res. Notes*. 2015;8:758.

69. Gundgurthi A, Gupta E, Garg M, a. al. Unsuspected pheochromocytoma multisystem crisis: a fatal outcome in a young male patient. *J. Assoc. Physicians India.* 2012;60:53-60.
70. Preibisz A, Lenders J, Eisenhofer G. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J. Hypertens.* 2011;29(11):2049-2060.
71. Guzie P, Wykerowicz A, Wesseling K, a. al. Adrenal pheochromocytoma associated with dramatic cyclic hemodynamic fluctuation. *Int. J. Cardiol.* 2005;103:351-353.
72. Hosseinneshad A, Black R, Aedulla N. Glucagon – induced pheochromocytoma crisis. *Endocrine Practice.* 2011;17(3):t51-e54.
73. Scholten A, Cosco R, Vriens R, a. al. Pheochromocytoma crisis is not a surgical emergency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(2):581-591.
74. Baguet J, Hammer L, Mazzuco T, a. al. Circumstance of discovery of pheochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2004;150:681-686.
75. Kaye J, Edin S, Thompson L. a. al. Pheochromocytoma presenting as life – threatening pulmonary edema. *Endocrin.* 2001;15:203-204.
76. Kondo K, Yokoyama A, Nakojima N, a. al. Pulmonary edema in pheochromocytoma. *Int. Med.* 2004;43(12):1101-1103.
77. Takushita T, Shina H, Oishi S, a. al. Noncardiogenic pulmonary edema as the first manifestation of pheochromocytoma. *Radiat. Med.* 2005;23:133-138.
78. Riestler A, Weismann D, Quinkler M, a. al. Life threatening events in patients with pheochromocytoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2015;173:757-764.
79. Moran M, Rosenberg D, Zornov D. Pheochromocytoma multisystem crisis. *Urology.* 2006;67(4):19-20.
80. Mishra A, Agarwal G, Agarwal A. Cystic pheochromocytoma presenting as an acute abdomen with shock. *Eur. J. Surgery.* 2001;167:863-865.
81. Chan M, Tse H, Mok F. Ruptured pheochromocytoma a lesson in acute abdomen. *Hong Kong med. J.* 2003;9:221-223.
82. Okutur K, Kucukler K, Oztecin E, a. al. A rare case of acute abdomen: ruptured adrenal pheochromocytoma. *Turk. J. Gastroenterol.* 2010;21(4):467-469.
83. Suresh R, Lokesh H, Harsha B, a. al. Pheochromocytoma presenting as acute abdomen. *J. Assoc. Phys. India.* 2016;64:89-91.
84. Orikasa K, Namina T, Ohnuma T, a. al. Spontaneous rupture of adrenal pheochromocytoma with capsular invasion. *Int. J. Urology.* 2004;11:1013-1015.
85. Jon Y-Ch,, Chen W-H, Wu J-D, a. al. Spontaneous rupture of adrenal pheochromocytoma. *Formosan J. Surgery.* 2013;44(2):48-51.
86. Karri V, Khan S, Wilson Y. Bowel perforation as a presenting feature of pheochromocytoma: case report and literature review. *Endocr. Practice.* 2005;11:385-388.
87. Cho Y, Kim J, Choi S, a. al. A case of hemorrhagic gallbladder paraganglioma causing acute cholecystitis. *Yonsei Med J.* 2001;42:352-356.
88. Kobayashi T, Iwai A, Takahashi R, a. al. Spontaneous rupture of adrenal pheochromocytoma: a review and analysis of prognostic factors. *J. Surg. Oncol.* 2006;90:31-35.
89. Yan-Sheng J, Mao-Xiao F. Pheochromocytoma characterizing both fever and acute renal failure. *Chinese Med. J.* 2019;130(5):617-618.
90. Suzuki H, Abe M, Tahira K, a. al. Successful treatment of pheochromocytoma in a patient with hemodialysis: a case report and review of the literature. *Renal Failure.* 2013;35(10):1429-1433.

91. Winter C, Schmidt-Mutter C, Cuny R, a. a. Fatal form of pheochromocytoma presenting as acute pyelonephritis. *Eur. J. Anest*, 2001;18:548-553.
92. Taliercio J, Bravo E. An unusual presentation of pheochromocytoma. *Clin. Kidney J.* 2011;4(5):331-334.
93. Anaforglu I, Ertorer M, Haydardedeoglu F, a. al. Rhabdomyolysis and acute myoglobinuric renal failure in a patient with bilateral pheochromocytoma following open pyelolithotomy. *South Med. J.* 2008;101:354-355.
94. Celik H, Celik J, Guldiken S, a. al. Pheochromocytoma presenting with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Ren. Fail.* 2014;36(1):104-107.
95. Majic T, Alyagar V. Cerebrovascular manifestation of pheochromocytoma and implications on missed diagnoses. *Neurocritical Care.* 2008;9:378-381.
96. Anderson M, Chung K, Willoughby E. Neurological manifestation of pheochromocytomas and secretory paragangliomas: a reappraisal. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(4):452-457.
97. Lin P, Hsu J, Chung C. Pheochromocytoma underlying hypertension, stroke and dilated cardiomyopathy. *Tex. Heart Inst. J.* 2007;34(2):244-246.
98. Pekis S, Jovanovic V, Tasic G, a. al. Intracerebral hemorrhage as a first sign of pheochromocytoma: case report and review of the literature. *Endocrinol. Pol.* 2019;70(3):298-303.
99. Marchetti G. Beitrag zur kenntins der patologischeen anatomie der nebennieren. *Virchovs Arch. Pathol. Anat.* 1904;177:227-248.
100. Newman K, Ponsky T. The diagnosis and management of endocrine tumors causing hypertension in children. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2002;970:155-158.
101. Bholah R, Bunchman T. Review of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *Frontiers. Pediatr.* 2017;5:155.
102. Havekes B, Romijn J, Eisenhofer G, a. al. Update of pediatric pheochromocytoma. *Pediatr. Nephrol.* 2009;24(5):943-950.
103. Pham T, Moir C, Thompson J, a. al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center, *Pediatrics.* 2006;118:1109-1117.
104. Ludwig A, Feig D, Brandt M, a. al. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. *Am. J. Surgery.* 2007;194(6):792-796.
105. Ross J. Pheochromocytoma. Special consideration in children. *Urol. Clin. North Am.* 2000;27:393-402.
106. Mishra A, Mehrotra, P, Agarawal G, a. al. Pediatric and adolescent pheochromocytoma: clinical presentation and outcome of surgery. *Indian Pediatr.* 2014;51:299-302.
107. Rissada M, Safvat A, Seyam R. Pheochromocytoma in children and adolescents: a clinical spectrum. *J. Pediatr. Surgery.* 2008;43(3):540-543.
108. Armstrong R, Sridhat M, Greenhalgh K, a. al. Pheochromocytoma in children. *Arch. Dis. Child.* 2008;93:899-904.
109. Bausch B, Wellner U, Bausch D, a. al. Long term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr. Relat. Cancer.* 2014;21(1):17-25.
110. Garnier S, Reguerre Y, Orbach D, a. al. Pediatric pheochromocytoma and paraganglioma: an update. *Bull. Cancer.* 2014;101(10):966-975.
111. Ciftci A, Taneyel F, Senocak M. Pheochromocytoma in children. *J. Pediatr. Surgery.* 2001;36(3):447-452.



112. Tersant M, Genere L, Freycon C, a. al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children and adolescents: Experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J. Endocrin. Society.* 2020;4(5): <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa039>.
113. Reddy V, O'Neil J, Holcomb G, a. al. Twenty five year surgical experience with pheochromocytoma in children. *Am. Surg.* 2000;66:1085-1091.
114. Park H, Kim M-S, Lee J, a. al. Clinical presentation and treatment outcomes of children and adolescents with the pheochromocytoma and paraganglioma in a single center in Korea.2020.11: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.610746>.
115. Sarathi V. Characteristic of pediatric pheochromocytoma / paraganglioma. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2017;21(3):470-474.
116. Waguespack S, Rich T, Gubbs E, a. al. A current review of the etiology, diagnosis and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin. Endocrinol. Metdb.* 2010;95(5):20232037.
117. Barontini M, Levin C, Sanso G. Characteristic of pheochromocytoma in a 4-to-20 year old population. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2006;1073:30-37.
118. Pacak K, Weise M, Eisenhofer G, a. al. Disorders of the adrenal medulla: catecholamine – producing tumors in childhood. – *Pediatric endocrinology Lifshitz F. (ed.). – New-York: Marcel Dekker Inc., 2003:193-210.*
119. Pamporaki C, Hamplova B, Peitzsch M, a. al. Characteristics of pediatric vs adult pheochromocytoma and paraganglioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102(4):1122-1132.
120. Hume D. Pheochromocytoma in the adult and in the child. *Am. J. Surgery.* 1960;99:458-496.
121. Stackpole R, Melicow M, Uson A. Pheochromocytoma in children. Report of 9 case and review of the first 100 published cases. *J. Periatr.* 1963;63:315-330.
122. Januszewicz W, Chodakowska J, Styczynsky G. Secondary hypertensoins in the elderly. *J. Hum. Hypertension.* 1988;12(9):603-606.
123. Stenstrom G, Swardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Canser Registry Data. *Acta. Med. Scand.* 1986;220:225-232.
124. Morazumi M, Ogawa Y, Kawachy Y, a. al. Pheochromocytoma in an elderly patient: report on a case. *Hinyokika Kiyō.* 1985;31(5):807-812.
125. Karumanchery R, Nair G, Hakeem A, a. al. An unusual case of back pain: a large pheochromocytoma in 85 years old womn, *Int. J. Surg.Case Report.* 2012;3(1):16-18.
126. Mazza A, Rubello D. Malignant pheochromocytoma in the elderly which is the best management in clinical practice. *Nuclear Med. Communications.* 2015;36(12):1159-1164.
127. Pac B, Brodzinska K, Kepeczynska-Nyk N, a. al. 60 year old man with peochromocytoma and clinical picture of depression. *Int. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;2(1):016-018.
128. Srougi V, Chambo J, Tanno F, a. al. Presentation and surgery outcomes in elderly with pheochromocytoma: a comparative analysis with young patients. *Int. Braz. J. Urology.* 2016;42(4):671-677.
129. Chengquan M, Sum E, Lu B. Giant malignant pheochromocytoma in an elderly patient. *Medicine (Baltimore).* 2018;17(19):e0614.
130. DiMaria Ch, Rasquin L, Huang P. The highs and lows of an unknown pheochromocytoma in an elderly patient. *Case Reports. Endocrinol.* 2019;Article ID:5707968.
131. Harper M, Murnaghan L, Kennedy L. Pheochrmpocytoma in pregnancy. Five cases and renew of the literature. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1989;96:594-600.

132. Harrington J, Farley D, van Heerden J. Adrenal tumors and pregnancy. *World. J. Surgery.* 1999;23:182-186.
133. Lenders J, Eisenhofer G, Mannelli M. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665-675.
134. Desai A, Chutkow W, Edelman E, a. al. Clinical problem – solving. A crisis in late pregnancy. *New Engl. J. Med.* 2009;361:2271-2277.
135. Kawashima K. Über einen fol von multiplen haufbromen met nebennierengeschwulst. *Virchovs Arch.* 1911;203:66-74.
136. Oberling C, Jung G. Paragangliome de la surrenale avec hypertension arteriele a propos du choc obstetrical. *Bull. Soc. Royal Belge Gynecol. Obstet.* 1927;16:279-283.
137. Keir F. Removal of pheochromocytoma during pregnancy. *J. Int, Coll. Surgery.* 1955;24:316-321.
138. Maloney J. Pheochromocytoma in pregnancy. *New Engl. J. Med.* 1955;253:242-243.
139. Peelen J, DeGroot A. Pheochromocytoma complicated by pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1955;69:1054-1061.
140. Dean R. Pheochromocytoma and pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1958;11:35-42.
141. Ellison G, Mansberger J, Mansberger A. Malignant recurrent pheochromocytoma during pregnancy. *Surgery.* 1988;103:484-489.
142. Harper M, Murnaghan G, Kennery L, a. all. Pheochromocytoma in pregnancy. Five cases and reviw of the literature. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1989;96:594-606.
143. Resch N, Peszkowska M, Januszewicz A. Pheochromocytoma presentation, diagnosis and treatment. *J. Hypertens.* 2006;24(12):2331-2339.
144. Lindheimer M, Taler S, Cunningham F. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2009;11(4):214-225.
145. Oishi S, Sato T. Pheochromocytoma during pregnancy: a review of the literature. *Endocr. J.* 1994;41:219-225.
146. Tran H. Pheochromocytoma in pregnancy. *Endocrin. Practice.* 2004;10:382-383.
147. Junglee N, Harries S, Davies N. Pheochromocytoma in the pregnancy. *J. Women Health (Larchmt).* 2007;16:1362-1365.
148. Brunt L. Pheochromocytoma in pregnancy. *Br. J. Surgery.* 2001;88:481-483.
149. Kalra J, Jain V, Bagga R. Pheochromocytom associated with pregnancy. *Obstet. Gynecol. Res.* 2003;29:305308.
150. Dugas G, Fuller J, Sigh S. Pheochromocytoma and pregnancy: a case report and review of anesthetic management. *Can. J. Anaesthesiol.* 2004;51:134-138.
151. Jessurum C, Adam K, Moise K, a. al. Pheochromocytoma – induced myocardial infarction in pregnancy. *Texas Heart Inst J.* 1993;20”120-122.
152. Manelli M, Bemporad D. Diagnosis and management of pheochromocytoma in pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.* 2002;25:567-571.
153. Lenders J. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur. J.Endocrinol.* 2012;166:143-150.
154. Bigger M, Lenhard T. Systematic review of pheochromocytoma in pregnancy. *Br. J. Surgery.* 2013;100(2):182-190.
155. Grodsky S, Jung C, Kertes P, a. al. Pheochromocytoma in pregnancy. *Intern. Med. J.* 2006;36:604-606.
156. Oliva R, Angelos P, Kaplan E, Pheochromocytoma in pregnancy: a case series and review. *Hypertension.* 2010;55:600-606.

157. Voute P, Wadman S, Prutten W. Congenital neuroblastoma. Symptoms in the mother during pregnancy. *Clin. Pediatr. J.* 1970;9:206-207.
158. Pochedly C. Neuroblastoma. Octon: Mass Publish. Sci. Group,1976:314.
159. Pickles B. Pheochromocytoma complicating pregnancy. Maternal and / or fetal death following natural delivery. *J. Obstet. Gynecol. Br. Emp.* 1958;65:1010
160. Wing L. Paraganglioma in pregnancy. A case series and review of the literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(8):3202-3209.
161. van der Weerd K, van Noord C, Loeve M, a. al. Endocrinology in pregnancy: Pheochromocytoma in pregnancy: case series and review of the literature. *Eur. J. Endocrinol.* 2017;177:49-58.
162. Litwinczuk M, Szydelko J, Szydelko M. The diagnostic and therapeutic dificalties in management with pheochromocytoma in pregnancy – a review. *J. Educ. Health Sport.* 2019;9(9):543-559.
163. Zimmerman I, Biron R, McMahan H, Pheochromocytoma of the urinary bladder. *New Engl. J. Med.*1953;249:25-26.
164. Sharma P, Sarawat B. Extradrenal pheochromocytoma of urinary bladder. *Indian J. Surgery.* 2008;70:188-191.
165. Siatelis A, Konstantinidis C, Volanis D, a. al. Pheochromocytoma of urinary bladder: re-pott of 2 cases and review of the literature. *Minerva Urol. Nephrol.* 2008;60(2):137-140.
166. Vyas S, Kalra N, Singh S. Pheochromocytoma of urinary bladder. *Indian J. Nephrol.* 2011;21(3):198-200.
167. Hanji A, Rohan V, Patel J, a. al. Pheochromocytoma of urinary bladder. A rare cause of severe hypertension. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* 2112;23(4):813-816.
168. Beilan J, Lowton A, Hajdenberg J, a. al. Pheochromocytoma of urinary bladder: a systemic review of the contemporary literature. *BMC. Urol.* 2013;13.22. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-13-22>.
169. Wei L, Yang B, Che J-P. Diagnosis and treatment of extraadrenal pheochromocytoma of urinary bladder: case report and literature review. *Int. J. Clin. Exper. Med.* 2013;6(9):832-839.
170. Chang Y-K, Chiang J-N, Chen C-H, a. al. Paragangliomas of urinary bladder: a report of 6 cases and review of the literature. *Urol. Sci.* 2015;26(2):111-114..
171. Peng C, Bu S, Xiong S, a. al. Non-functioning paraganglioma ocurinng in urinary bladder. A case report and review of the literature. *Oncol. Letters.* 2015;10(1):321-324.
172. Bonaoruz K. Asymptomatic bladder pheochromocytoma in 7-year-old boy. *J. Pediat. Child. Health.* 2001;37(6):600-602.
173. Kappers M, van der Meiracker A, Ra A, a. al. Paraganglioma of the urinary bladder, *Neth. J. Med.* 2008;66:163-165.
174. Weingankar N, Bratslavsky G, Jimener C, a. al. Pheochromocytoma in urologic practice. *Eur. Urol. Focus.* 2016;11(3):231-240.
175. Tsai C, Wu W, Chuen A, a. al. Paraganglioma of urinary bladder first presented by bladder bloody tamponade: two cases and review of the literature. *Koohsuang J. Med.* 2011;27(3):108-113.
176. Anesari M, Goel A, Durairjam L. Malignant pheochromocytoma of the urinary bladder. *Int. J. Urol. Nephrol.* 2001;33(2):343-345.
177. Onishi T, Sakata Y, Yonemura S, a. al. Pheochromocytoma of urinary bladder without typical symptoms. *Int. J. Urology.* 2003;10:398-400.

178. Cheng L, Leibevich B, Cheville J, et al. Paraganglioma of urinary bladder: can biologic potential be predicted. *Cancer*. 2000;88(4):844-852.
179. Kuchel O. New insights into pseudopheochromocytoma and emotionally provoked hypertension. – *Secondary Hypertension* (Manson J. ed.). – Totowa: Humana Press, 2004:251-278.
180. Mann S. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma). *Curr. Hypertens. Report*. 2008;10(1):12-18.
181. Mackenzie I, Brown M. Pseudopheochromocytoma. *J. Hypertens*. 2007;25:2204-2206.
182. Mamilla D, Gonzales M, Esler M. Pseudopheochromocytoma. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2019;48(4):751-764.
183. Gorch A, Cohen A. Catecholamine excess: pseudopheochromocytoma and beyond. *Adv. Chronic. Kidney Dis*. 2015;22(3):218-223.
184. Sharali Y, Goldstein D, Benth O, et al. Sympathoadrenal function in a patients with paroxysmal hypertension: pseudopheochromocytoma. *J. Hypertens*. 2007;25:2286-2295.
185. Pall A, Beck G, Erdei A. Pseudopheochromocytoma induced by anxiolytic withdrawal. *Eur. J. Med. Res*. 2014;19:53. <https://doi.org/10.1186/s40001-014-0053-9>.
186. Seck S, Ka E, Niang A. Pseudopheochromocytoma: An uncommon cause of malignant hypertension. *Indian J. Nephrology*. 2009;19(3):122-124.
187. Costero O, Dealvaro F, Selgas B. Pseudopheochromocytoma como causa de hipertension arteriale grave y paroxistica. *Med. Clin. (Bars)*. 2007;129:358-359.

## Клініко-лабораторна діагностика феохромоцитом/парагангліоми

### 5.1. Клінічні підходи до діагностики. Групи ризику

Діагностика пухлин хромафінної тканини базується на трьох основних інформаційних блоках, таких, як анамнез і клінічний огляд, дані гормональних досліджень та результати топічної діагностики. Нехтування будь-яким із них загрожує високим рівнем діагностичних помилок. Збираючи анамнез, слід врахувати наявність часом нехарактерних скарг, які, об'єднані й проаналізовані відповідним чином, можуть наштовхнути на припущення про правильний діагноз феохромоцитом. Важливими моментами є тривалість і послідовність появи певних скарг та ознак [1]. Іноді вони можуть існувати роками, помилково трактуватись як прояви есенціальної гіпертензії, пароксизмальної тахікардії, менопаузи, мігрені та інших хвороб і не привертати уваги лікарів.

Клінічна діагностика феохромоцитом не становить особливих труднощів при типовому перебізі захворювання з характерними кризами артеріальної гіпертензії у поєднанні з описаними вище симптомами та наявністю пухлини. Далеко не завжди захворювання маніфестує таким чином. Появі типової картини можуть передувати місяці й навіть роки, коли наявність найчастіше неспецифічної симптоматики не викликає підозри на хромафінну пухлину. Аналіз результатів клінічних спостережень хворих з феохромоцитомою, оперованих у клініці Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, дозволив виділити три основних періоди перебігу захворювання: період ранніх симптомів, період розгорнутої клінічної картини захворювання, період ускладненого перебі-

гу. Їх описано в розділі 4. Уявлення про їх існування дозволяють наблизитися до діагнозу хромафінної пухлини.

Феохромоцитома може симулювати численні захворювання та стани. Її симптоми можуть нашаровуватись на клінічну картину інших захворювань, насамперед гіпертонічної хвороби. W. Manger перераховує 49 захворювань і патологічних станів, при яких спостерігають симптоми та ознаки, характерні для феохромоцитом, та з якими необхідно проводити диференційну діагностику даної патології [2]. Більшість їх потрібно розглядати як показання до скринінгу цих пухлин. До них слід віднести появу таких ознак і станів, як епізоди пароксизмальної артеріальної гіпертензії, тяжка, погано контрольована постійна гіпертензія, особливо в молодому віці, артеріальна гіпертензія у дітей, підвищення тиску, що викликаються зміною положення тіла, пальпацією живота, прийманням деяких ліків, харчових продуктів, гіпервентиляцією, синдромом гіперметаболізму та втратою маси тіла, деякими випадками гострого живота, пресорною реакцією на наркоз, операцією, навіть невеликого обсягу, токсикозом вагітності. На окрему увагу заслуговують спадкові форми феохромоцитом, зумовлені мутаціями певних груп генів (RET, VHL, NF1, SDH). На даний час описано близько двох десятків різних генів, мутації яких можуть спричинити розвиток феохромоцитом. Виділяють синдромні феохромоцитом у складі спадкових синдромів МЕН-2, Хіппель-Ліндау, нейрофіброматозу 1-го типу. Іншу групу становлять ізольовані сімейні позасиндромні феохромоцитом, які виникають, головним чином, на основі мутацій генів сімейства сукцинатдегідрогенази та деяких інших. Частка спадкових феохромоцитом становить до 30–35 % випадків даної патології. У зв'язку з цим, для діагностики має значення облік низки факторів, що свідчать про можливу наявність феохромоцитом. Наприклад, розвиток у хворого медулярного раку щитоподібної залози є вагомим показанням до пошуку феохромоцитом, яка приблизно в 50 % випадків входить до складу спадкового синдрому МЕН-2. Ознаки синдрому Хіппель-Ліндау, нейрофіброматозу 1-го типу також є показаннями до спрямованого пошуку феохромоцитом. Крім "участі" у складі деяких спадкових синдромів, слід зазначити, що серед осіб дитячого та молодого віку (<35 років) за наявності випадків феохромоцитом в сім'ї та випадків раптової "невмотивованої" смерті прямих родичів від нез'ясованих причин феохромоцитому виявляють частіше.

Фактично більшість перелічених вище ознак або симптомів повинна бути основою скринінгу хворих з метою пошуку феохромоцитом. Разом із цим, обстеження кожного пацієнта з підвищеним артеріальним тиском для виявлення феохромоцитом не є виправданим. Воно не здійсненне технічно у зв'язку з поширеністю цієї патології, потребує великої кількості персоналу і великих витрат. Одночасна наявність у хворого кількох окремих ознак феохромоцитом є фактором, що підвищує ймовірність виявлення цієї пухлини та вимагає проведення поглибленого дослідження. Так, J. Howard [3] запропонував правило 3Н – hypertension, hyperglycemia, hypermetabolism (гіпертензія, гіперглікемія, гіперметаболізм), яке W. Manger [2] розширив до 6Н, додавши до перших трьох ще три – headache,

hyperhydrosis, heart consciousness – головний біль, пітливість, відчуття серцевої катастрофи. Одночасну наявність цих ознак спостерігають у 95 % хворих з феохромоцитомою. Деякі захворювання частіше поєднуються з феохромоцитомою, ніж у загальній популяції. Це правило 4Cs – holelithiasis, Cushing's syndrome, cutaneous lesions, cerebellar hemangioblastoma (жовчнокам'яна хвороба, синдром Кушинга, гемангіобластома мозочка, деякі шкірні ураження).

Особливої уваги потребують хворі з інсиденталомою надниркової залози. Удосконалення методів топічної діагностики захворювань органів шлунково-кишкового тракту, нирок, хребта, органів малого таза сприяло зростанню кількості додаткових утворів, випадково виявлених у ділянці надниркових залоз, та зон скупчення хромафінної тканини. Їх називають інсиденталомами. Слід підкреслити, що інсиденталома – це не діагноз, а робоче визначення випадково виявленого в тому чи іншому органі або зоні людського організму утвору, який потребує ідентифікації та може бути пухлиною. До 90–94 % виявлених інсиденталом надниркових залоз – доброякісні, гормонально-неактивні аденоми розміром до 2,0 см. Проте деякі з них можуть виявитися гормонально-активними пухлинами кори надниркових залоз (глюкостерома, альдостерома та ін.), метастазами пухлин інших локалізацій, пухлиноподібними утворами (кіста, гематома). Частка феохромоцитом у структурі інсиденталом надниркових залоз досягає 4,1–5,6 %, а в окремих групах осіб – до 7–23 % [4–7]. Тому можливість наявності феохромоцитом є цілком реальною. Обов'язковим повинно бути проведення всебічного гормонального дослідження, що включає визначення гормонів кори надниркових залоз та катехоламінів, причому останні необхідно дослідити насамперед. У разі підтвердження гормональної активності виявленого утвору показане хірургічне лікування, в інших випадках індивідуально вирішують питання щодо можливості здійснення спостереження. При підозрі на метастази у надниркову залозу рекомендують провести додаткове системне обстеження.

Клінічний огляд хворих з феохромоцитомою практично не може надати дані з тим чи іншим ступенем достовірності, які б свідчили на користь наявності хромафінної пухлини. Зовнішність пацієнтів не зазнає особливих змін, як, наприклад, при хворобі Іценка – Кушинга або тиреотоксикозі. Істотно допомогти може дослідження артеріального тиску. При можливості його слід визначати кілька разів на добу і протягом декількох діб або проводити цілодобовий моніторинг. Ретельно зібраний анамнез, наявність тих чи інших симптомів та ознак, характерних для пухлин хромафінної тканини, є більш інформативним і спонукальним мотивом для підозри наявності феохромоцитом. Таким чином, перший етап обстеження фактично дозволяє визначити приналежність хворого до групи ризику щодо наявності в нього феохромоцитом. Винятком можуть бути пухлини великих розмірів чи метастази з місцевими симптомами. Їх наявність у поєднанні з характерними ознаками феохромоцитом дозволяє встановити діагноз із високим ступенем достовірності ще до проведення гормональних досліджень.

Другий етап обстеження таких хворих включає виконання гормональних та деяких біохімічних досліджень, функціональних проб. У разі позитивних ре-



зультатів приступають до третього етапу – встановлення анатомічної локалізації пухлини. Відступом від даних схем є випадки виявлення пухлин надниркових залоз (інсиденталом) при обстеженні хворих із приводу інших, позанаднирковозалозних захворювань. Практично це третій етап діагностики. Далі він передбачає обов'язкове клінічне обстеження та визначення рівня гормонів у крові та сечі навіть за відсутності відповідної симптоматики.

Таке широке коло клінічних проявів феохромоцитому, що часто маскується ознаками інших захворювань, вимагає поглиблених знань лікаря про наявність та особливості даної патології, щоб організувати цілеспрямований пошук і встановити правильний діагноз. Тому виникає закономірне запитання, серед якого контингенту осіб слід шукати цей вид пухлин. У деяких центрах його ставлять досить часто і рекомендують шукати феохромоцитому в усіх осіб з підвищеним артеріальним тиском [8]. W. Manger та ін. пропонують більш обмежений підхід і виділяють 19 груп осіб (деякі з підгрупами), які підлягають обстеженню щодо наявності феохромоцитому [9].

На підставі рекомендацій і досвіду клініки з певними розширеннями та обмеженнями, що містяться в літературі, можна виділити такі категорії осіб, які підлягають скринінгу на предмет пошуку в них феохромоцитому/парагангліоми (групи ризику):

1. Пацієнти з нормотонією, пароксизмальною або постійною артеріальною гіпертензією, в яких спостерігають повторювані епізоди (кризи) підвищення артеріального тиску, що супроводжуються характерними для феохромоцитому ознаками (головний біль, тахікардія, тремор, пітливість, блідість та ін.). На увагу заслуговують хворі з короткочасними кризами артеріальної гіпертензії, які нерідко ліквідуються самостійно, а також пацієнти з кризами, що після завершення супроводжуються гіпотензією.
2. Хворі з високими цифрами артеріального тиску, стійкими до антигіпертензивної терапії, з ретинопатією III–IV ступенів, особливо пацієнти молодого віку.
3. Діти та підлітки з артеріальною гіпертензією.
4. Особи, які реагують чіткими змінами (підвищенням) артеріального тиску у відповідь на зміну положення тіла, виконання фізичних вправ, приймання деяких медикаментозних препаратів, споживання деяких харчових продуктів, запахи, гіпервентиляцію, емоції.
5. Пацієнти з уродженими, генетично зумовленими синдромами: МЕН-2, особливо з ознаками синдромів Марфана, Хіппель-Ліндау, нейрофіброматозом 1-го типу; особи з виявленими мутаціями генів сімейства сукцинатдегідрогенази; хворі на медулярний рак щитоподібної залози.
6. Хворі з інсиденталомами надниркових залоз.
7. Хворі, в яких раптово підвищується тиск (при введенні в наркоз, при деяких діагностичних та хірургічних маніпуляціях, при пологах, при сечовипусканні або переповненні сечового міхура).
8. Вагітні жінки з токсикозом вагітності, гіпертензією, ознаками еклампсії.

9. Особи з обтяженим сімейним анамнезом (випадки феохромоцитом, медулярного раку в сім'ї, зазначені вище генетичні синдроми або виявлені мутації відповідних генів у членів сім'ї, раптова смерть родича за нез'ясованих обставин).

## 5.2. Дослідження катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі

Виявлення підвищеного вмісту катехоламінів, їх метаболітів у крові та/або сечі хворих із симптомами й ознаками, характерними для феохромоцитом/парагангліоми, є майже абсолютно вирішальним для встановлення діагнозу. Серед необхідних рекомендованих досліджень – визначення в плазмі крові адреналіну, норадреналіну, дофаміну, вільних (фракційних) норметанефринів та метанефринів, декон'югованих метанефринів. У сечі досліджують норадреналін, адреналін, дофамін, фракційні норметанефрини і метанефрини, сумарні метанефрини (кон'юговані й вільні), ванілілмигдальну кислоту. У деяких випадках у плазмі крові визначають допамін, хромогранін А. Вибір використовуваних методик залежить від деяких клінічних характеристик пухлини, технічних можливостей лабораторії, в якій проводять дослідження, особистих переваг та досвіду клініциста [10–14].

Донедавна методом вибору біохімічної діагностики хромафінних пухлин було визначення вмісту адреналіну, норадреналіну та ванілілмигдальної кислоти у добовій сечі, рідко – адреналіну та норадреналіну в плазмі. Успіхи у вивченні процесів секреції та метаболізму катехоламінів дозволили запропонувати досконаліші методи лабораторної діагностики феохромоцитом. Встановлено, що катехоламіни всередині хромафінних клітин (як нормальних, так і пухлинних) метаболізуються у неактивні метильовані похідні: адреналін – у метанефрин, норадреналін – у норметанефрин. Цей процес у клітинах перебігає під контролем ферменту катехол-О-амінметилтрансферази. Внутрішньопухлинний процес метилювання катехоламінів відбувається постійно і залежить від часу викиду активних катехоламінів у судинне русло, тобто він фактично відображає рівень сумарної продукції гормонів. Як свідчать результати численних досліджень, сучасні методики визначення метанефринів у плазмі та добовій сечі мають діагностичну чутливість, що досягає майже 99 %, і специфічність 85–89 % [15–20].

Існує низка ситуацій, коли ці дослідження недостатньо інформативні. Відомо, що частина хромафінних пухлин має періодичну секрецію і без гіпертонічного кризу вміст перелічених гормонів та їх метаболітів у крові й сечі нормальний або недостатньо збільшений, щоб судити про наявність пухлини. Рівень гормональної секреції деяких пухлин буває низьким, щоб спричинити типовий розвиток клінічної симптоматики, а отже, і відповідні гормональні показники є невисокими, щоб підтвердити діагноз. Катехоламіни виробляються у певній кількості в закінченнях симпатичних нервів, і за певних умов їх число може збільшитись (наприклад, фі-

зичні навантаження, стрес), що також викликає помилки в діагностиці. Крововиливи чи некроз частини або всієї пухлини можуть супроводжуватися зниженням її гормональної активності та, як наслідок, нормальним чи зменшеним рівнем досліджуваних гормонів. І нарешті, деякі феохромоцити взагалі є гормонально-неактивними. Порушення правил взяття проб крові, збирання сечі, техніки виконання дослідження, приймання хворими деяких медикаментозних препаратів, певна дієта також можуть призводити до спотворення отриманих результатів та помилок у діагностиці.

Більшість перерахованих сполук, як зазначено вище, існує в різних формах. Катехоламіни і метанефрини у крові та сечі представлені у вільній і зв'язаній формах, ванілілмигдальна кислота має вільну форму. Зазвичай катехоламіни визначаються у вільній формі, тоді як метанефрини – у зв'язаній або вільній. Крім цього, метанефрини можуть визначатись як сумарні (норметанефрин плюс метанефрин) або окремо. Результати визначення катехоламінів і метанефринів залежать від застосовуваних методик дослідження та їх кількості у досліджуваній пробі на момент дослідження. Їх концентрація у крові залежить від швидкості надходження в плазму та інтенсивності кліренсу. Як і основні катехоламіни, вільні метанефрини елімінуються з крові дуже швидко і мають короткий період напівжиття. Їх вимірюють у пмоль/л і нмоль/л. Сульфаткон'юговані метанефрини залишають судинне русло повільно, шляхом ниркового кліренсу. Таким чином, незважаючи на більш повільний темп утворення, сульфаткон'юговані метанефрини присутні в плазмі у 20–40 разів більшої концентрації, ніж їх попередники – вільні метанефрини.

Величини цих показників у сечі відображають сумарний рівень продукції, але також залежать від інтенсивності ниркової елімінації. Ванілілмигдальна кислота – кінцевий продукт метаболізму катехоламінів, її вміст у сечі залежить від функції нирок, і міститься вона в сечі у великій кількості, що підвищує інформативність цього тесту. Вільні метанефрини та їх попередники катехоламіни виводяться шляхом активного захоплення і метаболізму не в нирках. Таким чином, сульфаткон'юговані метанефрини присутні в сечі у більшій кількості, ніж вільні, й визначення їх буває простішим.

**Лабораторні методи визначення катехоламінів** у біологічних рідинах зазнали певної еволюції. До середини 70-х років основним методом був флюорометричний. Він характеризувався низькою чутливістю [21–23]. На зміну йому прийшов радіоензимний метод, який дозволив виконувати роздільне визначення незначної кількості норадреналіну, адреналіну, дофаміну в невеликих за обсягом пробах [24, 25]. Незважаючи на високу чутливість, метод має низку недоліків (необхідність отримання радіоізотопів, складність проведення дослідження, висока вартість).

У подальшому поширення отримала високоточна рідинна хроматографія в поєднанні з електрохімічним або флюорометричним визначенням катехоламінів у крові та сечі [26–29]. За наявності відповідного обладнання та підготовленого персоналу можливе проведення великої кількості досліджень за короткий час. Перешкоди (приймання деяких препаратів, дієта), що спотворюють результати до-

слідження, фіксують за допомогою технічних прийомів. На відміну від катехоламінів, метанефрини та ванілілмигдальну кислоту в сечі до цього часу визначають спектрофотометричним методом, запропонованим раніше, ще в 60-х роках [30, 31]. Методика пристосована лише для дослідження сечі та не дозволяє визначати окремо фракції метанефринів і норметанефринів.

Кроком уперед стала методика хроматографічного дослідження, що дає можливість виконувати роздільне визначення названих фракцій. Оскільки багато феохромоцитом супроводжується збільшенням вмісту одного з двох метаболітів, роздільне визначення дозволяє виявити навіть ізольоване підвищення рівня одного з них, і воно не нівелюватиметься за рахунок вмісту іншого. На даний час розробляють і впроваджують нові методики визначення катехоламінів у крові та сечі. Серед них можна назвати газову хроматографію з мас-спектрометрією [8, 10, 20, 24, 32].

Для правильної інтерпретації отриманих результатів досліджень велике значення мають достовірні величини норм тих чи інших показників, відхилення за межі яких свідчать про наявність або відсутність патології. Встановлено, що ці інтервали та середні показники можуть бути різними для різного контингенту обстежуваних. Такі відмінності існують для госпіталізованих хворих на артеріальну гіпертензію і здорових добровольців з нормотензією [26, 33–35], для дітей та дорослих [13, 15, 29], чоловіків і жінок [15, 36]. Не спостерігається паралелізму величин підвищення вмісту катехоламінів і метанефринів у плазмі та добовій сечі.

Використання даних прийнятих меж коливань цих показників для різних груп обстежуваних дозволяє мінімізувати можливість хибно-позитивних результатів у пацієнтів із передбачуваною феохромоцитомою. Однак ці ж показники не завжди відповідні для хворих із безсимптомною феохромоцитомою та нормотензією, яких обстежують у зв'язку з імовірним діагнозом спадкової пухлини або з приводу інсиденталомі. У деяких таких пацієнтів пухлина може бути занадто малих розмірів, щоб продукувати досить велику кількість катехоламінів та їх метаболітів. У таких випадках, щоб підтвердити її наявність, використовують допустимі інтервали для осіб з гіпертензією. Застосування допустимих інтервалів для хворих з нормотензією дозволить уникнути отримання хибно-негативних результатів дослідження.

Крім відмінностей рівня катехоламінів у чоловіків та жінок, ці відмінності спостерігають у різних вікових групах. У жінок рівень адреналіну та метанефрину нижчий, ніж у чоловіків [15]. Відповідно, в них вміст катехоламінів та їх метаболітів у добовій сечі також менший, ніж у чоловіків [36, 37]. Вміст норадреналіну і норметанефрину в плазмі дорослих з віком збільшується, тоді як адреналіну та норадреналіну – змінюється мало [15]. Відзначено також зростання з віком рівня норадреналіну та норметанефрину в добовій сечі [37, 38]. У цілому вплив статі й віку на вищеназвані показники може бути суттєвим для хворих із граничними відхиленнями рівня досліджуваних гормонів.

Найбільш значущими є відмінності коливань норми вмісту катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі дорослих і дітей. У дітей нижчий рівень коливань у

плазмі норадреналіну і норметанефрину, вища концентрація і більший інтервал коливань вмісту адреналіну та метанефрину [29]. Як і в дорослих, у плазмі дівчаток нижчий рівень адреналіну та метанефрину порівняно з хлопчиками. Вміст норадреналіну та адреналіну в добовій сечі дітей значно менший, ніж у дорослих, з віком він зростає, можливо, у зв'язку зі збільшенням маси тіла [26, 39]. Враховуючи динамічні зміни всіх цих показників з віком і труднощі збирання добової сечі в дітей, у багатьох лабораторіях втрати екскреції коригують за показниками креатиніну. Всі ці моменти необхідно брати до уваги при обстеженні дітей з підозрою на наявність феохромоцитом.

Ще однією групою хворих, в яких показники екскреції із сечею катехоламінів та метаболітів можуть суттєво спотворюватись, є пацієнти з нирковою недостатністю [40–42]. У кінцевій стадії ниркової недостатності збирання сечі стає неможливим, але й у менш виражених випадках інтерпретація отриманих результатів буває утрудненою. Оскільки кліренс у плазмі катехоламінів та вільних метанефринів здебільшого не залежить від ниркової функції, визначення цих показників є відповідним дослідженням для діагностики феохромоцитом при нирковій недостатності [42–44]. Проте вміст катехоламінів та вільних метанефринів у хворих з нирковою недостатністю буває більшим, ніж в осіб з нормальним або підвищеним артеріальним тиском.

Пропущений діагноз феохромоцитом здебільшого прямо загрожує життю пацієнта. У зв'язку з цим, набувають великого значення правильний вибір адекватного діагностичного тесту, який дасть можливість підтвердити або виключити дану патологію, та необхідність проведення повторних досліджень, у тому числі візуалізуючих. У свою чергу, абсолютні величини обраного показника дозволять підтвердити або виключити діагноз феохромоцитом.

Як зазначено вище, секреція катехоламінів у хворих з феохромоцитомою може мати епізодичний характер або бути низькою в разі безсимптомного чи малосимптомного перебігу. У зв'язку з цим, визначення катехоламінів (адреналіну, норадреналіну) в плазмі та добовій сечі може виявитися недостатнім для встановлення правильного діагнозу. Це буває особливо проблематично при скринінгу хворих з деякими генетично зумовленими синдромами (МЕН-2, Хіппель-Ліндау та ін.), при яких у 26–29 % випадків пухлини перебігають із нормальним рівнем катехоламінів у крові та сечі [45]. У зв'язку з наявністю періодичної секреції, рекомендують брати проби крові або збирати сечу в період, коли в пацієнта реєструють підвищений артеріальний тиск. Гіпертензія, однак, у деяких хворих може бути незалежно від секреції катехоламінів пухлиною. Отже, нормальний рівень катехоламінів не виключає наявності у пацієнта пухлини. Оскільки метанефрини постійно утворюються в клітинах хромафінних пухлин і переважно незалежно від виділення катехоламінів, ці дослідження дозволяють уникнути необхідності взяття проб крові та сечі під час гіпертензивних епізодів. Рекомендовано брати проби у стані спокою; перед взяттям проб крові хворий повинен перебувати в положенні лежачи на спині протягом 20–30 хв.

Оскільки метанефрини продукуються у клітинах феохромоцитом за допомогою О-метилування катехоламінів, що постійно надходять із везикул, було запропоновано досліджувати вміст метанефринів як тест, який об'єктивніше відображає секреторну активність пухлини [16, 46, 47]. Багато дослідників встановило, що визначення вмісту метанефринів у плазмі є найбільш високочутливим діагностичним тестом порівняно з показниками рівня катехоламінів у крові та сечі [10, 14, 35, 48–50]. Ще чутливішою діагностичною пробою є визначення фракційних метанефринів порівняно з дослідженням катехоламінів, ванілілмигдальної кислоти та сумарних метанефринів [10, 13, 47, 51–54]. В одному з репрезентативних досліджень, що включало дані 200 хворих з феохромоцитомою і 600 пацієнтів, у яких діагноз не підтвердився, було продемонстровано, що визначення вільних метанефринів у плазмі та сечі є найбільш високочутливою діагностичною пробою [10].

На підставі результатів досить численних досліджень як тести першої лінії для діагностики феохромоцитоми рекомендують виконувати фракційне визначення вільних метанефринів у крові та сечі. Обидва тести є однаково високочутливими. Проте все ж таки пріоритетним вважають визначення у плазмі вільних метанефринів, які мають вищу специфічність. Деякі пухлини не вдається діагностувати за допомогою визначення метанефринів у крові та сечі. Це можуть бути новоутворення, що синтезують лише дофамін. У хворих з такими пухлинами спостерігають також низку клінічних відмінностей. Тому можна рекомендувати в пробах крові та сечі, взятих для дослідження метанефринів, досліджувати рівень дофаміну або його метильованого метаболіту метокситираміну [52, 53].

Абсолютні величини показників вмісту катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі є основним критерієм для підтвердження або виключення діагнозу феохромоцитоми, крім випадків гормонально-неактивних пухлин. Вони можуть істотно коливатися залежно від багатьох факторів і спричинити помилки в діагностиці. При наявності пухлин у більшості випадків ці показники багаторазово перевищують як верхні межі коливань норми, так і помірне зростання від різних впливів. Наприклад, збільшення в плазмі концентрації норметанефрину понад 400 нг/л (2,2 нмоль/л) та метанефрину понад 236 нг/л (1,2 нмоль/л) рідко буває в осіб без феохромоцитоми, але його спостерігають приблизно у 80 % хворих із цими пухлинами. У сечі дані показники дорівнюють 1500 мкг на добу (8,2 мкмоль на добу) та 600 мкг на добу (3,0 мкмоль на добу) і 70 % відповідно [10, 13, 29]. Одержання таких результатів вважають практично достовірним для діагнозу феохромоцитоми та показанням до проведення подальших візуалізуючих досліджень з метою визначення локалізації пухлини. У таблиці 5.1 наведено показники верхньої межі коливань норми вмісту катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі, а також їх величини, що дозволяють орієнтовно або остаточно судити про наявність феохромоцитоми.

При сумнівах у достовірності результатів визначення катехоламінів та їх метаболітів у плазмі аналогічні дослідження можна виконати у пробах сечі й навпаки. Такі послідовні дослідження можуть бути виправдані в разі помірного збільшення вищезазначених показників і коли діагноз феохромоцитоми залишається сумнів-

**Таблиця 5.1. Показники вмісту катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі хворих з феохромоцитомою**

Показник	Верхня межа коливань норми	Пухлина можлива	Пухлина наявна
<b>Сеча</b>			
<i>Катехоламіни</i>			
Норадреналін, мкг/добу	80	>80, але <300	>300
Адреналін, мкг/добу	20	>20, але <50	>50
<i>Фракційні метанефрини</i>			
Норметанефрин, мкг/добу	540/310	>540, але <1400	>1400
Метанефрин, мкг/добу	240/140	>240, але <1000	>1000
<i>Сумарні метанефрини</i>			
Норметанефрин+метанефрин, мкг/добу	1,2	>1,2, але <2,0	>2,0
Ванілілмигдальна кислота, мкг/добу	7,9	7,9, але <12,0	>12,0
<b>Кров</b>			
<i>Катехоламіни</i>			
Норадреналін, пг/мл	498	>498, але <2000	>2000
Адреналін, пг/мл	83	>83, але <400	>400
<i>Вільні метанефрини</i>			
Норметанефрин, пг/мл	112	>112, але <400	>400
Метанефрин, пг/мл	61	>61, але <220	>220

ним. Одночасне підвищення вмісту катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі збільшує достовірність діагнозу феохромоцитомою і наближає її до абсолютної. Виконання повторних досліджень цих показників підвищує точність діагностики та зменшує кількість хибно-позитивних результатів [19, 46, 52, 54]. На підставі клінічного досвіду встановлено поріг збільшення вмісту катехоламінів у крові та сечі, при перевищенні якого діагноз феохромоцитомою вважають абсолютно достовірним. Такою критичною величиною є 3–4-кратне зростання цих показників порівняно з верхньою межею коливань норми, встановлених для кожної лабораторії та кожного методу дослідження. Величини, що перевищують верхню межу



коливань норми, але менш ніж у 3–4 рази, вважають сумнівними через велику кількість хибно-позитивних результатів [10, 11, 17, 19, 53–56].

Вільні метанефрини постійно утворюються в клітинах феохромоцитоми, і цей процес не залежить від виділення катехоламінів, тому у хворих з достовірним діагнозом спостерігають вищий відсоток збільшення вмісту плазмових метанефринів порівняно з верхньою межею норми, ніж основних катехоламінів. І навпаки, оскільки головна кількість метанефрину (>90 %) та норметанефрину (26–40 %) у нормі виробляється в мозковій речовині надниркових залоз незалежно від виділення катехоламінів, збільшення вмісту метанефринів під час симпатoadреналової активації менше, ніж підвищення рівня катехоламінів. Таким чином, у хворих з хибно-позитивними результатами зростання вмісту катехоламінів на основі симпатoadреналової активності спостерігають вищі показники в плазмі адреналіну, більше, ніж норадреналіну.

У зв'язку з відносно низькою діагностичною чутливістю показника ваніліл-мигдальної кислоти в сечі або тотальних метанефринів, такі дослідження мають обмежену цінність для підтвердження або виключення феохромоцитоми порівняно з визначенням у плазмі чи сечі. Винятки можуть бути при метастазах феохромоцитоми в печінку або органи черевної порожнини, коли кров, що відтікає від них, надходить у печінку – основне місце, де утворюється ванілілмигдальна кислота з катехоламінів і метанефринів.

*Збирання зразків крові й сечі та їх зберігання.* Для правильної оцінки результатів усіх перерахованих вище тестів слід враховувати низку додаткових факторів, що впливають на показники вмісту катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі. До них слід віднести приймання деяких медикаментів, порушення правил отримання проб крові або сечі, похибки дієти, технічні помилки при проведенні досліджень, зовнішні впливи, що підвищують симпатoadреналову активність (фізичні вправи, різка зміна положення тіла та ін.). Багато клініцистів воліє визначати ці показники в сечі, а не в плазмі крові. Однак збирання сечі протягом доби іноді також може супроводжуватися додатковими труднощами, особливо в дітей.

Проби крові беруть у пацієнта, який перебуває в лежачому положенні, не менше ніж за 20 хв до венепункції, щоб виключити можливість підвищення рівня катехоламінів під впливом зовнішніх фізичних факторів; деякі рекомендують навіть перебування обстежуваного у темряві. Вільні метанефрини у плазмі, хоча менше реагують, ніж катехоламіни, проте швидше залишають судинне русло через короткий період напіврозпаду і демонструють аналогічні спрямовані зміни у відповідь на зміни симпатoadреналової активності порівняно з їх попередниками – катехоламінами. У зв'язку з цим, для зіставлення результатів досліджень катехоламінів та метанефринів забір проб крові необхідно здійснювати за максимально наближених умов [15, 16, 53, 54].

Хромафінні пухлини нерідко секретують катехоламіни періодично, і, відповідно, рівень катехоламінів у крові та сечі може бути нормальним у цих інтервалах. Щоб уникнути похибок, багато дослідників рекомендує досліджувати їх протягом

певних проміжків часу після кризів артеріальної гіпертензії – так звана тригодинна проба. Слід пам'ятати, що у клітинах феохромоцитомі міститься високий рівень фіксованого на мембранах ферменту катехол-О-амінметилтрансферази, специфічної ізоформи ензиму, який перетворює катехоламіни на метанефрини. Катехоламіни у хромафінних гранулах перебувають у високочутливій динамічній рівновазі з навколишньою цитоплазмою. Вільні метанефрини постійно утворюються у клітинах пухлини з катехоламінів, що надходять із везикул. Тому вважають, що немає необхідності досліджувати метанефрини у певний час після кризи [17, 57].

У зв'язку з можливими помилками при збиранні добової сечі, деякі дослідники пропонують обмежитися дослідженнями катехоламінів та метанефринів у разових порціях або в сечі, зібраній уночі, що також унеможлиблює вплив на результати фізичної активності. Корекцію можливих відхилень залежно від термінів (тривалості) збирання сечі з метою об'єктивізації результатів можна здійснити за допомогою визначення катехоламінів та метаболітів, “прив'язаних” до показників креатиніну. При виконанні цього варіанта досліджень слід враховувати характер білкового харчування, м'язову масу пацієнта, ступінь фізичної активності, час доби, які можуть впливати на рівень креатиніну та спотворювати кінцеві результати [24, 58, 59].

Дані про стабільність катехоламінів у сечі та плазмі різноманітні [60, 61]. Результати досліджень останніх років свідчать про те, що раніше запропоновані методики та принципи не є необхідними. Відмінності підходів до цих заходів можуть бути зведені до двох існуючих протилежних ефектів впливу на рівень вільних амінів: аутоокиснення при лужному рН та декон'югування, особливо при низькому рН. Відповідно, встановлено, що катехоламіни у зразках сечі краще зберігаються при додаванні соляної кислоти та підтримці низького рН. Для подальшого попередження аутоокиснення та декон'югування проби одразу після отримання необхідно зберігати на льоду або в холодильнику; рекомендований режим – 80 °С. Зразки крові слід збирати в пробірки, куди додають гепарин, і зберігати на льоду до центрифугування при 4 °С; після відокремлення плазми вона зберігається, як і сеча.

**Вплив дієти і лікарських препаратів** на рівень катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі має суттєве значення для правильної інтерпретації отриманих результатів. Деякі елементи дієти і певні лікарські засоби можуть впливати на результати дослідження катехоламінів та їх метаболітів або на механізми синтезу і метаболізму цих речовин (табл. 5.2).

У згаданих обставинах цей вплив може мати різноманітний характер залежно від методу дослідження. При другому варіанті впливу спостерігають більш виражені загальні зміни, не залежні від застосовуваної методики дослідження. Компоненти дієти можуть стати джерелами прямого впливу на вміст катехоламінів. Як приклад можна назвати кофеїнову кислоту та її похідну – дигідрокофеїнову кислоту, що містяться у каві, навіть декофеїнованій. Однак ці сполуки структурно не відповідають кофеїну, і він не впливає в процесі визначення катехоламінів, але

**Таблиця 5.2. Препарати і продукти, що сприяють підвищенню вмісту катехоламінів та їх метаболітів у плазмі й сечі**

Препарат	Катехоламіни		Метанефрини	
	NE	E	NMN	MN
Трициклічні антидепресанти: амітриптилін, іміпрамін, $\alpha$ -блокатори (неселективні)	+++	-	+++	-
Феноксibenзамін (дибензилін) $\alpha$ -блокатори ( $\alpha_1$ -селективні): доксазін (кордура), теразозин (гітрин)	+++	-	+++	-
$\alpha$ -блокатори ( $\alpha_1$ -селективні): доксазін (кордура), теразозин (гітрин), празозин (мініпрес)	+	-	-	-
$\beta$ -блокатори: атенолол (тенормін), метопролол (лопресор), лабетол	+	+	+	+
Антагоністи кальцієвих каналців: ніфедипін (прокардія), амлодипін (норваск), дилтіазем (кардізем), верапаміл	+	+	-	-
Вазодилататори: гідралазін (апрезолін) іzosорбід (ізорділ, дилатерат), міноксидил (лонитен)	+	-	?	?
Інгібітори моноамінооксидази: фенезелін (нардил), транілципропромін (парнат), селегефін (елдерпіл)	-	-	+++	+++
Симпатоміметики: ефедрин, псевдоефедрин (судафед), амфетаміни, албутерол (провентит)	++	++	++	++
Стимулятори: кофеїн (кава, чай), нікотин, теофілін	++	++	?	?
Різні: леводопа, карбодопа (синемет)	++	-	?	?
Кокаїн	++	++	?	?

Примітки:

1. NE – норадреналін, E – адреналін, NMN – норметанефрин, MN – метанефрин.
2. +++ – значне підвищення, ++ – помірне підвищення, + – слабе підвищення, – немає реакції, ? – невідомо.
3. До стимуляторів належать банани, сири, продукти зі злакових.

може через загальностимулювальну дію впливати на їх продукування. Деякі злакові та страви з них можуть викликати значне зростання у плазмі рівня дофаміну і його метаболітів та їх екскреції із сечею, а також помірне збільшення вмісту інших катехоламінів [11, 16, 17]. Аналогічний ефект мають продукти, що містять підвищену кількість амінів (банани, сири). Очевидно, існує ще велика кількість харчових інгредієнтів, які можуть впливати на результати визначення катехоламінів та їх метаболітів. Реальний вплив на ці показники мають різні фізичні навантаження, вправи [11, 20, 53, 59, 62]. Найпростішим способом уникнути негативних ефектів впливу даних факторів є взяття проб крові натще, вранці, у спокої. З дослідженням добової сечі ситуація складніша.

Практично немає жодної роботи, присвяченої біохімічній діагностиці феохромоцитом, в якій не порушувалися б питання впливу різних медикаментозних препаратів на рівень катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі. Зокрема, підвищується або знижується вміст адреналіну, норадреналіну, метанефринів у крові та сечі, що сприяє появі хибно-позитивних чи хибно-негативних результатів діагностики. У зв'язку з великою кількістю таких робіт, доцільно було б зіслатися на дані, наведені в ряді посібників, оглядів, окремих статей, опублікованих в останні роки [1, 12, 14, 17, 19, 20, 35, 46, 53, 59, 63–66].

Результати спектрофотометричних та флюориметричних досліджень особливо залежать від деяких медикаментозних препаратів, які приймають хворі, особливо антигіпертензивних. Найбільш відомими серед них є лабетол та його похідні. Лабетол також може спричинити зростання вмісту адреналіну та метанефринів у плазмі при використанні методу газової високоточної рідинної хроматографії, але це спостерігають порівняно рідко. Транквілізатор буспірон може викликати помилкове підвищення рівня метанефринів у сечі. Ацетомінофен аналогічно спричиняє хибно-позитивне зростання вмісту норметанефринів. Ці дії усуваються при зміні режимів хроматографічних процедур.

Поява численних нових препаратів, використання різних методик досліджень створюють великі труднощі для з'ясування, які саме медикаментозні засоби і як негативно впливають на результати визначення вмісту катехоламінів та їх метаболітів. Більш оптимальним варіантом є відміна приймання на період дослідження відомих і сумнівних препаратів, що впливають на симпатoadреналову систему та сприяють отриманню хибних результатів. Серед таких препаратів трициклічні антидепресанти (амітриптилін, феноксифензамін, доксазин, атенолол) найчастіше спричиняють хибно-позитивні результати визначення рівня норадреналіну і норметанефринів у плазмі та сечі. Ймовірно, це зумовлено інгібуючою дією даних препаратів на засвоєння моноамінів. Комплексна дія цих засобів може також супроводжуватися змінами артеріального тиску, що може бути додатковим фактором для підозри наявності феохромоцитом у вигляді підвищення рівня норадреналіну та норметанефрину за рахунок порушення функції  $\alpha_2$ -адренорецепторів. Послаблення кровотоку, пов'язане зі зниженням серцевого викиду після введення вазоактивних засобів або адренергічних блокаторів (пропранолол), може також

сприяти зростанню рівня катехоламінів та їх метаболітів. Однак ці засоби менше порушують секрецію катехоламінів.

До іншої групи препаратів, що суттєво впливають на рівень катехоламінів, але порівняно рідко застосовуються в період обстеження хворих, в яких підозрюють наявність феохромоцитом, належать леводопа, синемет,  $\alpha$ -метилдопа (альдомет), інгібітори моноамінооксидази. Леводопа та її похідні фактично є попередниками катехоламінів і, природно, перетворюються в організмі під впливом відповідних ферментів на катехоламіни, а потім на їх метаболіти. Така “додаткова продукція”, надходячи до загального пулу катехоламінів, може мати наслідком підвищення їх рівня та призвести до отримання хибно-позитивних результатів при пошуку феохромоцитом. Аналогічно антигіпертензивний препарат  $\alpha$ -метилдопа проходить етапи біосинтезу катехоламінів і перетворення їх на метаболіти та спричиняє зростання їх рівня в організмі. Інгібітори моноамінооксидази шляхом блокування катаболізму O-метильованих метаболітів катехоламінів можуть викликати суттєве підвищення вмісту норметанефринів та метанефринів. Таким чином, наявність настільки великої групи різних медикаментозних засобів, що впливають на метаболізм катехоламінів або призводять до спотворення результатів їх визначення, вимагає дотримання ретельного методичного підходу при проведенні діагностичних досліджень у разі припущення наявності феохромоцитом.

Відносно загальних правил і режимів дослідження катехоламінів при підозрі на наявність феохромоцитом можна вказати деякі рекомендації та обмеження, які обов’язково слід узгодити з лікарем. Зокрема, за 2 тижні необхідно припинити приймати симпатоміметики, за 48 год – сечогінні засоби. За 2 доби слід відмовитися від продуктів, що спричиняють підвищення вмісту катехоламінів і про які сказано вище. За 24 год до обстеження потрібно припинити приймати всі ліки. Протягом 24–48 год слід уникати фізичних та емоційних навантажень, куріння. У деяких клініках вводять більш суворі обмеження до 3–7 діб. Усі ці та інші рекомендації необхідно адаптувати до конкретних хворих.

### **5.3. Функціональні проби**

Протягом низки десятиліть для покращення діагностики хромафінних пухлин застосовували різні функціональні проби, метою яких були спроби підтвердити чи виключити діагноз феохромоцитом [46, 53, 67–70]. Сутність таких проб полягала в тому, щоб за допомогою певних медикаментозних засобів або фізичних впливів відтворити чи пригнітити деякі клінічні симптоми або синдроми, що супроводжують пухлину, зокрема, гіпертензивний. Основним об’єктом був власне артеріальний тиск, який у хворих з феохромоцитомою знижувався або підвищувався залежно від характеру впливу. Оцінювали також динаміку певних симптомів, що супроводжували ці зміни. Патофізіологічною основою функціональних проб

були стимуляція або пригнічення гормональної активності пухлини з подальшим підвищенням чи зниженням рівня циркулюючих гормонів, які викликають відповідні клінічні ефекти. Ці проби називають провокаційними (стимулювальними) та супресивними (адренолітичними). Для проведення проб було розроблено методики, визначено показання та протипоказання, техніку виконання, правила обліку і трактування результатів. Більшість із них на сьогодні має історичне значення.

З-поміж найбільш ранніх провокаційних проб можна назвати пальпаторну, ортостатичну, холодову. Наприклад, у хворого з феохромоцитомою при інтенсивній пальпації зони розташування пухлини (права або ліва половина живота) можливе підвищення артеріального тиску, аж до розвитку кризи. В 1945 р. G. Roth та W. Kwale вперше запропонували *медикаментозну провокаційну пробу з гістаміном*, що ґрунтується на здатності цього препарату викликати підвищення артеріального тиску у хворих з феохромоцитомою [71]. Проба становить певну небезпеку, бо нерідко артеріальний тиск значно зростає, аж до розвитку кризи, що супроводжується ускладненнями. До речі, даний препарат спочатку намагалися застосовувати для зниження тиску при операціях із приводу феохромоцитом, звичайно, безуспішно. Іншими препаратами, які використовують із цією метою, були метилацетилхолін, тетраетиламоній-хлорид. Усі їх нині застосовують. З провокаційних проб цієї групи, які обмежено використовують для діагностики феохромоцитом, є проба з глюкагоном. Провокаційні проби протипоказані хворим із постійно підвищеним артеріальним тиском, і, отже, їх не можна застосовувати для обстеження пацієнтів з метою діагностування феохромоцитом.

Для проведення супресивних проб раніше застосовували дибенамін, бензодіоксан, режитин. Введення їх за розробленими методиками супроводжувалося зниженням артеріального тиску у хворих з феохромоцитомою. Однак ці препарати також мають певне коло протипоказань та побічних ефектів. Зокрема, їх не можна застосовувати при пароксизмальній формі феохромоцитом з нормотензією у міжнападний період, а таких хворих буває більше половини. З-поміж супресивних проб поширена проба з клонідином.

На жаль, обидва типи проб супроводжуються значною кількістю хибно-позитивних та хибно-негативних результатів. До появи ефективних і точних методик визначення катехоламінів у крові та сечі їх результати реєстрували за динамікою величин артеріального тиску, частотою пульсу, виникненням деяких симптомів, і тільки з упровадженням методик прямого визначення гормонів з'явилася можливість об'єктивізувати результати обліку цих проб.

Нині сфера застосування функціональних проб для діагностики феохромоцитом значно звужена. У літературі існує чимало робіт, в яких результати проб оцінюють неоднозначно, відмічають достатню частоту хибно-позитивних та хибно-негативних результатів, ризик проведення, ускладнення, неоднорідність обліку результатів. Проби в основному рекомендують при отриманні непереконливих гормональних даних на наявність феохромоцитом. Крім цього, існують певні клінічні обмеження щодо проб: високий артеріальний тиск – для стимулювальних проб, нормотензія – для супресивних [17, 69, 72–75].

З усього різноманіття функціональних проб на цей час застосовують стимулювальну з глюкагоном і супресивну з клонідином. Перевагу віддають супресивній пробі, яку виконують за показаннями. В обох варіантах облік результатів проведених проб здійснюють за динамікою рівня катехоламінів та/або їх метаболітів у крові до й у певний час після виконання проби. Паралельно контролюють артеріальний тиск і частоту пульсу як додаткові показники результатів, а також контролюють хід проби та вживають необхідних заходів у разі відхилень стану хворого за межі допустимих фізіологічних коливань.

Пробу з клонідином уперше запропонували E. Bravo та ін. [76]. Клонідин є  $\alpha_2$ -адренергічним агоністом центральної дії, що спричиняє зниження рівня циркулюючих катехоламінів. Супресивну пробу з клонідином рекомендують для хворих із клінічною підозрою на наявність феохромоцитоми, нормальним чи підвищеним тиском і рівнем катехоламінів у сироватці, більшим 5,9 нмоль/л (1000,0 пг/мл). Для проведення дослідження беруть проби крові з вени до та через 3 год після перорального приймання клонідину в дозі 0,3 мг/70 кг маси тіла, в яких визначають вміст катехоламінів. Трициклічні антидепресанти, діуретики спотворюють результати проби і тому не рекомендовані до використання. Після приймання клонідину може спостерігатись виражена гіпотензія у хворих, які приймають антигіпертензивні препарати.

У нормі у здорових осіб вміст катехоламінів зменшується, тоді як у хворих з феохромоцитомою цього не відбувається. Пробу вважають позитивною при зниженні вмісту сумарних катехоламінів у сироватці менше 500,0 пг/мл або менш ніж на 50 % порівняно з вихідною величиною. Проба з клонідином безпечна, але не надійна у хворих із незначно підвищеним або нормальним рівнем катехоламінів у плазмі. У таких хворих може мати місце пригнічення норадреналіну, незважаючи на наявність феохромоцитоми. Імовірно, нормальне пригнічення відбувається тому, що більшість норадреналіну виробляється в симпатичних нервах і позитивно реагує на клонідин. Такий підхід робить проблематичним проведення проби з клонідином хворим з нормальним або трохи підвищеним рівнем катехоламінів, тобто в тих випадках, коли діагностика феохромоцитоми є особливо складною. Додаткове дослідження норметанефрину в плазмі до і після приймання клонідину дозволяє усунути зазначений недолік в осіб з підвищеним рівнем норметанефрину, але нормальним або злегка збільшеним – норепінефрину. Дослідження G. Eisenhofer та ін. показало зниження вмісту норметанефрину в плазмі більш ніж на 40 % або менше 0,6 нмоль/л (112,0 пг/мл) у всіх пацієнтів без феохромоцитоми; специфічність проби – 100 %. Аналогічну картину спостерігали щодо норепінефрину. Феохромоцитому можна було виключити при зниженні рівня норепінефрину більш ніж на 50 % або менше 2,94 нмоль/л (498,0 пг/мл); специфічність проби – 98 %. Тільки у 2 із 48 хворих з феохромоцитомою рівень норметанефрину після проби з клонідином знижувався більш ніж на 40 % або менше 0,61 нмоль/л (112,0 пг/мл). Це означало, що чутливість проби, яку оцінювали за рівнем норметанефрину, становила 98 %, за вмістом норепінефрину – 67 %. Таким чином, супресивна проба з клонідином, яку



було доповнено дослідженням норметанефрину в плазмі, дозволяє чітко відрізнити хибно-позитивне підвищення цього показника від достовірно позитивного.

*Проба з глюкагоном* була розроблена та запропонована А. Lawtence [77]. Її можна рекомендувати особам з нормальним або помірно підвищеним артеріальним тиском (не більше 160/100 мм рт. ст.) та рівнем катехоламінів у сироватці <1000,0 пг/мл. При відповідних попередніх профілактичних заходах проба безпечна та містить певну діагностичну інформацію. Перед її проведенням хворим рекомендують припинити приймати препарати, допускається лише використання  $\alpha$ -адренергічних препаратів. Методика виконання проби така. До введення препарату беруть пробу крові, а потім внутрішньовенно вводять 1,0 мг глюкагону, через 2 хв кров беруть повторно. Деякі дослідники рекомендують 2,0 мг. Артеріальний тиск та пульс контролюють кожні 60 с. Пробу вважають позитивною при рівні катехоламінів, що досягає 2000,0 пг/мл і більше, та підвищенні тиску не менше ніж на 20/15 мм рт. ст. У наявності повинен бути фентоламін для введення у разі різкого підвищення артеріального тиску. Приблизно у 20 % хворих з феохромоцитомою тиск досягає 200 мм рт. ст. і більше та виникає потреба у введенні фентоламіну. При високій гормональній активності пухлини можливе виникнення вираженої тахікардії. Зазвичай вона має транзиторний характер, але якщо зберігається і турбує хворого, то рекомендують внутрішньовенне введення 5,0 мг пропранололу. Проба має досить високу діагностичну специфічність, але обмежену чутливість. Для підвищення її чутливості рекомендують додатково досліджувати вільні метанефрини у плазмі або фракційні метанефрини в сечі. Негативні результати цих визначень є вагомим аргументом для виключення діагнозу феохромоцитоми. З-поміж додаткових діагностичних показників слід зазначити тест визначення хромограніну А, вміст якого в плазмі корелює з рівнем катехоламінів. Хромогранін – кислотний глікопротеїн, який виявляють у нейросекреторних клітинах. Він відомий у трьох формах: хромогранін А, В (секретогонін I), С (секретогонін II). Діагностичну цінність для феохромоцитоми має хромогранін А. Він характеризується певним ритмом добової екскреції: мінімальний рівень спостерігають о 8 год, високий – у другій половині дня та о 23 год. При гіпертонічній хворобі вміст хромограніну А не змінюється. Він також секретується у позанаднирковозалозних закінченнях симпатичних нервів. Середній рівень хромограніну А вранці дорівнює 43,0 нг/мл. Вміст хромограніну А чітко зростає у плазмі хворих з феохромоцитомою. Рівень його корелює з масою пухлини та вмістом катехоламінів. Вищий показник реєструють при злякисних феохромоцитомах. Проте при феохромоцитомах малих розмірів діагностична цінність хромограніну А знижується. Показник може зростати за “біохімічно німої” феохромоцитоми. Хромогранін може бути показником радикальності видалення феохромоцитоми. Після її видалення рівень його знижується, а за рецидиву – підвищується [53, 60, 78–80].

Як рідкісні біохімічні маркери для діагностики феохромоцитоми можна використовувати деякі інші біологічно активні сполуки. Секретогонін II характеризується вищим рівнем при доброякісній феохромоцитомі порівняно зі злякисною.

Вміст нейронспецифічної енолази, навпаки, більшою мірою зростає при злоякісних пухлинах. Нейропептид Y, виявлений в адренергічних нейросекреторних гранулах, є пептидом із 36 амінокислот. Він продукується паралельно з норадреналіном і має судинозвужувальний ефект. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою не виявлено збільшення рівня у плазмі нейропептиду Y, тоді як при феохромоцитомі він може зростати до дуже значних величин – у 2–465 разів понад норму [69]. Найчастіше підвищені показники відмічають при феохромоцитомі, рідше – при парагангліомі. Нейронспецифічна енолаза – нейроендокринний гліколітичний фермент, його вміст підвищується більш ніж у половини хворих із злоякісною феохромоцитомою, але залишається нормальним при доброякісній, тобто може бути маркером злоякісності пухлини.

Донедавна як допоміжний діагностичний тест використовували визначення вмісту катехоламінів у тригодинній порції сечі, зібраної після гіпертензивного кризу. Рівень катехоламінів у тригодинній порції сечі різко зростає порівняно з фоновим. Лейкоцитоз може збільшуватися до 20–23 тисяч. Підвищення вмісту глюкози у крові реєструють у 35–40 % хворих. Зрідка відзначають збільшення швидкості осідання еритроцитів, еритроцитоз, гіперкальціємію. Нині ці дослідження становлять історичний інтерес.

Пухлини хромафінної тканини різняться між собою, часом суттєво, за інтенсивністю секреції, метаболізму, елімінації катехоламінів та їх метаболітів. Цими розбіжностями можна пояснити варіанти і різноманітність спостережуваних симптомів та ознак. Відповідна їх інтерпретація може бути джерелом інформації про певні характеристики пухлини: над- і позанадирковозалозна локалізація, наявність спадкових форм, розміри, наявність метастазів. Надирковозалозні феохромоцитомати секретують виключно адреналін або норадреналін і адреналін, позанадирковозалозні – практично завжди норадреналін. Відмінності рівня норметанефрину і метанефрину в плазмі та сечі відображають фенотипічні характеристики пухлини більшою мірою, ніж співвідношення норадреналіну й адреналіну. В пацієнтів з лише збільшеним вмістом норметанефрину можуть спостерігатися пухлини адреналової та екстраадреналової локалізації, тоді як у хворих з підвищеним рівнем метанефрину частіше є пухлини надирковозалозної локалізації. Винятки з цих положень бувають у хворих з рецидивною або поширеною адреналінопродукувальною феохромоцитомою надирковозалозної локалізації. Пухлини, що секретують велику кількість адреналіну і, відповідно, метанефрину, частіше характеризуються альтернуючим перебігом артеріальної гіпер- та гіпотензії і частіше супроводжуються кризами, ніж пухлини, що секретують виключно норадреналін. У хворих з пухлинами, які продукують значну кількість адреналіну, частіше спостерігають гіперглікемію, набряк легень, що є відображенням впливу адреналіну на метаболізм глюкози та легеневу фізіологію. Встановлено, що рівень катехоламінів у плазмі та екскреція їх із сечею слабо корелюють із розмірами пухлини. Відомо, що вміст метанефринів у плазмі та екскреція їх із сечею чітко корелюють з розмірами пухлини та можуть свідчити про її поширеність і прогноз.

Підвищення рівня знань про секрецію і метаболізм катехоламінів та успішна розробка нових методів їх визначення сприяли покращенню якості діагностики хромафінних пухлин. Особливе значення мали застосування методик дослідження вільних метанефринів у плазмі та встановлення факту, що вони продукуються саме у феохромоцитомі незалежно від виділення катехоламінів. Цей момент став ключовим для успішної діагностики таких підступних пухлин. Успіхи розвитку методів молекулярної діагностики та візуалізуючої техніки сприяли покращенню якості діагностики хворих груп ризику у плані спадкового характеру феохромоцитоми та інсиденталомі. Для таких пацієнтів звичайні біохімічні проби можуть бути неефективними та малочутливими. На сьогодні визначення катехоламінів та, особливо, їх метаболітів у крові й сечі є ключовою пробою діагностики пухлин хромафінної тканини.

### Список літератури

1. Engelman K. Pheochromocytoma. *Clin. Endocr. Metab.* 1977;6:769-797.
2. Manger W. Diagnosis and management of pheochromocytoma – recent advances and current concepts. *Kidney. Intern.* 2006;70:530-535.
3. Howard J, Barker W. Paroxysmal hypertension and other clinical manifestations associated with benign chromaffin cell tumor (pheochromocytoma). *Bull. John. Hopkins Hosp.* 1937;61:371-410.
4. Barzon L, Sanino N, Fallo F, a. al. Prevalence and natural history of adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;149:273-285.
5. Barzon L, Scaroni C, Sonino M, a. al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1998;88:55-62.
6. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi J, a. al. A survey of adrenal incidentaloma in Italy. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2000;85:637-640.
7. Kasperlik-Zaluska A, Rozlonowska E, Slowinska-Szedinska A, a. al. 1111 patients with adrenal incidentalomas observed at a single endocrinological center: incidence of chromaffin tumors. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2006;1073:38-46.
8. Lenz T, Gossman J, Schulte K-L, a. al. Diagnosis of pheochromocytoma. *Clin. Lab.* 2002;48:5-18.
9. Manger W, Gifford R. Pheochromocytoma: a clinical and experimental overview. *Curr. Probl. Cancer.* 1985;9:1-89.
10. Lenders J, Pacak K, Walther M, a. al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: Which test is best. *JAMA.* 2002;287:1427-1434.
11. Lenders J, Duh Q-Y, Eisenhofer G, a. al. Pheochromocytoma and paraganglioma an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(6):1915-1942.
12. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, a. al. Pheochromocytoma: Recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nature Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007;3:92-102.
13. Kantorovitch V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Prog. Brain. Res.* 2010;182:343-373.
14. Farrugia F, Marticos G, Tzanetis P, a. al. Pheochromocytoma diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr. Regulations.* 2017;51(3):168-181.

15. Eisenhofer G, Friberg P, Pacak K, a. al. Plasma metanephrines: Do they provide useful information about sympathoadrenal function and catecholamine metabolism? *Clin. Sci.* 1995;88:533-542.
16. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, a. al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:2176-2185.
17. Eisenhofer G, Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin. Chem.* 2014;60(12):1486-1489.
18. Adler J, Meyer-Rochow G, Chen H, a. al. Pheochromocytoma: Current approaches and future directions. *Oncologist.* 2008;13(7):779-793.
19. von Berkel A, Lenders J, Timmers H. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;170(3): R109-19.
20. Chen Y, Xiao H, Zhou X, a. al. Accuracy of plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. *Endocr. Practice.* 2017;23(10):1169-1177.
21. Engel A, von Euler U. Diagnostic value of increased urinary output of noradrenaline and adrenaline in pheochromocytoma. *Lancet.* 1950;2:387.
22. Goldenberg M, Serlin J, Edwards T, a. al. Chemical screening methods for the diagnosis of pheochromocytoma. *Am. J. Med.* 1954;16:310-327.
23. Peuler J, Johnson G. Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine and dopamine. *Life Sci.* 1977;21:625-636.
24. Peaston R, Weinkove C. Measurement of catecholamines and their metabolites. *Ann. Clin. Biochem.* 2004;41:17-38.
25. Procopiou M, Finney H, Akker S, a. al. Evaluation of an enzyme immunoassay for plasma free metanephrines in the diagnosis of catecholamine-secreting tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 2009;161(1):131-140.
26. Moyer T, Jang N, Tyce G, a. al. Analysis for urinary catecholamines by liquid chromatography with amperometric detection: methodology and clinical interpretation of results. *Clin. Chem.* 1979;25:256-263.
27. Eisenhofer G, Goldstein D, Stull R, a. al. Simultaneous liquid-chromatographic determination of 3,4-dihydroxyphenylglycol, catecholamines and 3,4-dihydroxyphenylalanine in plasma and their responses to inhibition of monoamine oxidase. *Clin. Chem.* 1986;32:2030-2033.
28. Rosano T, Swift T, Hayes L. Advances in catecholamine and metabolite measurement for diagnosis of pheochromocytoma. *Clin. Chem.* 1991;37:1854-1867.
29. Weise M, Merke D, Pacak K, a. al. Utility of plasma free metanephrine for detecting childhood pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:1955-1960.
30. Pisano J. A simple analysis of normetanephrine and metanephrine in urine. *Clin. Chem.* 1960;5:406-414.
31. Pisano J, Crout J, Abracham D. Determination of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine. *Clin. Chem.* 1962;7:285-291.
32. Crockett D, Frank E, Roberts W. Rapid analysis of metanephrine and normetanephrine by gas chromatography-mass spectrometry. *Clin. Chem.* 2002;48:332-337.
33. Ross G, Newbould E, Thomas J, a. al. Plasma and 24-urine catecholamine cocentretion in normal patient population. *Ann. Clin. Biochem.* 1993;30(part 1):38-44.

34. Unger M, Pitt C, Schmidt I, a. al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur. J. Endocrinol.* 2006;154:409-417.
35. Chrisoulidon A, Kaltsas G, Illeas I, a. al. The diagnosis and management malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine – Related Cancer.* 2007;14:569-585.
36. Gerbo E, Schoors D, Dupont A. Age- and sex-related differences for the urinary excretion of norepinephrine, epinephrine and dopamine in adults. *Clin. Chem.* 1991;37:875-878.
37. Kairisto V, Kaskinen P, Matilla K, a. al. Reference intervals for 24-h. urinary normetanephrine and 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in hypertensive patients. *Clin. Chem.* 1992;38:416-420.
38. Leham M, Keul J. Urinary excretion of free noradrenaline and adrenaline related to age, sex and hypertension in 205 individuals. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1986;55:14-18.
39. Marchese N, Canini S, Fabi I, a. al. Paediatric references values for urinary catecholamines metabolites evaluated by high performance liquid chromatography and electrochemical detection. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1977;35:533-537.
40. Stumvoli M, Radjaipour M, Seif F. Diagnostic consideration in pheochromocytoma and chronic hemodialysis case report and review of the literature. *Am. J. Nephrol.* 1995;15:147-151.
41. Box J, Braithwaite J, Duncan T, a. al. Pheochromocytoma, chronic renal insufficiency and hemodialysis a combination leading to diagnostic and therapeutic dilemma. *Ann. Surgery.* 1997;63:314-316.
42. Godfrey J, Rickman O, Williams A, a. al. Pheochromocytoma in a patient with end-stage renal disease. *Mayo. Clin. Proc.* 2011;76:953-957.
43. Mormnex R, Peyrin L, Pagliari R, a. al. Measurement of plasma metoxyamines for the diagnosis of pheochromocytoma. *Horm. Res.* 1991;36:220-226.
44. Marini M, Fathi M, Valloton M. Determination of serum metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann. Endocrinol (Paris).* 1994;54:337-342.
45. Eisenhofer G, Lenders J, Lineham W, a. al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *New Engl. J. Med.* 1999;340:1872-1879.
46. Eisenhofer G, Goldstein D, Walther M, a. al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma how to distinguish true – from false-positive test results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:2656-2666.
47. Alderazi Y, Yeh M, Robinson B, a. al. Pheochromocytoma: current concepts. *Med. J. Austr.* 2005;183:201-204.
48. Raber W, Rafflesberg W, Bishof M, a. al. Diagnostic efficacy on unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Arch. Int. Med.* 2000;160:2957-2963.
49. Sawka A, Jaeschke R, Sign R, a. al. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of the fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:553-558.
50. Sawka A, Prebtani A, Thabane L. A systemic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractional plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC. Endoc.Disord.* 2004;4:2.doi:10.1186/1472-6823-4-2.

51. Nguen-Martin M, Hamer G. Pheochromocytoma: An update of risk groups diagnosis and management. *Hospital Physician*. 2006;42(2):17-24.
52. Eisenhofer G, Goldstein D, Sullivan P, a. al. Biochemical and clinical manifestation of dopamine-producing paragangliomas: utility of plasma metoxytyramine. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005;90:2068-2075.
53. Martucci V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma diagnosis, genetics, management and treatment. *Curr. Probl. Cancer*. 2014;38:7-41.
54. Darr D, Jacques W, Lenders L, a. al. Pheochromocytoma – update on disease management. *Therap. Adv. Endocrinol. Metab*. 2014;3(1):11-26.
55. Mittendorf E, Evans D, Lee J, a. al. Pheochromocytoma: advances in genetics, diagnosis, localization and treatment. *Hematol. Oncol. Clin. North Am*. 2007;21:509-525.
56. Vaclavik J, Stejskal D, Lacnac B, a. al. Free plasma metanephrines as a screening test for pheochromocytoma in low-risk patients. *J. Hypertens*. 2007;1:1427-1431.
57. Eisenhofwe G, Huynh T, Hiroi M, a. al. Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2001;2:297-311.
58. Heron E, Chatelliez G, Billaud E, a. al. The urinary metanephrine – to – creatinine ratio for diagnosis of pheochromocytoma. *Ann. Int. Med*. 1996;125:300-503.
59. Eisenhofer G, Kopin I, Goldstein D. Catecholamines metabolism: a contemporary view with implication for physiology and medicine. *Farm. Rev*. 2004;56(3):331-349.
60. Boomsma F, Alberts G, van Eijk L, a. al. Optimal collection and storage conditions for catecholamines measurements in human plasma and urine. *Clin. Chem*. 1993;39:2503-2508.
61. Miki K, Sudo A. Effect of urine pH storage time and temperature on stability of catecholamines, cortisol and creatinine. *Clin. Chem*. 1998;44:1959-1762.
62. Wang Z, Gallaher D, Nelson M, a. al. Total body skeletal muscle mass evaluation on 24-h. urinary creatinine excretion by computerized axial tomography. *Am. J. Clin. Nutr*. 1996;63:863-869.
63. Zouhal H, Jacob C, Detamarche P. Catecholamines and the effect of exercise, training and gender. *Sport. Med*. 2008;38(5):404-423.
64. Eisenhofer G, Rivers G, Rosas A, a. al. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma. *Drug Safety*. 2007;30:4031-4062.
65. Darr R, Kuhn M, Rode C, a. al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocr*. 2017;56(3):495-503.
66. Pappachan J, Raskauskiene D, Sriraman R, a. al. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. *Curr. Hypertens. Report*. 2014;16:7:442: doi 10.1007/s11906-014-0442-z.
67. Grossman E, Goldstein D, Hoffman A, a. al. Glucagon and clonidine test in the diagnosis of pheochromocytoma. *Hypertension*. 1991;17(6):733-741.
68. Lenz T, Ross A, Schuman-Draeger P, a. al. Clonidine suppression test. revisited. *Blood. Press*. 1998;7:153-159.
69. Bishop P, Corrsmit S, Baas M, a. al. Evaluation of endocrine tests: glucagon and clonidine test in pheochromocytoma. *Netherland J. Med*. 2009;67(3):91-95.
70. Lenders J, Pacak K, Huynh T, a. al. Low sensitivity of glucagon provocative testing for diagnosis of pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010;95(1):238-2245..000.

71. Roth G, Kwale W. A tentative test for pheochromocytoma. *Am. J. Med. Sci.* 1945;210:653-660.
72. Bravo E. Pheochromocytoma: current perspective in the pathogenesis, diagnosis and management. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2004;48(5):746-750.
73. Goh K, Subramaniam T. An update of biochemical evaluation, imaging and treatment of pheochromocytoma. *J. Royal. Coll. Physicians Edinb.* 2005;35:206-213.
74. McHenry C, Hunter S, McCormic M, a. al. Evaluation of clonidine suppressin testing the diagnosis of pheochromocytoma. *J. Hum. Hypertens.* 2011;25(7):451-456.
75. Darr R, Lenders J, Stange K, a. al. Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: the clonidine suppression test in patients with borderline elevation of plasma free normetanephrine. *Dtch. Med. Wochenshr.* 2013;138(3):76-81.
76. Bravo E, Tarazi R, Found F, a. al. Clonidine suppression test: a useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. *New Engl. J. Med.* 1981;305(11):623-626.
77. Lawrence A. Glucagon provocative test for pheochromocytoma. *Ann. Int. Med.* 1967;66:1091-1096.
78. Grossrubatschez E, Dalino P, Vignati F, a. al. The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma. *Clin. Endocrinol.* 2006;65:287-293.
79. Bilek R, Zelinka T, Vicer P, a. al. Radioimmunoassay of chromogranin A and free metanephrines in diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol. Res.* 2017;66(suppl 3):s397-s408.
80. Bilec R, Vicek P, Safarik L, a. al. Chromogranin A in the laboratory diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancers (Basel).* 2019;11(4):586.



## Методи топічної діагностики феохромоцитом/парагангліоми

### 6.1. Сучасні методи візуалізації пухлин надниркових залоз

Додаткові утвори, які виявляють у надниркових залозах, можна розділити за категоріями: доброякісні та злоякісні. І ті, й інші можуть бути функціонально-активними та неактивними. Перша група представлена доброякісними аденомами з клінікою синдромів Кушинга, гіперальдостеронізму, вірилізації, феохромоцитомою, гормонально-неактивними аденомами. Друга включає рак з переліченими вище клінічними синдромами і без ознак гормональної активності та метастазів у надниркові залози пухлин інших локалізацій. Також у надниркових залозах виявляють доброякісні та злоякісні пухлини з жирової, лімфоїдної тканини і пухлиноподібні утвори (кіста, гематома).

Методи візуалізації надниркових залоз за наявності відповідних клінічних і лабораторних даних надають можливість остаточно встановити діагноз, локалізацію вогнища патології, його поширеність та відповіді на низку запитань, зокрема: чи мають місце пухлина, гіперплазія надниркової залози; чи відсутні зміни.

У разі виявлення пухлини, у свою чергу, доведеться відповісти ще на низку запитань: якою є пухлина – доброякісною або злоякісною; який ступінь поширеності пухлини та які її взаємозв'язки з навколишніми органами і структурами; якою повинна бути подальша тактика – хірургічне чи консервативне лікування, спостереження.

Використовувані в сучасній клінічній практиці методи топічної діагностики пухлин надниркових залоз можна умовно розділити на дві групи:

інвазивні та неінвазивні. Перші базуються на введенні в організм хворого різних газів, контрастних речовин, радіоактивних ізотопів із подальшим виконанням рентгенологічних чи радіометричних досліджень за допомогою спеціальної апаратури. До них належать пневморетроперитонеографія, ангиографія (аортографія, венакаваграфія, селективна вено- та артеріографія), радіоізотопна сцинтиграфія. В основі неінвазивних методів діагностики лежать принципи реєстрації низки характеристик нормальних і патологічно змінених тканин під впливом фізичних, електромагнітних, температурних та інших факторів. До них належать ультразвукове дослідження, комп'ютерна, магнітно-резонансна, позитронно-емісійна томографія, термографія. Проте неінвазивними їх можна назвати часом умовно, оскільки вони можуть поєднуватися із застосуванням контрастних речовин, ізотопів, наприклад, комп'ютерна томографія з підсиленням та ін. Розроблені порівняно недавно ці методи набули значного поширення через низку переваг: високу ефективність і роздільну здатність, нешкідливість, швидкість виконання, відсутність ускладнень, можливість повторного дослідження.

Відповідно до іншої класифікації методів топічної діагностики патології надниркових залоз, їх поділяють на дві групи: анатомічні та функціональні. Перші передбачають використання різних інструментальних методик, які дають можливість встановити факт наявності або відсутності пухлини, визначити ряд її анатомічних характеристик: розміри, поширеність, взаємозв'язки з навколишніми органами та судинами, внутрішню структуру, що в сукупності дозволяє судити про доброякісну чи злоякісну природу утвору, його лікування. До них належать ультразвукове дослідження, комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія. Методи функціональної локалізації пухлин надниркових залоз, зокрема феохромоцитоми, значною мірою володіючи низкою перелічених переваг, дозволяють підтвердити, що виявлена пухлина є саме феохромоцитомою. Принципи використання цих методик базуються на тропності та здатності до накопичення в клітинах хромафінної тканини деяких сполук, мічених ізотопами, наприклад, аналог норадреналіну – метайодбензилгуанідин, мічений  $^{123}\text{I}$  або  $^{131}\text{I}$  та ін.

Діагностичну цінність і значимість різних методів візуалізації надниркових залоз визначають за їх чутливістю та специфічністю. Чутливість передбачає здатність визначити наявність або відсутність додаткового утвору в наднирковій залозі. Специфічність за сукупністю ознак дає можливість уточнити належність виявленого утвору до того чи іншого типу вищезгаданих форм патології.

Починати з визначення локалізації феохромоцитоми слід у тих випадках, коли діагноз пухлини верифікований за клініко-лабораторними даними або отримані результати сумнівні [1–3]. Виявлення утвору в наднирковій залозі ще не свідчить, що він є феохромоцитомою, а лише підтверджує факт наявності пухлини. Невиявлення утвору в наднирковій залозі при позитивних гормональних результатах дослідження не дозволяє виключити феохромоцитому надниркової залози, бо частина хромафінних пухлин має позанаднирковозалозну локалізацію (парагангліоми). У деяких випадках роздільні можливості тих чи інших методик не дають можли-

вості визначити пухлину малих розмірів. Вони дозволяють припустити наявність та локалізацію феохромоцитом. Наприклад, різке підвищення артеріального тиску або виникнення кризи артеріальної гіпертензії після сечовипускання може свідчити про наявність феохромоцитом сечового міхура. Глибока пальпація правої чи лівої половини живота, що супроводжується описаними явищами, викликає підозру на наявність та локалізацію феохромоцитом (пальпаторна проба). Однак ці позиції не є достовірними і потребують інструментальної верифікації.

У зв'язку з наявністю позанаднирковозалозних парагангліом або можливого поєднання адреналових пухлин з позанаднирковозалозними, виявлення утвору в одній із залоз, хоча і є переконливим доказом, що це феохромоцитома, не дозволяє зробити абсолютно достовірного остаточного судження. Тому виникають питання щодо правильного вибору локалізуючих методик і визначення послідовності їх застосування, тобто вироблення алгоритму обстеження [4, 5]. Слід пам'ятати, що 12–24 % імовірно спорадичних феохромоцитом насправді можуть мати спадкове походження, а серед останніх частка позанаднирковозалозних і множинних пухлин значно зростає [6–8]. До 36 % випадків феохромоцитом, що супроводжуються генетичними мутаціями, є злоякісними, приблизно 10 % і більше пухлин на момент обстеження є злоякісними, в багатьох випадках – з метастазами [9–12].

Після первинно нерадикальних операцій із приводу злоякісних пухлин при підозрі на наявність метастазів доводиться піддавати хворих додатковому радіоізотопному обстеженню з MIBG або іншим методом функціональної діагностики, щоб підтвердити, що пухлина дійсно є феохромоцитомою, уточнити наявність чи відсутність метастазів [4, 5, 13]. Виключення наявності метастазів та інших вогнищ пухлини до операції має значення для вироблення плану подальшого лікування та довгострокового спостереження.

Питання, чи слід до операції на другому етапі проводити функціональне дослідження одним з методів (MIBG або ін.), щоб підтвердити, що пухлина є феохромоцитомою і метастази відсутні, залишається дискусійним [5, 14, 15]. Хоча в більшості випадків феохромоцитому виявляють у надниркових залозах, у них також можуть локалізуватися інші новоутворення, наприклад аденоми, частота яких досягає 5–10 % у загальній популяції і збільшується з віком. Додатковим орієнтиром для вибору методу топічної діагностики з метою уточнення локалізації феохромоцитом може бути тип секреторної активності пухлини і встановлення наявності адреналової або екстраадреналової феохромоцитом. Після повторних операцій результати комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії можуть спотворюватися у зв'язку з порушеннями топографо-анатомічних взаємозв'язків тканин та органів (спайки, фіброз), наявністю металевих кліпсів. З урахуванням викладеного доцільно рекомендувати методику радіоізотопної індикації феохромоцитом для більшості доведених клінічно та біохімічно випадків. Виняток можна зробити для невеликих (менше 5,0 см) утворів з високим рівнем метанефринів у плазмі та сечі, тобто майже всіх адреналіносекретувальних пухлин, які виявляють у надниркових залозах.

## 6.2. Ультразвукове дослідження

Метод ультразвукового сканування базується на властивості різних тканин людського організму, залежно від їх морфологічної структури, вибірково відображати або поглинати ультразвукові сигнали (хвилі), які генеруються та реєструються спеціальними пристроями. Ультразвукова діагностика фактично відкрила епоху неінвазивних методів досліджень. Дана методика, будучи неінвазивною та нешкідливою, не має протипоказань, її можна виконувати повторно, багаторазово, вона не вимагає великих витрат. Поява сучасних удосконалених апаратів четвертого покоління дає змогу проводити ефективну діагностику різних форм патології надниркових залоз.

За допомогою ультразвукового дослідження можна здійснити візуалізацію нормальних, гіперплазованих надниркових залоз і, що особливо важливо, пухлин, які виходять з них. За рядом ознак з певною часткою ймовірності вдається судити про природу останніх (доброякісні або злоякісні) й поширеність залежно від розмірів, характеру взаємозв'язків з навколишніми органами і структурами та деяких додаткових показників (форма, щільність, наявність і стан капсули, включення та ін.). Метод дозволяє диференціювати кістозні, солідні та змішані утвори [16–21].

Сфера застосування сонографії при патології надниркових залоз досить велика. Крім первинного виявлення пухлин, вона ефективна при здійсненні динамічного спостереження за змінами розмірів гіперплазованих надниркових залоз під впливом терапії, яку проводять, або пухлин, щодо яких прийнято рішення утриматися від оперативного лікування чи проводити консервативну терапію. Після хірургічного лікування за її допомогою можливий пошук рецидивів та метастазів. При первинних злоякісних пухлинах також можлива діагностика метастазів у печінці, регіонарних лімфовузлах, заочеревинному просторі. Можливості ультразвукового дослідження надниркових залоз дозволяють визначати в них осередкові утвори розміром від 1,0–1,5 см праворуч і 1,5–2,0 см ліворуч. Під ультразвуковим контролем можна виконувати тонкоголкову пункційну біопсію пухлин надниркових залоз, міні-інвазивні лікувальні процедури (радіочастотна, мікрохвильова, хімічна абляція). Ультразвукове дослідження використовують як скринінговий метод при обстеженні певного контингенту осіб з передбачуваною патологією надниркових залоз, наприклад, з артеріальною гіпертензією. Широке застосування сонографії при патології органів шлунково-кишкового тракту та заочеревинного простору призвело до різкого збільшення числа випадків нововиявлених “доклінічних” новоутворень надниркових залоз – інсиденталом.

Розробка і впровадження нових видів ультразвукового дослідження надниркових залоз (ендоскопічна сонографія, ультразвукове доплерівське сканування, сонографія з контрастним підсиленням, еластографія) відкривають нові перспективи та можливості застосування методу. Зокрема, при ендоскопічних операціях є можливість ретельного дослідження надниркових залоз і навколишніх структур,

забезпечуючи безпосередній контакт датчика із залозою та навколишніми органами. Розроблено методики дослідження лівої надниркової залози через стінку шлунка та правої – через стінку дванадцятипалої кишки [22–25]. Дослідження надниркових залоз є складним і вимагає достатнього клінічного досвіду і кваліфікації. Особливо впливає на його результати наявність ожиріння. Можливості дослідження обмежуються за наявності вузьких міжреберних проміжків, газу в шлунку, товстій кишці. Існують відмінності в доступності дослідження правої і лівої надниркових залоз. Більш складною і, відповідно, менш ефективною є візуалізація лівої надниркової залози, яку вдається виявити в 71–76 % випадків; праву виявляють у 88–92 % обстежуваних [18, 20, 26–28].

Нормальні, незбільшені надниркові залози при ультразвуковому дослідженні виявляють з певними труднощами. Зазвичай вони мають вигляд стрічкових гіперехогенних утворів, іноді трикутної або напівмісячної форми, що розташовані над верхнім полюсом нирки. Довжина їх коливається від 20,0–23,0 до 40,0–45,0 мм. Деякі дослідники виділяють тіло (передньо-медіальний гребінь) та ніжки (латеральні та медіальні частини (крила) надниркової залози). Добре видно нормальні надниркові залози навіть у новонароджених. Гіперплазовані надниркові залози в ультразвуковому зображенні являють собою пухкі, подовжені, гіпоехогенні утвори із закругленими краями і згладженими або відсутніми межами між кірковою та мозковою речовинами. Їх двостороннє симетричне збільшення в поєднанні з відповідними клініко-гормональними даними глюкокортикоїдного гіперкортицизму може свідчити на користь хвороби Іценка – Кушинга або паранеопластичного АКТГ-синдрому, уродженого адреногенітального синдрому, гіперпластичного варіанта первинного гіперальдостеронізму [18, 19].

При виявленні додаткового пухлиноподібного утвору в зоні локалізації надниркових залоз перед дослідником, як зазначено вище, виникає ряд важливих запитань: чи є знахідка пухлиною; які її природа, поширеність, взаємозв'язки з навколишніми органами та ін. Приступаючи до дослідження, у разі виявлення додаткового утвору в ділянці локалізації надниркової залози, необхідно перш за все уточнити, звідки він виходить – з нирки чи надниркової залози. Якщо між утвором і верхнім полюсом нирки визначається прошарок жирової клітковини, то він виходить з надниркової залози, при його відсутності – з нирки. При пухлинах великих розмірів, особливо з інвазією в нирку, це встановити важко, інколи – неможливо.

Ультразвукові характеристики не дозволяють визначити тип і ступінь гормональної активності пухлин. Зображення пухлин кори та мозкової речовини здебільшого практично ідентичні. Виявлений у наднирковій залозі утвір може бути пухлиною, що має певний тип гормональної активності або без неї: гормоносекретувальні пухлини кори (глюкостерома, альдостерома та ін.), пухлини мозкової речовини (феохромочитома), “німі” пухлини. Також він може бути представлений кістою, гематомою, абсцесом, запальним інфільтратом, туберкульозом тощо. За

морфологічною природою це можуть бути доброякісні (аденома, ліпома та ін.) або злоякісні (карцинома, саркома, лімфома) пухлини.

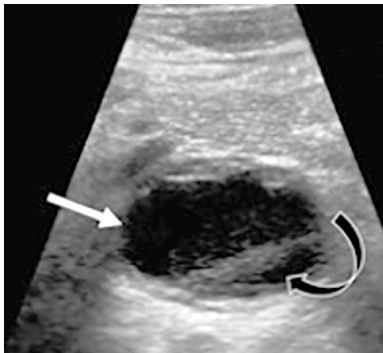
Ехографічна картина пухлин кори надниркових залоз у більшості випадків визначається їх розмірами, внутрішньою структурою та морфологічною природою. Ці моменти зазвичай перебувають у певній взаємозалежності. Більшість пухлин малих і середніх розмірів є доброякісними аденомами. Аденоми великих розмірів трапляються рідко. Великі новоутворення найчастіше є злоякісними, наприклад, первинні карциноми. Певна частка гормонально-активних і неактивних пухлин також може досягати значних розмірів. Метастази пухлин інших локалізацій у надниркові залози за своїми ехографічними ознаками ближче до первинних карцином, але частіше характеризуються невеликими або середніми розмірами. У клінічній практиці існують критерії, згідно з якими пухлини, менші 4,0 см, слід вважати малими, 4,0–6,0 см – проміжного розміру, середніми, більші 6,0 см – великими. Відповідно до цих трьох градацій, у міру збільшення розмірів спостерігають зміну співвідношення доброякісних/злаякісних пухлин у бік зниження кількості перших та зростання – других. Щодо феохромоцитом існують дуже розмиті критерії злоякісності, основною ознакою якої вважають наявність метастазів. Для поділу пухлин на великі та малі прийнято п'ятисантиметровий рубіж.

В ультразвуковому зображенні (рис. 6.1, 6.2) доброякісна феохромоцитома є утвором округлої чи овальної форми, з чіткими рівними контурами, вираженою капсулою, гомогенною або, частіше, гетерогенною структурою. В останньому варіанті спостерігають ділянки підвищеної і зниженої щільності, що чергуються, нерідко анехогенного типу, що вказує на наявність зон деструкції пухлинної тканини, можливо, в результаті крововиливів. При мінімальних розмірах пухлин вдається визначити залишки надниркової залози. Злаякісна феохромоцитома (за старою класифікацією) буває представлена утвором великих розмірів, гетерогенної структури неправильної форми, з нечіткими контурами, частково або повністю відсутньою капсулою, осередками некрозу та крововиливів, включеннями кальцифікатів. Підтвердженням злоякісної природи феохромоцитом є наявність осередкових утворів – метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, заочеревинній клітковині, печінці. Непрямими ознаками наявності великих пухлин, а отже, їх злоякісності, є дислокація навколишніх структур – зміщення нирки, деформація її талії, здавлення нижньої порожнистої та ниркової вен. Ультразвукові характеристики пухлин, що локалізуються у надниркових залозах, і екстраадреналових істотно не відрізняються.

Проведення сонографічного дослідження надниркових залоз у хворих з клінічно та лабораторно підтвердженою феохромоцитомою передбачає дотримання низки умов. Зрідка наявність двосторонніх і екстраадреналових пухлин диктує необхідність виконання ретельного дослідження всього заочеревинного простору – обох надниркових залоз, місць можливої локалізації позанаднирковозалозних пухлин (поперекові симпатичні ганглії, тільця Цукеркандля, малий таз). Невиявлення пухлини в зазначених місцях ще не свідчить про її відсутність. Слід пам'я-



**Рис. 6.1.** Ультразвукове дослідження. Феохромоцитома правої надниркової залози; діаметр – 4,0 см; спостерігають ізо- та гіперехогенні ділянки, що чергуються.



**Рис. 6.2.** Ультразвукове дослідження. Феохромоцитома правої надниркової залози з крововиливом, анехо- та ехогенними включеннями.

тати, що 95–98 % пухлин хромафінної тканини локалізуються у заочеревинному просторі. Ще 2–5 % новоутворень виявляють у грудній клітці, навіть у серці, на шиї, біля основи черепа. Тому негативні результати пошуку феохромоцитом в місцях традиційної локалізації спонукають до проведення додаткового пошуку, який зазвичай виконують за допомогою досконаліших методик (комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія, радіоізотопне сканування).

В останні роки роль ультразвукового дослідження надниркових залоз трохи знизилася, поступившись першістю більш досконалим методикам. За наявності певної клінічної картини та даних лабораторних досліджень, що дозволяють припускати пухлинну природу адреналової патології, багато дослідників вважає за краще скористатися методами комп'ютерної томографії, ядерно-магнітного резонансу, які, крім підтвердження діагнозу пухлини, надають додаткову інформацію, необхідну для планування хірургічного лікування. Значимість ультразвукової діагностики зберігається для інциденталом надниркових залоз під час проведення скринінгових обстежень, контролю результатів хірургічного лікування, динамічного спостереження за хворими з утворами у надниркових залозах. Ультразвукове дослідження зберігає своє значення для обстеження дітей та підлітків, оскільки виключає наявність променевого впливу.

### 6.3. Комп'ютерна томографія

За допомогою методу комп'ютерної томографії виконують неінвазивне, пошарове рентгенологічне дослідження внутрішньої структури органів та тканин людського організму. При необхідності його доповнюють “інвазивним елементом” – внутрішньовенним введенням контрастної речовини, що дозволяє отримати додаткову інформацію про об'єкт, який досліджують. Метод базується на вимірюванні та складній комп'ютерній обробці різниці послаблення рентгенівського



випромінювання різними за щільністю тканинами і деяких фізіологічних характеристиках шляхом оцінки змін щільності при внутрішньовенному контрастному підсиленні. Для візуальної та кількісної оцінки щільності об'єктів, які вивчають методом комп'ютерної томографії, використовують шкалу послаблення рентгєнівського випромінювання при проходженні через різні тканини і структури. Вона отримала назву “шкала Хаунсфілда” і градується в одиницях Хаунсфілда (НУ). Діапазон її становить від -1024 до 3071 чисел послаблення (од. НУ), тобто всього 4095 чисел послаблення. Середній нульовий показник шкали відповідає щільності води (од. НУ). Для нормальної надниркової залози цей показник становить від +15 до +30 од. НУ. Комп'ютерні томографи, які застосовують у медицині, є складними програмно-технічними комплексами, що дозволяють отримувати пошарові зображення досліджуваного об'єкта з товщиною зрізу до 2,0 мм. Для надниркових залоз частіше застосовують зрізи до 3,0–5,0 мм.

Комп'ютерну томографію нині можна віднести до категорії методів “золотого стандарту” топічної діагностики захворювань надниркових залоз. До неї слід вдаватися при клінічно та біохімічно підтвердженому діагнозі феохромоцитоми. Першою ділянкою, що підлягає дослідженню, є заочеревинний простір, оскільки до 95 % цих пухлин локалізуються у надниркових залозах. При негативних результатах рекомендують комп'ютерну томографію зон можливої локалізації хромафінних пухлин: таза, середостіння, шиї. Найчастіше застосовують варіанти звичайної (оглядової) комп'ютерної томографії без підсилення (unenhanced) або комп'ютерної томографії з підсиленням (enhanced).

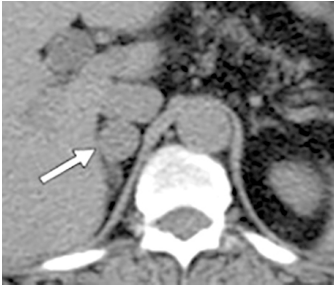
Комп'ютерна томографія, крім встановлення наявності пухлини у наднирковій залозі, повинна, за можливості, дати приблизну відповідь на запитання, якою вона є – доброякісною чи злоякісною. Для цього оцінюють чотири основних характеристики пухлини: нативну щільність, розмір, контур і структуру. Під час численних клінічних та інструментальних досліджень встановлено, що пухлини розміром понад 4,0–6,0 см, з нечіткими контурами та неоднорідною структурою найчастіше злоякісні, що не завжди є правильним. З'ясовано, що найдостовірнішим показником є нативна щільність. Відомо, що доброякісні аденоми (більше 70 %) характеризуються високим внутрішньоклітинним вмістом ліпідів. При комп'ютерній томографії цей факт демонструється низькою щільністю. Клітини адренокортикального раку, метастазів у наднирковій залозі та феохромоцитоми не містять жиру, і такі пухлини характеризуються високою нативною щільністю. Встановлено, якщо нативна щільність утвору в наднирковій залозі дорівнює 10 од. НУ і менше, ймовірність того, що він є доброякісною аденомою, становить майже 100 % при специфічності 100 % та чутливості 89 %. При показниках, нижчих 0, сумнівів у доброякісній природі пухлини не виникає. Якщо щільність виявленої пухлини вища 10 од. НУ, вона, можливо, є злоякісною, але слід пам'ятати, що до 30 % доброякісних аденом бідні на ліпіди і їх щільність також більша 10 од. НУ. Щільність понад 20 од. НУ майже завжди свідчить на користь злоякісної пухлини. За наявності проміжних даних рекомендують вдатися до комп'ютерної томографії з підсиленням [4, 5, 29, 30].

Методика комп'ютерної томографії з підсиленням основана на властивостях багатих на ліпіди доброякісних аденом швидко накопичувати та швидко виводити введену контрастну речовину. Злоякісні пухлини також досить швидко накопичують контраст, але виводять його набагато повільніше. Методика комп'ютерної томографії з підсиленням передбачає виконання вихідного дослідження з визначенням щільності об'єкта (пухлини) за шкалою Хаунсфілда (нативна фаза). Потім у синхронізованому режимі за допомогою автоінжектора внутрішньовенно вводять контрастну речовину (омніпак, ультравіст), через певний проміжок часу (60 с, 3, 5, 10, 15 хв і т. д.), залежно від завдань дослідження, виконують повторну томографію (відстрочена фаза). Маючи у своєму розпорядженні показники щільності, на етапах дослідження за допомогою формули обчислюють відсоткові величини абсолютного і відносного вимивання контрастної речовини з об'єкта, який досліджують, що виражається змінами щільності зображення. Для доброякісних аденом при комп'ютерній томографії з підсиленням характерне більш швидке та інтенсивне вимивання контрасту порівняно з іншими видами пухлин та карцинами. Зазвичай для доброякісних аденом абсолютні величини вимивання контрасту у відстрочену фазу (10 хв) перевищують 50–60 %, відносні – більші 40 %; чутливість – 86–88 %, специфічність – 92–96 %. Додатково при комп'ютерній томографії з підсиленням є можливість оцінити стан васкуляризації утвору. Ці величини відображають ряд морфологічних і функціональних характеристик досліджуваного об'єкта (нормальні або гіперплазовані надниркові залози, пухлини) та є підставою судити про його природу і діагноз [2, 3, 31–36].

Найбільш важливою сферою застосування комп'ютерної томографії при патології надниркових залоз є можливість диференційованої візуалізації надниркових залоз, пухлин, пухлиноподібних утворів та з'ясування низки їх характеристик, що визначають тактику лікування, зокрема належність до доброякісних або злоякісних новоутворень, поширеність процесу. Максимальна інформативність методу забезпечується при проведенні комп'ютерної томографії з підсиленням.

Нормальні надниркові залози при комп'ютерній томографії візуалізуються: ліва – у вигляді трикутного, права – лінійного або перевернутого Y-подібного утвору розміром 21,0–28,0 мм (до 50,0 мм), з рівними чіткими контурами, що диференціюються від навколишньої клітковини та інших заочеревинних органів. Структура обох залоз гомогенна, капсула не виражена, кора та мозкова речовина не диференціюються. Інтенсивність та структура їх тіні такі самі, як у нирки, щільність – 15–25 од. НУ. Дифузна гіперплазія надниркових залоз характеризується збільшенням розмірів зображення, потовщенням, появою негомогенної структури, нечітких контурів, збільшенням щільності [35, 37–39]. Комп'ютерна томографія дозволяє локалізувати пухлини надниркових залоз, починаючи від 5,0–10,0 мм і більше, позанаднирковозалозних – >20,0 мм. Чутливість методу досягає 90–95 %, специфічність – близько 70 % [4, 34, 40–44].

Феохромоцитоми невеликих і середніх розмірів при оглядовій комп'ютерній томографії визначаються як овоїдні утвори, що мають рівномірну м'якотканинну



**Рис. 6.3.** Комп'ютерна томографія. Феохромоцитома правої надниркової залози; невелика гомогенна солідна пухлина.

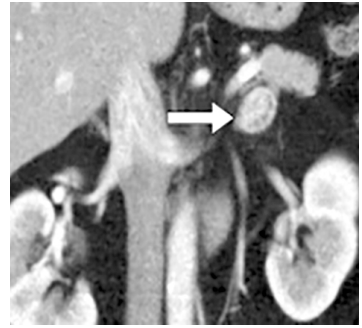
щільність, яка також рівномірно збільшується при комп'ютерній томографії з підсиленням. Більші феохромоцитомати з крововиливами характеризуються гетерогенністю з ділянками низької щільності, відповідними зонами некрозу, наявністю включень у вигляді кальцифікатів. При адrenaлових феохромоцитоматах чутливість комп'ютерної томографії становить 85–94 %. Проведення комп'ютерної томографії з підсиленням підвищує цей показник до 98 %. Для позанаднирково-васозалозних пухлин, злоякісних та рецидивних, він досягає 90 % [1, 2, 13, 43–47] (рис. 6.3–6.10).



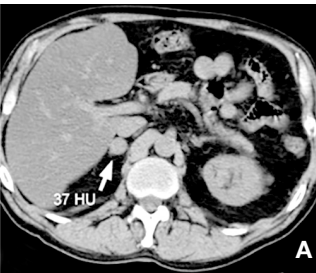
**Рис. 6.4.** Комп'ютерна томографія з підсиленням. Феохромоцитома правої надниркової залози середнього розміру, часточкова структура із солідним переднім компонентом та кістозним заднім.



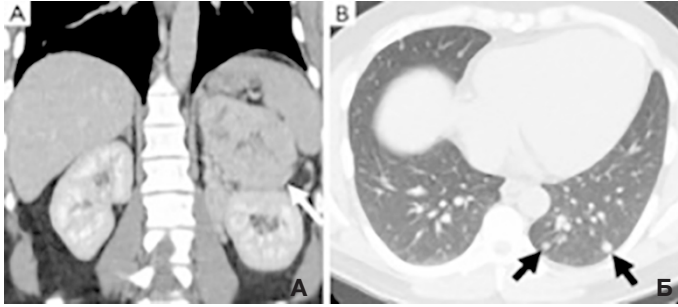
**Рис. 6.5.** Комп'ютерна томографія. Феохромоцитома лівої надниркової залози, пухлина зниженої щільності (10 од. НУ).



**Рис. 6.6.** Комп'ютерна томографія. Феохромоцитома лівої надниркової залози, пухлина малого розміру, зниженої щільності (10 од. НУ).



**Рис. 6.7.** Комп'ютерна томографія. Феохромоцитома правої надниркової залози: А – без підсилення, щільність 37 од. НУ; Б – після введення контрастної речовини (венозна фаза), щільність 91 од. НУ; В – відстрочена фаза (через 10 хв), щільність 57 од. НУ.



**Рис. 6.8.** Комп'ютерна томографія. Злоякісна феохромоцитома лівої надниркової залози: А – велика гетерогенна пухлина, нирка зміщена донизу; Б – метастази в легенях.



**Рис. 6.9.** Комп'ютерна томографія. Двостороння феохромоцитома.



**Рис. 6.10.** Комп'ютерна томографія. Феохромоцитома сечового міхура.

Існують певні розбіжності у визначенні порогової величини щільності, яка дозволила б виділити пухлину як доброякісну або злоякісну. Для пухлин надниркових залоз пропонують показники в межах 0–20 од. НУ. Нижчі величини (<10 од. НУ) мають вищу специфічність, але гіршу чутливість визначення природи новоутворення, тобто правильної ідентифікації доброякісної пухлини, що може вимагати проведення додаткових досліджень (магнітно-резонансна томографія, пункційна біопсія). Якщо брати як порогові більші показники спектра (15–20 од. НУ), то вони мають високу чутливість, але низьку специфічність для характеристики пухлин. У результаті частину злоякісних пухлин можна не ідентифікувати.

У такому аспекті цікавий аналіз даних 10 публікацій [37], де наведено результати комп'ютерної томографії 482 пухлин надниркових залоз, серед яких – 261 доброякісна аденома, 22 первинних карциноми, 178 метастазів у надниркові залози, 21 феохромоцитома. Отримані дані показали, що чутливість ідентифікації пухлин як доброякісних коливалася від 47 %, якщо поріг щільності становив 2 од. НУ, до 88 % при граничній величині 20 од. НУ. Відповідно, специфічність змінювалася від 100 % при граничній величині 2 од. НУ до 84 % – при 20 од. НУ. Таким чином, абсолютно достовірні дані, що дозволяли віднести пухлину до доброякісної, відповідали інтервалу 0–2 од. густини (100 % специфічність). Збільшення величин щільності, які розглядають як порогові, супроводжувалося підвищенням чутливості правильної діагностики доброякісних пухлин.

Однак це відбувалося за рахунок специфічності, яка знижувалася в міру того як чутливість зростала. Наприклад, при величинах щільності 8 та 10 од. НУ чут-

лівість збільшувалась до 65 та 71 %, але специфічність зменшувалась до 98,5 і 98 % відповідно. Для показника щільності 20 од. НУ ці величини становили 88 та 84 % відповідно. Таким чином, підвищення показника щільності, який розглядають як пороговий для диференціації доброякісних та злоякісних пухлин, супроводжується зростанням чутливості тесту (більше доброякісних пухлин правильно діагностують), але може призводити до зменшення специфічності. Відповідно, зниження порога щільності зменшує чутливість, але також може знизити кількість хибно-позитивних діагнозів (зменшити кількість злоякісних пухлин, які помилково діагностують як доброякісні).

Таким чином, комп'ютерна томографія дозволяє отримати практично всі характеристики доброякісних та злоякісних пухлин, але з більшою достовірністю, ніж ультразвукове дослідження. Зокрема, такі ознаки злоякісності, як великі розміри пухлини (для феохромоцитом – >5,0 см), підвищена щільність, неправильна форма, нечіткі контури, порушення цілості капсули, інвазія у навколишні органи, неоднорідна структура, наявність регіональної лімфаденопатії, при комп'ютерній томографії характеризуються більшою чіткістю, ніж при ультразвуковому дослідженні. Комп'ютерну томографію з підсиленням при підтвердженій біохімічно феохромоцитомі рекомендують проводити під прикриттям  $\alpha$ -адренергічних блокаторів та  $\beta$ -блокаторів за показаннями для профілактики можливих кризів артеріальної гіпертензії. Існують певні протипоказання до призначення комп'ютерної томографії. Її не рекомендують дітям, вагітним жінкам, особам з алергією на контрастні речовини, з обмеженнями щодо проведення досліджень із променевим навантаженням. За наявності відповідного обладнання та підготовленого персоналу методика дослідження порівняно не складна, відтворювана, не надто затратна.

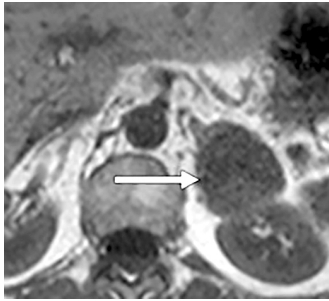
#### **6.4. Магнітно-резонансна томографія**

Метод магнітно-резонансної томографії дає можливість провести пошарове дослідження внутрішніх органів та тканин за допомогою фізичного явища ядерно-магнітного резонансу, сутність якого полягає у вимірі електромагнітного відгуку ядер атомів водню на збудження їх певною комбінацією електромагнітних хвиль у постійному магнітному полі високої напруги. Принцип ідентифікації патологічних об'єктів (орган/тканина) таким способом полягає в змінах магнітних моментів атомних ядер. Майже ідеальними для цього є ядра атомів водню, що володіють великим магнітним моментом і присутні у значній кількості в усіх тканинах людського організму. При розміщенні ядер у постійне магнітне поле вектори магнітних моментів протонів орієнтуються в напрямку основного поля або проти нього, що визначає їх енергетичний рівень. Створивши додатково радіочастотне поле та налаштувавши його в резонанс із системою магнітних моментів ядер, можна викликати перехід протонів з одного енергетичного рівня на інший, що су-

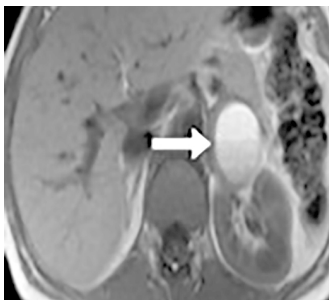


проводжується поглинанням енергії. Припинення дії радіочастотного поля спричиняє зворотний процес повернення ядер на колишню енергетичну орбіту, що супроводжується виділенням енергії, яку реєструють детектори магнітно-резонансного томографа. Діапазон сигналів при магнітно-резонансній томографії визначається протонною щільністю об'єкта і часом T1- та T2-релаксації (T1 показує час подовженої релаксації (спін-решітчастої), зумовлений розсіюванням енергії у навколишнє середовище; T2 – час спін-спінової релаксації відображає взаємодію ядра з навколишніми структурами). За цими показниками можна оцінити хімічну структуру об'єкта і візуалізувати просторовий розподіл речовини.

Дослідження надниркових залоз методом магнітно-резонансної томографії передбачає базову оцінку інтенсивності зважених T1- і T2-сигналів та їх змін у процесі проведення за показаннями процедури (проби) з підсиленням гадолінієм.



**Рис. 6.11.** Магнітно-резонансна томографія. Феохромоцитома лівої надниркової залози, знижена інтенсивність T1-сигналу та підвищена інтенсивність T2-сигналу.



**Рис. 6.12.** Магнітно-резонансна томографія. Крововиливи у феохромоцитому лівої надниркової залози.

Поліпозиційна магнітно-резонансна томографія дозволяє визначити точну локалізацію утворів надниркових залоз, диференціювати їх від навколишніх структур, зокрема печінки, селезінки, нирок, підшлункової залози, шлунка. Нормальні надниркові залози мають інтенсивність T1- і T2-сигналів порівнянну або трохи нижчу, ніж нормальна тканина [35, 38, 48, 49].

Доброякісна феохромоцитома при магнітно-резонансній томографії здебільшого має вигляд однорідного, невеликих розмірів утвору на T1-зваженому зображенні, гіпо- або ізоінтенсивного щодо тканини печінки, а на T2-зваженому – гіпер- чи ізоінтенсивного. Характер зображення залежить від того, якою є пухлина – солідною, кістозною, з осередками геморагії/некрозу. Кістозні пухлини демонструють високу інтенсивність T2-зваженого зображення. Приблизно аналогічну картину спостерігають при пухлинах із центральним осередком некрозу. Інтенсивність T1- і T2-зважених зображень за наявності гематоми може варіювати залежно від термінів крововиливу, але все ж таки інтенсивність T1-сигналу підвищена. Невеликі феохромоцитомы можуть бути диференційовані від аденом за рахунок переорієнтації зсуву інтенсивності сигналу через відсутність у них внутрішньоклітинних ліпідів [48, 49] (рис. 6.11–6.15).

За аналогією з комп'ютерною томографією застосовують пробу з підсиленням гадолінієм. Після введення контрасту 90 % аденом демонструють гомогенне підсилення, водночас 60 % злоякісних новоутворень – гетерогенні. Для аденом характерне конт-



**Рис. 6.13.** Магнітно-резонансна томографія. Злоякісна феохромоцитома лівої надниркової залози, гетерогенна пухлина великих розмірів, висока інтенсивність T2-сигналу.



**Рис. 6.14.** Магнітно-резонансна томографія. Феохромоцитома правої надниркової залози, інвазія в нижню порожнисту вену.



**Рис. 6.15.** Магнітно-резонансна томографія. Злоякісна позанадирковозалозна парагангліома.

растне підсилення в ранній період. Таким чином, є якісна різниця між утворами. Однак кількісне значення піку сигналу аденоми та метастазів у наднирковій залозі не має статистичної різниці. Під час проведення проби в разі доброякісного новоутворення спостерігають швидке накопичення і швидке вимивання контрасту, що реєструють за інтенсивністю сигналу [48–52].

Магнітно-резонансна томографія є більш точним та ефективним методом діагностики порівняно з комп'ютерною. За її допомогою можна виявити до 95 % хромафінних пухлин, особливо екстраадреналових [30, 34, 39, 40, 44, 53–56]. Зміна МРТ-характеристик виявлених наднирковозалозних утворів залежить від наявності в них жирової тканини, яка є в доброякісних аденомах і відсутня у злоякісній феохромоцитомі, метастазах, геморагічних псевдокістах. Через гіперваскулярний характер феохромоцитом виникає більш яскравий сигнал на T2-зваженому зображенні та спостерігають відсутність зниження його інтенсивності в наступну фазу. Практично всі феохромоцитоми демонструють інтенсивніший T2-сигнал, ніж той, що надходить від печінки, м'язів [40, 45, 49, 56]. Однак такою інтенсивність сигналу може бути при деяких гематомах, аденомах, що вимагає додаткових досліджень. Інтенсивні T2-зважені зображення характеризують феохромоцитому як негетерогенний об'ємний утвір з ділянками різної інтенсивності сигналу, більш однорідний до периферії, з рівним контуром, чіткою капсулою. При злоякісній феохромоцитомі можливе виявлення інвазії пухлини у навколишні тканини, судини. Проведення проби з контрастним накопиченням введеного гадолінію дозволяє підвищити інтенсивність сигналів, отримати чіткіше зображення меж пухлини, простежити ознаки її неоднорідності. Маючи більшу роздільну здатність, магнітно-резонансна томографія, порівняно з комп'ютерною, має ряд переваг, про які сказано вище. Метод характеризується високою чутливістю (93–100 %), не супроводжується променевим навантаженням і не вимагає спеціальної підготовки адреноблокаторами при проведенні.



## 6.5. Функціональні методи діагностики

Анатомічні методи візуалізації феохромоцитоми не мають достатньої специфічності для підтвердження того, що виявлена пухлина дійсно є феохромоцитомою. У зв'язку з цим, можна вдаватися до використання методів функціональної радіоізотопної діагностики. Їх принципи, як зазначено вище, базуються на здатності клітин хромафінних пухлин до накопичення певних, тропних до даних пухлин сполук, які вводять хворому. Приєднання до них будь-якої радіоізотопної мітки дозволяє визначити за допомогою сканування локалізацію вогнища накопичення препарату, який є феохромоцитомою. Цей процес здійснює спеціальна катехоламінова транспортна система, яка доставляє дані препарати в нейросекреторні гранули хромафінних клітин. Більшість інших видів пухлин ці препарати не накопичує або накопичує слабо, і, звичайно, їх не можна визначити вказаними методами. На даний час існує група таких сполук, які застосовують у клінічній практиці. У зв'язку з тим, що введені ізотопи елімінуються із сечею, іноді можуть виникнути труднощі з ідентифікацією пухлин, розташованих поблизу нирки, головки підшлункової залози, сечового міхура. У деяких низькодиференційованих злоякісних пухлинах система специфічних транспортерів розвинена слабо або взагалі відсутня, що також ускладнює діагностику.

### 6.5.1. Сканування з міченням метайодбензилгуанідином

Сканування з міченням метайодбензилгуанідином – це найпоширеніша радіоізотопна методика з групи функціональних тестів діагностики феохромоцитоми. Метайодбензилгуанідин є аналогом норадреналіну і, подібно до нього, депонується в секреторних гранулах хромафінних клітин за допомогою норадренергічної транспортної системи. Однак він не має тропності до адренергічних рецепторів і слабо метаболізується. Як радіоактивну мітку для МІВГ використовують препарати йоду –  $^{123}\text{I}$  або  $^{131}\text{I}$ . Пріоритетним є застосування  $^{123}\text{I}$ . Він має короткий період напіврозпаду (13 год), дає менше променеве навантаження, що особливо суттєво при обстеженні дітей. Сканування з використанням будь-якого з ізотопів є досить складною процедурою, вимагає застосування спеціальної апаратури і значних витрат, виконують його протягом декількох днів. Слід зазначити, що  $^{123/131}\text{I}$ -МІВГ може накопичуватися в міокарді, селезінці, печінці, сечовому міхурі, легенях, слинних залозах, щитоподібній залозі, товстій кишці, мозочку, тромбоцитах. Нормальні надниркові залози акумулюють препарат у 75 % обстежуваних [57, 58].

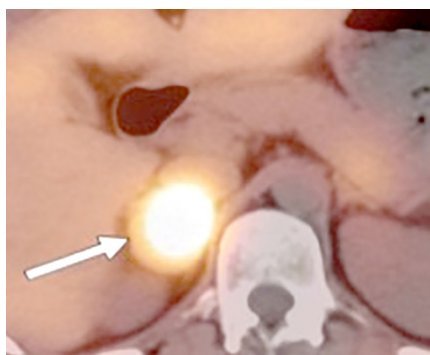
При скануванні з МІВГ, міченим ізотопами йоду, феохромоцитома на сканограмі зазвичай має вигляд вогнища підвищеного накопичення ізотопу (пляма) частіше неправильної форми, розміром, що відносно відповідає величині пухлини, його інтенсивність залежить від ступеня її гормональної активності. Наявність метаста-

зів підтверджується присутністю вогнищ накопичення ізотопу в інших органах, крім надниркових залоз (рис. 6.16, 6.17). Усі ці параметри не завжди є незмінними. Приблизно в 1/3 хворих з феохромоцитомою результати сканування з  $^{131}\text{I}$ -MIBG негативні. Факторами, які негативно впливають на результати дослідження, є зниження тропності MIBG до хромафінної тканини, зменшення кількості цитоплазматичних секреторних гранул, де він накопичується, та відсутність або руйнування транспортної системи, що має місце при дедиференційованих пухлинах. У разі використання мітки  $\text{I}^{123}$  чутливість методики зростає [9, 14, 53, 59].

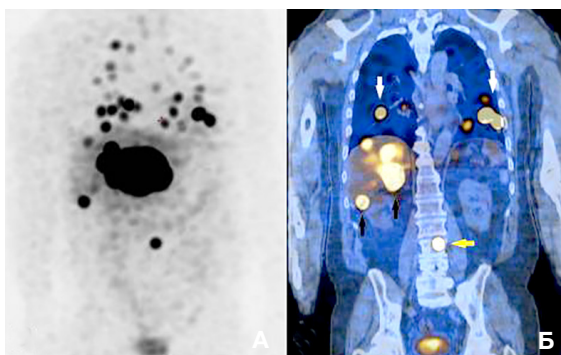
Запропоновано бальну систему оцінки накопичення  $^{123}\text{I}$ -MIBG в органах і тканинах; за норму взято рівень накопичення в печінці. При вищих показниках пробу вважають позитивною [59]. Накопичення  $^{123/131}\text{I}$ -MIBG може знижуватися при застосуванні низки препаратів (резерпін, антидепресанти, ефедрин, блокатори кальцієвих каналців та ін.), тому необхідно припинити їх приймати не менше ніж за 2 тижні до дослідження, також слід забезпечити блокаду щитоподібної залози за допомогою розчину Люголя.

Метод сканування за допомогою  $^{123/131}\text{I}$ -MIBG для діагностики феохромоцитоми отримав досить значне поширення в більшості зарубіжних клінік. Він виявився ефективним при пошуку рецидивних пухлин, метастазів, особливо у разі порушень синтопії внутрішніх органів після попередніх захворювань, операцій, внаслідок утворення спайок, фіброзу та ін. [1, 9, 56, 57]. Сканування з  $^{123}\text{I}$ -MIBG, як метод діагностики феохромоцитоми, має чутливість у 77–90 % і специфічність у 95–100 % випадків [2, 13, 53, 60–63]. При використанні радіоактивної мітки  $^{123}\text{I}$  ці показники дорівнюють 83–100 і 95–100 % відповідно [60–62, 64].

У більшості випадків негативний результат дослідження дозволяє вважати, що виявлена пухлина не є феохромоцитомою, тоді як позитивний результат майже



**Рис. 6.16.** Феохромоцитома правої надниркової залози. Сканування з  $^{131}\text{I}$ -MIBG, інтенсивне накопичення ізотопу в пухлині.



**Рис. 6.17.** Феохромоцитома правої надниркової залози. Сканування з  $^{123}\text{I}$ -MIBG: А – вигляд спереду, накопичення ізотопу у вогнищах пухлини; Б – фронтальний зріз: метастази в легенях, печінці, хребті.

на 100 % свідчить на користь цього діагнозу [40, 65, 66]. Відомі рідкісні випадки хибно-позитивних діагнозів при карциномі надниркових залоз, гемангіомі печінки, актиномікози. Хибно-негативних результатів очікують при об'ємному некрозі феохромоцитомі або дедиференціації пухлини. Слід зазначити, що клініцист, використавши цю методику й отримавши підтвердження, що дана пухлина є феохромоцитомою, не має її точних анатомічних характеристик (розміри, поширеність та ін.), що важливо під час планування операції. У зв'язку з цим, при підтвердженні діагнозу феохромоцитомі необхідно вдатися до одного з анатомічних методів діагностики, краще комп'ютерної томографії. На даний час з'явилися нові методики комбінованого дослідження з одночасним використанням методів комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії та сканування з  $^{123}\text{I}$ -MIBG, що дозволяє розраховувати на подальше підвищення рівня діагностики пухлин хромафінної тканини.

### 6.5.2. Позитронно-емісійна томографія

Позитронно-емісійна, або двофотонна емісійна, томографія – це радіоізотопний томографічний метод дослідження, в основі якого лежить можливість за допомогою спеціального обладнання, що сканує, відстежувати розподіл в організмі біологічно активних сполук, мічених позитронвипромінювальними ізотопами. Принцип методики полягає в реєстрації пар гамма-квантів (фотонів), що утворюються при анігіляції пар позитронів з електронами середовища. Позитрони виникають при бета-розпаді радіонукліду, що входить до складу радіофармпрепарату, який вводять в організм перед дослідженням. Використання біологічно активних сполук, мічених позитронвипромінювальними ізотопами, дозволяє вивчати різні процеси в організмі, такі, як метаболізм, транспорт речовин, ліганд-рецепторні взаємодії, експресія генів [67, 68].

Майже ідеальною такою сполукою є глюкоза, яка бере участь практично у всіх процесах, що перебігають в організмі. Крім неї, використовують ще деякі фармпрепарати, мічені позитронвипромінювальними ультракороткоживучими радіонуклідами. Хімічна сполука, позначена такими радіонуклідами, вибраними серед ультракороткоживучих ізотопів, може бути метаболічним субстратом або однією з важливих у біологічному відношенні молекул, наприклад, 6-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluorodopamine, [ $^{11}\text{C}$ ]-hydroxyephedrine, [ $^{11}\text{C}$ ]-epinephrine, [ $^{11}\text{C}$ ]-dihydroxyphenylalanin) [64, 69–72]. Ця технологія при використанні відповідних радіофармпрепаратів та фармакокінетичних моделей, що описують розподіл і метаболізм препарату в тканинах, кров'яному руслі, міжтканинному просторі, дозволяє неінвазивно та кількісно хімічно оцінити утвір.

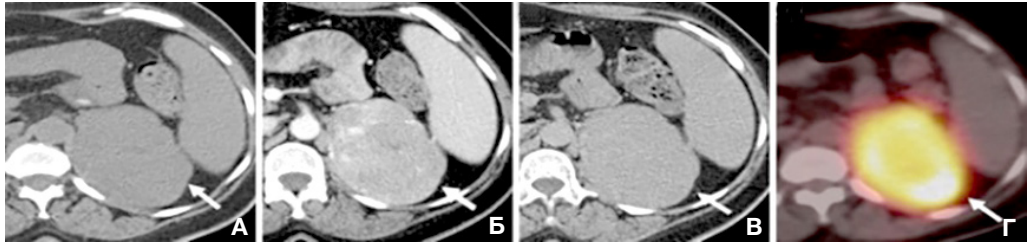
На даний час відомий ряд препаратів, які, помічені короткоживучими ізотопами, застосовують для вивчення біологічних процесів в організмі. Так, наприклад, аналоги природної глюкози ( $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкоза ([ $^{18}\text{F}$ ]-ФДГ), [ $^{11}\text{C}$ ]-D-глюкоза) використовують для оцінки швидкості метаболізму глюкози, мічена [ $^{15}\text{O}$ ] вода

служує для оцінки мозкового кровотоку, [11C]-метил-L-метіонін – для визначення рівня метаболізму і транспорту амінокислот, синтезу білків та ін. Найбільш поширеним радіофармпрепаратом вважають [18F]-ФДГ, яку застосовують для оцінки енергетичного метаболізму глюкози, що має високий рівень накопичення в патологічних осередках, насамперед у пухлинах. Як короткоживучі ізотопи, які також беруть участь у більшості біологічних процесів в організмі, використовують 11C, 13N, 15O. Перевагою позитронно-емісійної томографії є можливість оцінки фізіологічних та патофізіологічних процесів в організмі: клітинного метаболізму, тканинної перфузії, синтезу білків та DNA, локального синтезу, захоплення, перенесення, накопичення гормонів. Функціональна топічна діагностика дозволяє визначити ступінь поширеності процесу (метастази і рецидиви пухлин), уточнити деякі прогностичні ознаки та завбачливо судити про перспективи і результати лікування. Позитронно-емісійна томографія є короткочасною діагностичною процедурою, що обчислюється годинами або хвилинами, володіє високими роздільними можливостями, супроводжується меншим променевим навантаженням. Через труднощі отримання необхідних радіофармпрепаратів і високу вартість апаратури для досліджень поширення методу обмежене [73, 74].

Більшість радіофармпрепаратів, що накопичуються у хромафінних пухлинах, проникає у клітини феохромоцитом за допомогою клітинних мембранних транспортерів норадреналіну. У зв'язку з цим, мічені аналоги допаміну є кращими для отримання сцинтиграфічного зображення даних пухлин. Серед них можна назвати [11C]-ДОРА – попередник катехоламінів, що конвертується в [11C]-допамін і транспортується в нейросекреторні гранули. Аналогічним є [18F]-ДОРА, що конвертується в [18F]-допамін. Відомий ще ряд радіофармпрепаратів, які було використано для діагностики в обмежених серіях хворих з феохромоцитомою, таких, як [18F]-DA, 6-[18F]-флюородопамін, [11C]-гідроксифедрин, [18F]-дигідроксифеніланін, [11C]-епінефрин та ін. [75].

Клітини злоякісних пухлин будь-якої локалізації характеризуються інтенсивнішим, підвищеним обміном глюкози, на відміну від здорових. Введення хворим препарату 18F-ДГ (міченої глюкози), який накопичується в малігнізованих клітинах, дозволяє за допомогою позитронно-емісійної томографії визначити локалізацію та злоякісну природу новоутворення. Застосування препарату у хворих з феохромоцитомою свідчить про можливість локалізації пухлини з різним ступенем чутливості [5, 44, 69, 76]. Наприклад, зазначено [69], що чутливість злоякісної феохромоцитоми становила 82 %, доброякісної – 58 %, але результат був неспецифічним. Позитронно-емісійна томографія має високу роздільну здатність. Цей метод дослідження дозволяє діагностувати пухлину на “нульовій стадії”, тобто коли вона не є оформленим анатомічним утвором, а скупченням (групою) малігнізованих клітин, з яких у подальшому формується пухлина. Протипоказання до застосування позитронно-емісійної томографії відсутні, за винятком вагітності та періоду годування груддю. Не рекомендують проводити її з [18F]-ФДГ у хворих на діабет.

Позитронно-емісійна томографія надає інформацію про наявність утвору (пухлини) та її функціональну характеристику, але не дає точних відомостей про розміри, поширеність, синтопію. Цей суттєвий недолік вдалося усунути шляхом створення комбінованої установки комп'ютерна томографія/позитронно-емісійна томографія. Вона поєднала діагностичні можливості двох способів візуалізації. Одержавши високоточні суміщені зображення, а також уявлення про природу патологічного процесу, можна судити про просторове розташування та поширеність пухлини, її взаємозв'язки з навколишніми органами, судинами (рис. 6.18).



**Рис. 6.18.** Комп'ютерна томографія (А–В)/позитронно-емісійна томографія (Г). Феохромоцитома лівої надниркової залози: А – вихідна щільність 30 од. НУ; Б – 74 од. НУ після введення контрасту; В – 15 од. НУ через 15 хв, абсолютне вимивання контрасту – 43 %; Г – накопичення [18F]-ФДГ у пухлині.

### 6.5.3. Сканування рецепторів соматостатину

Сканування рецепторів соматостатину (октреоскан) є однією з успішно розроблених нових методик функціональної діагностики феохромоцитом та інших пухлин [5, 73, 74, 77–79]. Встановлено, що у клітинах близько 73 % пухлин хромафінної тканини визначаються рецептори соматостатину. Октреотид – аналог соматостатину, метаболічно стабільний білок, що складається з 8 амінокислот, має високу тропність до рецепторів соматостатину другого типу, меншою мірою – п'ятого і третього типів. Щодо рецепторів соматостатину першого та четвертого типів ця властивість відсутня [79, 80]. Як радіоактивну мітку для нього використовують [111-Іn]-дитилентриамін пентаоцтову кислоту (ДТРА). Октреотид вводять внутрішньовенно, сканування виконують через 4, 24, 48 год. Препарат виводиться нирками (85 %) протягом 24 год. Він може накопичуватися в молочних залозах, печінці та жовчному міхурі, селезінці, нирках, кишечнику, гіпофізі, щитоподібній і слинних залозах. Хибно-позитивні результати спостерігають у вогнищах запалення, зонах нещодавно проведеного хірургічного втручання [60, 77].

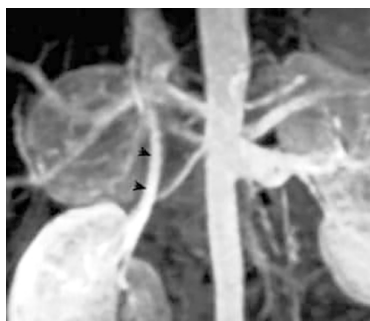
У частини хворих з феохромоцитомою виконували сканування рецепторів соматостатину з [<sup>123</sup>I]-Туг3-ДТРА-октреотидом або з [111-Іn]-ДТРА-октреотидом. Однак трактування отриманих результатів суттєво утруднене у зв'язку з наявністю рецепторів соматостатину в багатьох органах і тканинах та запальних вог-

нищах. Іншою серйозною перешкодою для виявлення адреналової феохромоцитоми, особливо невеликих розмірів, є значне накопичення препарату в нирках. Рецептори соматостатину можуть визначатися або бути відсутніми у злоякісній феохромоцитомі, що знижує цінність методики. Не виявлено переваг сканування рецепторів соматостатину з міченим октреотидом порівняно з такою самою процедурою з  $^{123/131}\text{I}$ -MIBG, хоча при злоякісній феохромоцитомі перша методика виявилася більш ефективною (87 % проти 57 %) [40, 61].

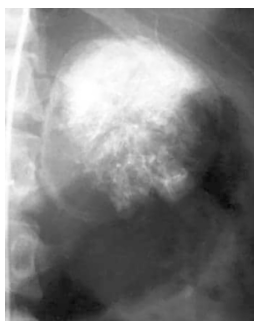
## 6.6. Ангіографія і тонкоголкова пункційна біопсія

### 6.6.1. Ангіографія

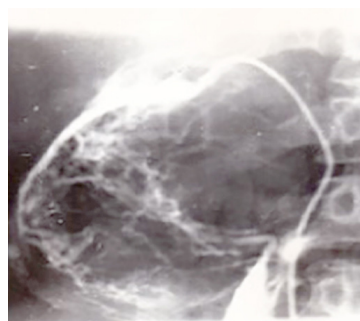
Оцінюючи діагностичну значимість різних методів анатомічної та функціональної діагностики феохромоцитоми, не слід забувати такого “старого”, апробованого методу діагностики пухлин надниркових залоз, як ангіографія. Контрастну ангіорентгенографію надниркових залоз донедавна вважали одним з найбільш ефективних методів діагностики адреналової патології. У клінічній практиці використовують кілька методик ангіографії надниркових залоз: черевну аортографію, селективну артеріографію, венакаваграфію, селективну флебографію надниркових залоз. Аналіз характеру та особливостей судинного малюнка надниркових залоз дозволяє судити про морфологічну основу та характер патологічних процесів (гіперплазія, аденоматоз, пухлина). За ангіограмою, крім встановлення наявності новоутворення, можна визначити поширеність та синтопію пухлини, органоприналежність, ознаки інвазії у навколишні структури, стан контралатеральної залози, наявність метастазів (рис. 6.19–6.21).



**Рис. 6.19.** Аортографія. Феохромоцитома правої надниркової залози, нирка зміщена донизу, полюс її сплющений.

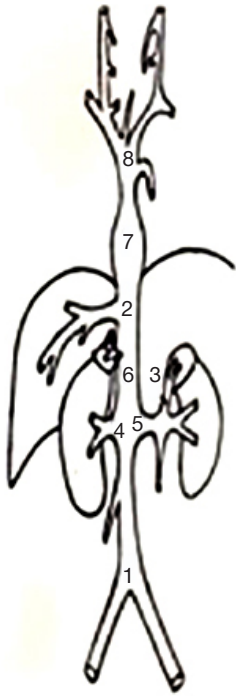


**Рис. 6.20.** Селективна артеріографія. Феохромоцитома лівої надниркової залози.



**Рис. 6.21.** Селективна флебографія. Злоякісна пухлина правої надниркової залози.





**Рис. 6.22.** Локалізація місць для роздільного забору проб крові: 1 – біфуркація нижньої порожнистої вени; 2 – печінкові судини; 3 – ліва ниркова вена; 4 – права ниркова вена; 5 – центральна вена лівої надниркової залози; 6 – центральна вена правої надниркової залози; 7, 8 – верхня порожниста вена.

Найбільш ефективними і розробленими є методики селективної вено- та артеріографії. При селективній венографії надниркових залоз, коли контрастна речовина надходить у судинну мережу залози через катетер, введений у центральну вену, за характером дезорганізації її судинного русла можна визначити наявність пухлини, її розміри, поширеність, зв'язок з навколишніми органами та судинами. Флебографія має високі роздільні можливості, дозволяючи виявляти пухлини розміром <1,0 см. У ході цієї процедури можливе виконання комбінованого діагностичного дослідження – флебографії надниркової залози та роздільного забору проб крові, що відтікає від кожної залози і з різних рівнів порожнистої вени, для визначення в них вмісту катехоламінів. Останнє є особливо суттєвим, враховуючи можливість локалізації парагангліом по ходу симпатичного ланцюжка в середостінні, заочеревинному просторі, тазі, на шії (рис. 6.22). Такий підхід дозволяє отримати інформацію про морфологічну природу патологічного процесу (гіперплазію або пухлину), судити про функціональну активність ураженої залози, визначити характер, обсяг, спектр секреції кожної залози окремо чи виявленої пухлини. Забір проб крові здійснюють із центральних вен правої та лівої надниркових залоз, ниркових вен, на різних рівнях нижньої порожнистої вени. У кожній пробі крові визначають ті чи інші види гормонів залежно від завдань дослідження, характеру клінічної картини. Як свідчить досвід, абсолютні показники вмісту гормонів у різних пробах не відіграють вирішальної ролі в діагностиці. Такими можливостями володіє, з певною корекцією, дослідження гормонів у периферичній крові. Значення має різниця показників (градієнт) концентрації гормону в пробах крові, що відтікає з правої та лівої

надниркових залоз або з різних рівнів порожнистої вени. Ця методика особливо набула поширення при гіперальдостеронізмі, майже однаково часто трапляються випадки з аденомою (альдостерома) і гіперпластичні варіанти даної патології. До неї зазвичай вдаються при невдалому проведенні або сумнівних результатах флебографії, особливо за необхідності визначити ступінь поширеності пухлини.

Особливо цінна артеріографія для виявлення рецидивів пухлин. Ангіографічна діагностика пухлин надниркових залоз, переважно пухлин кіркової речовини, набула значного поширення у 80-х роках ХХ ст. Тоді ж було розроблено різні методики досліджень, вивчено ангіографічну семіотику різних захворювань, оцінено



роль даних методів дослідження в системі діагностики адреналової патології. У той період з'явилися численні публікації, присвячені всім цим питанням. На даний час, у зв'язку з появою нових, більш ефективних методів топічної діагностики пухлин надниркових залоз, описаних вище, інтерес до цього методу зменшився. В Інституті ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України в цей період широко застосовували різні види ангіографічних досліджень надниркових залоз. Було виконано понад 1200 різних видів ангіографії з приводу пухлинних та гіперпластичних захворювань надниркових залоз: хвороби Іценка – Кушинга, пухлин кіркової речовини надниркових залоз, феохромоцитоми.

### **6.6.2. Тонкоголкова пункційна біопсія**

Слід згадати ще один метод діагностики пухлин надниркових залоз – тонкоголкову пункційну біопсію. У літературі є порівняно невелика кількість робіт, присвячених його використанню при захворюваннях надниркових залоз, особливо при феохромоцитомі [81–85]. Фактично пункційну біопсію можна було б віднести до методів функціональної діагностики, які за наявності виявленого іншими способами новоутворення дозволяють дати відповідь про його морфологічну та функціональну належність. Пункційна біопсія є досить складною, небезпечною процедурою. Вона вимагає високої кваліфікації виконавця. Проводять її під контролем ультразвукового дослідження, комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії. На даний час коло показань до застосування пункційної біопсії практично звужене до випадків, коли необхідно провести диференціацію виявленої у наднирковій залозі пухлини з можливим метастазом з пухлин інших локалізацій. В інших випадках спроби розрізнити первинні доброякісні та злроякісні пухлини надниркових залоз за цитологічними ознаками є малонадійними.

В опублікованих оглядах з результатами пункційної біопсії надниркових залоз переважно наведено відомості про використання цього методу в деяких хворих з феохромоцитомою. Дані клініко-гормонального обстеження та топічної діагностики дозволяють у більшості випадків встановити правильний діагноз феохромоцитомі. При виникненні сумнівів, що виявлена пухлина дійсно є феохромоцитомою, можна успішно використати один з методів функціональної діагностики. Запитання, якою є виявлена феохромоцитомі – доброякісною чи злроякісною, риторичне з огляду на останні рішення ВООЗ щодо класифікації хромафінних пухлин.

До всіх відомих ускладнень при пункційній біопсії пухлин надниркових залоз (кровотеча, пневмоторакс, гематома, больовий синдром, ушкодження навколишніх органів) слід додати ризик розвитку тяжкого гіпертензивного кризу з можливими серцево-судинними розладами. У цьому відношенні інтерес викликає публікація К. Vanderveen та ін., в якій наведено результати пункційної біопсії, отримані у 20 хворих із хромафінними пухлинами, 14 – з феохромоцитомою, 6 – з парагангліо-

мою. Середні розміри пухлин становили 6,5 см (1,0–15,0). Попередніх гормональних досліджень не було виконано 18 (90 %) хворим, що, вважаємо, є неприпустимим при будь-яких пухлинах надниркових залоз, особливо при феохромоцитомі (!). Сумарно ускладнення спостерігали в 14 (70 %) пацієнтів. До найбільш істотних слід віднести тяжкий криз артеріальної гіпертензії (3), гематому (2), біль протягом декількох днів (5). Неінформативними виявились результати пункції, одержані в 4 осіб. Таким чином, це спостереження підтверджує наявність значних ризиків та обмежених показань до проведення пункційної біопсії при феохромоцитомі.

Підсумовуючи дані про досить численні способи топічної діагностики пухлин хромафінної тканини, можна оцінити їх значущість, достовірність і запропонувати оцінку та послідовність використання у процесі діагностики. На сьогодні у клінічній практиці сформувалися певні підходи до виконання ультразвукового дослідження, комп'ютерної, магнітно-резонансної і позитронно-емісійної томографії для топічної діагностики патології надниркових залоз, диференціації виявлених новоутворень за доброякісними та злоякісними категоріями та вирішення деяких тактико-технічних питань хірургічного лікування в разі його необхідності. За наявності певної клінічної картини та даних гормональних обстежень як базовий метод діагностики пропонують комп'ютерну томографію. Вона може забезпечити з високою роздільною здатністю діагностику пухлин, починаючи з 5,0 мм, та надати інформацію про їх топографо-анатомічні характеристики. Визначення щільності утвору за шкалою Хаунсфілда дозволяє здійснити перший етап диференціації його природи. При щільності пухлини менше 10 од. НУ і відповідній інтерпретації описаних вище ознак (розміри, форма, однорідність та ін.) її можна вважати доброякісною, багатою на ліпіди аденомою. Проводити подальшу топічну діагностику недоцільно. Якщо щільність утвору >10 од. НУ і є додаткові підозрілі ознаки малігнізації (нерівні контури, вогнища некрозу та ін.) або виявлено двосторонні гетерогенні осередки, рекомендують комп'ютерну томографію з контрастним підсиленням. Дослідження з використанням тонких покрікових зрізів (3,0–5,0 мм) виконують через певні проміжки часу після внутрішньовенного введення контрастної речовини. Визначають зміну щільності об'єкта (градієнт) та обчислюють абсолютний і відносний відсотки вимивання контрасту. Якщо показник абсолютного вимивання перевищує 50–60 %, градієнт більший 30 од. НУ, пухлину вважають аденомою, при нижчих показниках (<50–60 %), градієнти до 40 од. НУ – “неаденомою”, яка може бути представлена карциномою, метастазом, феохромоцитомою. У таких випадках рекомендують магнітно-резонансну томографію, переважно за методикою хімічного перетворення зображення з підсиленням гадолінієм. Помірне зростання інтенсивності сигналу після введення гадолінію, прискорений феномен вимивання та значне зменшення інтенсивності сигналу (>30 %) у заключну фазу свідчать про доброякісну природу утвору. При карциномі чи наявності метастазу спостерігають значне підвищення інтенсивності сигналу, уповільнений ефект вимивання та незначне зниження інтенсивності сигналу в заключну фазу. При першому варіанті питання про хірургічне лікування

вирішують залежно від наявності або відсутності гормональної активності пухлини, “негормональних” симптомів, стану хворого та ін. При другому варіанті необхідно попередньо з’ясувати, якою є пухлина – первинною чи метастатичною. Це питання можна вирішити за допомогою пункційної біопсії, що для феохромоцитомі небажано. Позитронно-емісійну томографію проводять у разі отримання непереконливих даних раніше виконаних досліджень.

Слід зазначити, що необхідність у проведенні таких багатоступінчастих досліджень виникає не завжди. У багатьох випадках для прийняття рішення буває достатнім використання однієї з перелічених методик. Зокрема, при виявленні за допомогою комп’ютерної томографії пухлини надниркових залоз у хворого з клінікою феохромоцитомі, підтвердженої гормональними дослідженнями, питання щодо необхідності у проведенні хірургічного лікування не викликає сумнівів. Комп’ютерна томографія надає достатню інформацію про поширеність пухлини, її взаємозв’язки з навколишніми структурами, наявність лімфаденопатії, додаткових утворів в інших органах. Отримані дані дозволяють вирішувати питання про операбельність пухлини і хірургічну тактику: використання лапароскопічного або відкритого методу, вибір доступу, необхідність втручання на навколишніх органах, судинах та ін., особливо для феохромоцитомі, при якій її вважають злоякісною лише за наявності віддалених метастазів. Попередні дані про природу пухлини можна отримати вже за допомогою наявних результатів (клініка, гормони, базова комп’ютерна томографія) або під час хірургічного втручання (зовнішній вигляд пухлини, ознаки інвазії, наявність лімфаденопатії, експрес-гістологічне дослідження).

Дані комп’ютерної томографії про гормонально-неактивну пухлину, виявлену випадково або при цілеспрямованому дослідженні, також у більшості випадків є достатніми для визначення її подальшої долі. Тут на перше місце ставлять імовірні оцінки злоякісності, серед яких більшість клініцистів визнає розмір пухлини. Таким пограничним розміром для феохромоцитомі вважають межу 5,0 см. Прогресивно зростає кількість злоякісних пухлин серед новоутворень, розміри яких перевищують зазначені, що є спонукальним мотивом для їх хірургічного лікування. За наявності ознак гормональної активності пухлини питання щодо необхідності в її видаленні не залежить від її розмірів. Потреба у проведенні комплексного дослідження з використанням перерахованих методик виникає, очевидно, в тих випадках, коли з тих чи інших причин від хірургічного лікування можна або слід відмовитися.

Доречно ще раз визначити роль ультразвукового дослідження, яке донедавна займало чільне місце в діагностиці патології надниркових залоз. Поява нових, досконаліших методик потіснило його з передових позицій. Це пов’язано з тим, що даний метод має порівняно невисокі роздільні можливості, що дозволяють виявляти пухлини, більші 1,5–2,0 см. Не завжди вдається чітко виявити ознаки інвазії пухлини у навколишні структури та інші опосередковані свідчення злоякісності. Ожиріння пацієнта, перенесені раніше операції та запальні процеси в цій зоні спо-

творюють результати дослідження. Очевидно, ультразвукове дослідження в найближчому майбутньому збереже роль скринінгового методу при обстеженні певного контингенту осіб, яке передбачає встановлення наявності патології надниркових залоз, наприклад, із супутньою артеріальною гіпертензією. Безумовно, високою залишається цінність сонографії при виявленні інсиденталом надниркових залоз. Виявлення пухлин у субклінічній стадії шляхом подальшого поглибленого дослідження дозволяє визначити серед них злякисні або потенційно злякисні новоутворення, а також пухлини з ознаками гормональної активності та провести їх раннє лікування з малим ризиком і більш сприятливими результатами.

Що стосується базового методу першої лінії топічної діагностики феохромоцитоми, то за наявності у хворого певних клінічних та гормональних даних такою є анатомічна методика – комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія з додатковою пробою з підсиленням за показаннями. Враховуючи можливість локалізації хромафінних пухлин, дослідження слід проводити, крім надниркових залоз, у зонах розташування парагангліїв, від шиї до малого таза. Наявність феохромоцитоми можна підтвердити або виключити за допомогою методів функціональної діагностики. Перевагу має радіоізотопне сканування з  $^{123/131}\text{I}$ -MIBG. Ідентифікація пухлини за допомогою анатомічних та функціональних методик є основою для встановлення остаточного діагнозу та вибору методу лікування. Якщо жоден із методів топічної діагностики не дав позитивних результатів, дослідження слід повторити через 3–6 місяців.

У результаті можна констатувати, що сучасні методи топічної діагностики феохромоцитоми/парагангліоми мають високі роздільні можливості. Вони дозволяють ідентифікувати та локалізувати пухлини розміром до 5,0–10,0 мм і за низкою прямих та непрямих ознак судити про їх природу і поширеність.

## Список літератури

1. Pacak K, Eisenhofer G, Ahelman H, a. al. Pheochromocytoma recommendation for clinical practice from the First International Simposium. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007;3:92-102.
2. Lenders J, Duh G, Eisenhofer G, a. al. Endocrine Society Pheochromocytoma and Paraganglioma. An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:1915-1942.
3. Pradeep P, Pheochromocytoma: State of the Art and Guide to Evaluation and Management. *BMH. Med. J.* 2016;3(2):43-50.
4. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for diagnostic localization of pheochromocytoma. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004;89:470-491.
5. Ilias I, Shulkin B, Pacak K. New functional imaging modalities for chromaffin tumors, neuroblastomas and ganglioneuromas. *Trend. Endocrinol. Metab.* 2005;16:66-72.
6. Neumann H, Bausch B, Althoefer C, a. al. Jerm – line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *New Engl. J. Med.* 2002;346:1459-1466.

7. Elder F, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer 10% tumor. *J. Surg. Oncol.* 2005;88:193-201.
8. Raquepo G, Robledo D. An update on the genetics of paraganglioma pheochromocytoma and associated hereditary syndromes. *Horm. Metab. Res.* 2012;44(5):328-333.
9. Shapiro B, Gross M, Shulkin B. Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *Trend. Endocrinol. Metab.* 2001;12:469-475.
10. Mittendorf E, Evans D, Lee G, a. al. Pheochromocytoma: advances in genetic, diagnosis, localization and treatment. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2007;21:509-525.
11. Burnichon N, Vescovo L, Amar L, a. al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum. Mol. Genet.* 2011;20(20):3974-3985.
12. Welander J, Soderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr. Rel. Cancer.* 2011;18(6):R253-256.
13. Grumbach M, Biller B, Braunstein G, a. al. Management of clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann. Intern. Med.* 2003;138:424-429.
14. Nacatani T, Hayma T, Ushido J, a. al. Diagnostic localization of extra-adrenal pheochromocytoma: Comparison of (123)I-MIBG imaging and (131)I-MIBG imaging. *Oncol. Rep.* 2002;9:1255-1257.
15. Miskulin J, Shulkin B, Doherty J, a. al. Is preoperative iodine 123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy routinely necessary before initial adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgery.* 2003;134:918-922.
16. Sample W. A new technique for evaluation of adrenal gland with grey scale ultrasonography. *Radiology,* 1977;124:463-469.
17. Albano D, Agnelio F, Midiri F, al. Imaging features of adrenal masses. Insights into imaging. 2019;10. doi. 10.1186/s13244-019-0688-8.
18. Dietrich Ch. Ultrasound of adrenal glands. Budapest Hungary: Olmouc Czech Rep. 2011:31.
19. Farrugia F, Martikos G, Surgeon C, a. al. Radiology of adrenal gland incidentalomas. Review of the literature. *Endocr. Regulation.* 2017;51(1):35-51.
20. Wan Y-L. Ultrasonography of the adrenal glands. *J. Med. Ultrasound.* 2007;13(4):213-227.
21. Rust M, Glasemann T, Polta A, a. al. Differentiation between benign and malignant adrenal mass using contrast enhanced ultrasound. *Ultraschall. Med.* 2011;32(5):460-471.
22. Kim K, Kim J, Choi H, a. al. Sonography of adrenal glands in adult. *J. Clin. Ultrasound.* 2012;40: 357-363.
23. Kikumori T, Gami T, Kantko T, a. al. Intracaval endovascular ultrasonography for large adrenal and retroperitoneal tumors. *Surgery.* 2003;134:489-493
24. Gardner T. Endoscopic ultrasonography. *Gastrointest. Endoscopy.* 2012;76:510-515.
25. Fan J, Tang J, Fang J, a. al. Ultrasound imaging in the diagnosis of benign and suspicious adrenal lesion. *Med. Sci. Monit.* 2014;20:2132-2141.
26. Trojan J, Schwartz W, Sarrazin C, a. al. Role of the ultrasonography in the detection of small adrenal masses. *Ultraschall. Med.* 2002;23:96-100.
27. Jenssen J, Schwenzerd J, Sieber C, a. al. Sonographic und endosonographie der nebenieren Vision. 2007;15:2-11.
28. Slapa R, Jakubowski M, Dobruch-Sobczakk K, a. al. Standards of ultrasound imaging of the adrenal glands. *J. Ultrasonogr.* 2015;63:377-378.

29. Lenders J, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet*. 2005;366:665-675.
30. Chrisoulidon A, Kaltsas G, Illias I, et al. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr. – Related Cancer*. 2007;14:569-585.
31. Peña C, Boland G, Hahn P, et al. Characterization of indeterminate (lipid poor) adrenal masses use of washout characteristics at contrast enhanced CT. *Radiology*. 2000;217(3):798-802.
32. Caoli E, Korobkin M, Francis I, et al. Adrenal masses: Characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*. 2002;222:629-633.
33. Szolar D, Korobkin M, Reither M, et al. Adrenocortical carcinoma and adrenal pheochromocytoma mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast enhanced CT. *Radiology*. 2005;234:479-485.
34. Illias I, Sahdev A, Resnek R, et al. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr. – Related Cancer*. 2007;14:587-599.
35. Elsayes K, Eline M, Caoli E, et al. Adrenal imaging: A practical guide to diagnostic work up spectrum of imaging finding. *Applied Radiology*. 2011;40:14-19.
36. Zhang G, Shi B, Sun H, et al. Differentiating pheochromocytoma from lipid-poor adrenocortical adenoma by CT texture analysis: feasibility study. *Abdominal. Radiology. (NY)*. 2017;42(9):2305-2313.
37. Boland G, Lee M, Gazelle G, et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: An analysis of the CT literature. *Am. J. Roentgenol*. 1998;171(1):201-204.
38. Lockhart M, Smith J, Kenney P, et al. Imaging of adrenal masses. *Eur. J. Radiol*. 2002;41:95-112.
39. Henz-Peer G, Memarsadeghi M, Nederle B. Imaging of adrenal masses. *Curr. Opin. Urology*. 2007;17:32-38.
40. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds S. Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison. *Quart. J. Nucl. Med*. 1996;40:365-371.
41. Pacak K, Goldstein D, Doppan J, et al. A “pheo-lurks”: novel approaches for location of occult pheochromocytoma. *J. Clin. Endocr. Metab*. 2001;86:3641-3646.
42. Alderazy Y, Yeh M, Robinson B, et al. Pheochromocytoma: current concepts. *Med. J. Australia*. 2005;183(4):201-204.
43. Donckier J, Michel L. Pheochromocytoma: state – of – the – art. *Acta Chir. Belg*. 2010;110(2):140-148.
44. Leung K, Stamm M, Raja A, et al. Pheochromocytoma: The range of approaches on ultrasound, CT, MRI, and functional images. *Am. J. Roent*. 2013;200(2):370-378.
45. Mayo-Smith W, Boland J, Noto R, et al. State – of – the – art adrenal imaging. *Radiographics*. 2001;21:995-1012.
46. Baez J, Lagannathan J, Krajewsky K, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics. *Cancer Imaging*. 2012.;12:153-162.
47. Patel J, Davenport M, Cohan R, et al. Can established CT attenuation and washed criteria for adrenal adenoma accurately exclude pheochromocytoma. *Am. J. Roent*. 2013;201:122-127.
48. Blake M, Boland J. (eds.). *Adrenal imaging*. Totowa: Humana Press, 2009:224.
49. Čtvrtlík F, Koranda P, Schovanek J, et al. Current diagnostic imaging of pheochromocytoma and implication for therapeutic strategy. *Exp. Ther. Med*. 2018;15(4):3151-3160.

50. Reiner P, Parizel P, Meaney J. *Clinical MR Imaging: A practical approach*: Springer, 2010:840.
51. Jacques A, Sahdey A, Sandrasagaram M, a. al. Adrenal pheochromocytoma: correlation of MRI appearances with histology and function. *Eur. Radiol.* 2008;18:2885-2892.
52. Tsushima Y, Takahashi-Taketomy A, Endo K, a. al. Diagnostic utility of diffusion – weighted MR imaging and apperent diffusion coefficient value for the diagnosis of adrenal tumor. *J. Magn. Res. Imaging.* 2009;29:112-117.
53. Lumachi E, Tregnaghi A, Zuchetta P, a. al. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and 123I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas: a prospective study. *Nucl. Med. Commun.* 2006;27:583-587.
54. Martucci V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics management and treatment. *Curr. Probl. Cancer.* 2014;38(1):7-41.
55. Brink I, Hoegerle S, Klisch J, a. al. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Fam. Cancer.* 2005;4:61-68.
56. McDermot S, McCarthy C, Blake A. Images of pheochromocytoma in adrenal glands. *Gland. Surgery.* 2015;4(4):350-358.
57. Grossman A, Pacak K, Sawka A, a. al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: Can we reacha consensus? *Ann. NY Acad. Sci.* 2006;1073:332-347.
58. Bombazdieri E, Glammarile F, Akolun C, a. al. 131/123 I – metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: Procedure guidelines for tumor imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imeg.* 2010;37:2436-2446.
59. Cecchin D, Lumachi F, Marzola M, a. al. A metaiodobenzylguanidine scintigraphic scoring system increases accuracy in the diagnostic management of pheochromocytoma. *Endocr. Rel. Cancer.* 2006.;13:525-533.
60. van der Harst E, de Herder W, Bruining H, a. al. [(123)I] metaiodobenzylguanidine and [(111)In] octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytoma. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2001;86:685-693.
61. van der Harst-Schrivers A, Boeren H, a. al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy in localization pheochromocytoma – experience and meta – analysis. *Anticancer Res.* 2006;26(2B):1599-1604.
62. Timmers H, Kozupa A, Chen C, a. al. Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB –associated pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin. Oncology.* 2007;25:2262-2269.
63. Fujita A, Huodoh H, Kowanura I, a. al. Use of fusion images of I131 metaiodobenzylguanidine SPECT and magneticresonance studies to identify malignant pheochromocytoma. *Clin. Nucl. Med.* 2000;25:440-442.
64. Rubello D, Bull C, Cosara D, a. al. Functional scintigraphy of the adrenal gland. *Eur. J. Endocrinol.* 2002;147(1):13-28.
65. Kunz W, Auernhammer C, Nölting S, a. al. Pheochromocytoma and paraganglioma: Importance of diagnostic imaging. *Radiology.* 2019;59(11):975-981.
66. Sampol B, Pena V. Uptake of 123-I-MIBG in a hepatic hemangioma in the scintigraphic study of adrenal gland lesion. *Rev. Esp. Med. Nucl.* 2005;24:191-194.
67. Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo J, a. al. 6-[18F]-fluorodopamin positron emission tomography (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension.* 2001;38:6-8.



68. Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein D. Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. *Endocr. Rev.* 2004;25:568-580.
69. Shulkin B, Thompson N, Shapiro B, et al. Pheochromocytoma: imaging with 2-[Fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Nucl. Med.* 1999;212:35-41.
70. Hoegerle S, Nitzsche F, Althoefer C. Pheochromocytoma: diagnosed with 18F DOPA whole body PET- initial results. *Radiology.* 2002;222:507-512.
71. Trampa C, Engler H, Juhlin C. Pheochromocytoma: detection with 11C-hydroxyephedrine. *Radiology.* 2004;230:423-428.
72. Brink K, Schaefer O, Walz M, et al. Fluorine – 18 DOPA PET imaging of paraganglioma syndrome. *Clin. Nucl. Med.* 2006;31:39-41.
73. Ilias I, Yu J, Carrasquillo J, et al. Superiority of 6-[18F]- fluoro-dopamine positron emission tomography versus [131I] metaiodobenzilguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003;88:4083-4087.
74. Ilias I, Chen C, Carrasquillo J, et al. Comparison of 6-18-F-fluorodopamine PET with 1 23I-metaiodobenzylguanidine and 111In-pentetreotide scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma. *J. Nucl. Med.* 2008;49(10):1613-1619.
75. Sood R, Story A, Rossleigh M, et al. Superiority of F-18 FDG PET imaging in detection of pheochromocytoma. *Clin. Nucl. Med.* 2006;31:13-15.
76. Mann G, Link J, Pham P, et al. [(11C)C] methoxyephedrine and [(18F)F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography improve clinical detection making in suspected pheochromocytoma. *Ann. Clin. Oncology.* 2006;13:187-197.
77. Shulkin I, Ilias I, Sisson J, et al. Current trends in functional imaging of pheochromocytoma. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2006;1073:374-382.
78. Fani M, Nicolas G, Wild D. Somatostatin receptor antagonist for imaging and therapy. *J. Nucl. Med.* 2017;58(suppl.2):615-665.
79. Nölting S, Ulrich M, Pietzsch J, et al. Current management of pheochromocytoma: A guide for practicing clinicians in the era of precision medicine. *Cancers (Basel).* 2019;11(10):1505.
80. Mundschenk J, Unger N, Schultz S, et al. Somatostatin receptors subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(11):5150-51-57.
81. Lumachi F, Borsato S, Brandes A. Fine-needle aspiration cytology of adrenal masses in non cancer patients. *Cancer cytopathology.* 2001;93(5):323-329.
82. Quayle F, Spotler J, Pierce R, et al. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery.* 2007;142(4):497-502.
83. Vandervan K, Thompson S, Callstrom M, et al. Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: potential for disaster. *Surgery.* 2009;146(6):1158
84. Sharma K, Venkatesan A, Swerdlow D, et al. Image guided adrenal and renal biopsy. *Tech. Vasc. Interv. Radiology.* 2010;13(2):100-109.
85. Jerardi A, Petrillo M, Patella F, et al. Interventional radiology of the adrenal glands. *Gland. Surgery.* 2018;7(2):147-165.

## Злоякісна феохромоцитома/ парагангліома

### 7.1. Клінічна характеристика злоякісної феохромоцитому/парагангліоми

Злоякісна феохромоцитома/парагангліома належить до рідкісних пухлин, і донедавна вважали, що вони становлять приблизно 10 % від кількості всіх пухлин хромафінної тканини. В останні роки ці погляди частково переглянули. У літературі йдеться про широкий діапазон показників частоти злоякісної феохромоцитому/парагангліоми у структурі хромафінних пухлин. Наведено величини від 3 до 36 % [1–5]. У зв'язку з встановленням спадкової природи частини пухлин, з'явилася можливість диференційовано уточнити їх частоту та перекваліфікувати частину випадків. Зокрема, серед спадкових форм поширеність злоякісних пухлин вища, ніж серед спорадичних. Спадкові пухлини у складі синдромів МЕН-2, Хіппель-Ліндау, нейрофіброматозу 1-го типу, зумовлені мутаціями генів SDHB, зустрічаються в 15–35 % серед усіх хромафінних пухлин, особливо при мутаціях генів групи (сім'ї) SDHB. Серед спорадичних пухлин частота злоякісних зберігається в межах 10 % з коливаннями 3–5 % в обидві сторони. Спільно зі спорадичними пухлинами частота злоякісної феохромоцитому/парагангліоми вища [6–8]. Сумарно, за даними 10 публікацій, злоякісні феохромоцитому становлять 6–20 % серед хромафінних пухлин. У США за загальної захворюваності 2–8 випадків на 1 млн населення на рік реєструють 1–2 тисячі хромафінних пухлин, з них 100–200 в дітей і 100–200 злоякісних [9, 10]. Ще одним моментом, що визначає співвідношення злоякісних та доброякісних пухлин, є їх локалізація. Встановлено, що серед екстраадреналових пухлин злоякісні трапляються

частіше, ніж при пухлинах надниркових залоз, але наднирковозалозні пухлини характеризуються більш агресивним перебігом [11–13].

Існують значні труднощі класифікації феохромоцитом на злоякісні чи доброякісні. Достовірний діагноз злоякісної феохромоцитоми/парагангліоми, згідно з останньою Класифікацією ВООЗ 2017 р., на даний час встановлюють за наявності метастазів – осередків пухлини в місцях, де хромафінна тканина в нормі відсутня (кістки, легені, паренхіматозні органи). При цьому у хворого може бути первинна пухлина у наднирковій залозі чи місцях локалізації симпатичних парагангліїв або її раніше видалили. Такі виражені різною мірою характерні гістоморфологічні ознаки малігнізації, як інвазія в капсулу, судини, навколишні тканини і структури, атипія клітин, наявність мітозів та ін., які спостерігають при злоякісних пухлинах інших органів, не є абсолютними для феохромоцитоми, а їх наявність дозволяє розглядати дані новоутворення лише як умовно (потенційно) злоякісні. Ці пухлини можуть згодом пере kwalіфікуватися на злоякісні в разі появи метастазів. Отже, такі підходи не можна вважати абсолютно правильними.

Метастази віддалених хромафінних пухлин можуть з'являтися через 15–20 років після проведення первинної операції. Отже, майже у всіх хворих зберігатиметься невизначеність діагнозу (крім пацієнтів із синхронними метастазами до моменту встановлення діагнозу) протягом тривалого часу, і доводиться вважати всі феохромоцитоми/парагангліоми злоякісними. Інститут патології збройних сил США дещо розширив дане поняття і включив у категорію злоякісних пухлин "...з широкою інвазією або документованими метастазами" [14–16]. При викладі цього розділу для кращого розуміння матеріалу, що викладається, вимушено доводиться повторювати деякі дані, наведені в розділі 3.

У вітчизняній практиці зберігається діагноз – злоякісна феохромоцитома/парагангліома, який встановлюють за сукупністю клінічних та гістоморфологічних ознак, наведених нижче, навіть за відсутності віддалених метастазів. Через таку розбіжність виникають певні труднощі при виборі діагностичних та лікувальних програм і статистичному обліку.

Згідно з рекомендаціями Національного інституту раку США (2015), хромафінні пухлини поділяють на локальні, регіонарні та метастатичні. Локальною вважають пухлину на ранній стадії, що виходить з однієї надниркової залози чи обох. Регіонарна пухлина поширюється за межі органа, з якого вона виходить у навколишні тканини та/або регіонарні лімфовузли. Метастатична пухлина поширюється з первинного вогнища у віддалені ділянки організму, де хромафінна тканина відсутня. Аналогічно поділяють парагангліоми з конкретизацією локалізації первинного вогнища. Фактично цей поділ відповідає їх визначенням як доброякісних, умовно (потенційно) злоякісних та злоякісних.

Щодо хромафінних пухлин зазнала деяких змін класифікація розповсюдження і стадійності новоутворень TNM (скасування четвертої категорії T, деталізація локалізації віддалених метастазів M), яку прийняв Американський об'єднаний комітет з раку (AJCC, 8-ма редакція) (табл. 7.1). І нарешті, слід зупинитися на

**Таблиця 7.1. Міжнародна класифікація злоякісної феохромоцитому/  
парагангліоми за системою TNM та за стадіями**

Первинна пухлина (T) Tx – первинна пухлина не може бути оцінена T1 – пухлина <5,0 см T2 – пухлина 5,0 см і більше або симпатична парагангліома T3 – пухлина будь-якого розміру з інвазією у навколишні тканини
Регіонарні лімфовузли (N) Nx – регіонарні лімфовузли не можуть бути оцінені No – відсутні метастази у регіонарних лімфовузлах N1 – є метастази у регіонарних лімфовузлах
Віддалені метастази (M) M1a – метастази в кістках M1b – метастази у нерегіонарних лімфовузлах, печінці, легенях M1c – метастази в кістках, множинні у віддалених органах
Стадії Стадія I T1N0M0 Стадія II T2N0M0 Стадія III T1-2N1M0 або T3 N0-1M0 Стадія IV T1-3N0-1M1

питаннях термінології. Відповідно до останньої Класифікації ВООЗ, поняття “феохромоцитома/парагангліома” із зазначенням локалізації зберігається для доброякісних пухлин. Замість визначення “злоякісна феохромоцитома/парагангліома” запропоновано термін “метастатична феохромоцитома/парагангліома”. У вітчизняній практиці останнє визначення поки що не прижилося. Хромафінні пухлини класифікують за наявністю або відсутністю перелічених вище морфологічних ознак злоякісності. Наявність останніх дозволяє віднести пухлину до злоякісних. Для таких пухлин прийнятними були б визначення “злоякісна феохромоцитома”, “феохромобластома”, “злоякісна парагангліома”.

Для інших пухлин за відсутності названих морфологічних ознак малігнізації можна зберегти терміни “феохромоцитома доброякісна” і, відповідно, “парагангліома доброякісна”. У зв’язку з деякими стилістичними розбіжностями при визначенні злоякісних пухлин хромафінної тканини в міжнародних і вітчизняних класифікаціях, можна визнати правомірним та еквівалентним використання понять “метастатична феохромоцитома/парагангліома”, “злоякісна феохромоцитома/парагангліома”. Згідно з демографічними характеристиками злоякісних пухлин, за даними різних статистик, спостерігають превалювання жінок або чоловіків чи

рівні співвідношення; віковий діапазон досить широкий (від кількох до 92 років), пік захворюваності – 3–5 декади життя [4, 7, 17–19]. За даними згадуваних вище 10 публікацій, феохромоцитому частіше виявляли в жінок, але злоякісною вона була здебільшого у чоловіків. У дітей злоякісні пухлини трапляються частіше і становлять 47–50 % випадків серед феохромоцитом цієї вікової групи [8]. Така ж висока частота екстраадrenalових злоякісних пухлин у дітей, що досягає 50 % [20].

При розгляді параметрів хромафінних пухлин достовірне значення мають дані, отримані під час обстеження великого контингенту хворих. У цьому відношенні інтерес викликає оглядова робота О. Namidi та ін., в якій наведено результати спостереження 272 хворих із злоякісною феохромоцитомою та парагангліомою, які перебували у клініці Мейо протягом 1960–2016 рр. [21]. У зазначеній групі було 46,1 % чоловіків та 53,9 % жінок, середній вік – 39 років (7–83). Злоякісну феохромоцитому діагностовано у 36 %, злоякісну парагангліому – в 58 %, множинні пухлини – у 6 %. Гормоносекретувальні пухлини виявлено у 197 (79,4 %) із 248 обстежених хворих, гормонально-неактивні – в 51 (21 %). За характером гормональної секреції норадренергічні пухлини спостерігали у 113 (63,8 %) зі 174 пацієнтів, адренергічні – в 61 (34,5 %), дофамінергічні – у 72 (42 %) зі 172. З 272 хворих 248 повністю гормонально обстежено, 24 – частково. На підставі суто клінічної симптоматики було виявлено 50 % пухлин, як інсиденталомі – 24 %. Мас-ефект спостерігали у 26 % випадків. Спадкові пухлини, за даними генетичного тестування, виявлено у 24 % хворих; ще в 6 % були підозри на основі сімейного аналізу. Розміри виявлених новоутворень коливалися в межах 0,9–26,0 см, у середньому – 7,0 см. Зі 106 пухлин у надниркових залозах ліво- та правостороння локалізації розподілилися порівну; в 6 випадках пухлини були двосторонніми. На момент встановлення діагнозу синхронні метастази виявлено в 96 (35 %) від загальної кількості хворих, з них регіонарні – у 28 (29 %), віддалені – в 68 (71 %). Метасинхронні метастази спостерігали в 176 (65 %), у середньому через 5,5 року (0,3–54). Було прооперовано 89,3 % хворих. В інших випадках пухлини визнали неоперабельними. Тривалість спостереження за хворими з моменту встановлення діагнозу загалом становила 8 років (0–54), за наявності метастазів – 4 роки (0–40). За підсумками спостереження, живими були і без ознак захворювання 18 (6 %) хворих, з ознаками захворювання – 154 (57 %), померли 73 (27 %). Таким чином, цю статистику можна розглядати як одну з найвичерпніших у сучасній літературі.

Ця група дослідників представила сумарні матеріали про результати лікування 1296 хворих із злоякісними хромафінними пухлинами, оперованих у 20 центрах [22]. Феохромоцитому діагностували у 685 (52,9 %) осіб, парагангліому – в 611 (47,1 %). Синхронні метастази виявили у 535 (40,4 %) випадках. Середній вік пацієнтів – (43,9±5,2) року. Середня тривалість спостереження – 6,3 року. Загальна п'ятирічна летальність для обох груп (7 робіт, 738 хворих) становила 37 % (24–51), десятирічна (2 роботи, 55 хворих) – 29 %. Рівень летальності корелював зі статтю хворих (в основному чоловічою) та наявністю синхронних метастазів.

С. Jiang та ін. повідомляють про 139 хворих з адреналовою феохромоцитомою, з них доброякісні пухлини виявили в 102 (73,4 %), зляюкісні – у 8 (5,7 %) та потенційно зляюкісні – у 29 (20,9 %) [19]. Таким чином, у кожного п'ятого хворого остаточна форма пухлини залишалася невстановленою і згодом могла поповнити ту чи іншу групу. Аналогічну картину спостерігали у групі хворих з парагангліомами, в яких ці цифри дорівнювали 18 (42,8 %) і 12 (28,6 %) відповідно. У серії з 64 феохромоцитом, наведених R. Goldstein та ін., налічувалося 55 доброякісних, 6 умовно-зляюкісних (з гістологічними ознаками малігнізації), 3 зляюкісні пухлини [23]. У процесі післяопераційного спостереження підтвердився зляюкісний характер пухлини ще в 5 хворих, у яких вихідні пухлини вважали доброякісними. Таким чином, частка зляюкісних пухлин у групі зросла з 5,4 до 14,5 %. Останні дві роботи цікаві, оскільки вийшли з клінік з ідентичними підходами до діагностики та лікування хромафінних пухлин.

При аналізі описаної в розділі 3 вибіркової когорти хворих з феохромоцитомою/парагангліомою, оперованих у клініці Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України, яка включала 224 особи, було встановлено, що в 37 (16,5 %) випадках пухлини виявилися зляюкісними (згідно з морфологічними критеріями, прийнятими у вітчизняній практиці). З них зляюкісну феохромоцитому діагностували у 27 (12 %), парагангліому – в 10 (4,5 %) випадках. У цій групі було 22 (59,4 %) жінки та 15 (40,5 %) чоловіків. Індекс (коефіцієнт) Ленц-Бауера, співвідношення чоловіків/жінок, дорівнював 0,7: середній вік жінок – 37,9 року (13–59), чоловіків – 48,3 (28–57). Таким чином, зляюкісні хромафінні пухлини деякою мірою переважали у жінок. Вони ж були трохи молодшими за чоловіків.

Заслугує на увагу розгляд цих показників окремо в підгрупах хворих зі зляюкісною феохромоцитомою та парагангліомою. Серед 27 пацієнтів із зляюкісною феохромоцитомою було 15 (55,5 %) жінок та 12 (44,5 %) чоловіків; індекс Ленц-Бауера – 0,8. Відносно загальної кількості хворих (224) ці показники становили 6,7 та 5,3 % відповідно. Середній вік для всієї підгрупи дорівнював 41,6 року (13–59). Для жінок ці показники становили 36,8 року (13–59), для чоловіків – 47,6 (28–57). Слід зазначити, що трохи більше половини жінок (8 із 15) були віком 40–59 років. Чоловіки цього віку переважали (10 із 12). Таким чином, зляюкісну феохромоцитому дещо частіше виявляли серед жінок та в молодшому віці. У 17 випадках пухлини виходили з правої надниркової залози, в 10 – з лівої. Розміри пухлин коливалися в досить широких межах. У 5 випадках пухлини були меншими 5,0 см, 13 новоутворень мали розмір від 5,0 до 10,0 см, 9 – понад 10,0 см. Серед останніх 4 досягали 15,0–20,0 см. Ці цифри, на жаль, свідчать про запізнілу діагностику феохромоцитом.

Підгрупа хворих із зляюкісною парагангліомою налічувала 10 пацієнтів. У 9 з них пухлина локалізувалася у заочеревинному просторі, в 1 – у грудній клітці. Враховуючи невелику кількість спостережень, обчислення відсоткових показників є некоректним і слід обмежитися абсолютними цифрами. Було 7 жінок віком 24–53 роки (середній – 39 років) і 3 чоловіків віком 42–57 років (середній – 49 років).

Трохи більше половини (6 із 10) хворих мали вік 40–59 років. Індекс Ленц-Бауера дорівнював 0,42. Таким чином, у цій підгрупі спостерігали дворазове переважання жінок, і вони були в середньому на 10 років молодшими.

Клінічна симптоматика злоякісної феохромоцитоми зумовлена високим рівнем секретованих катехоламінів і практично не відрізняється від такої при доброякісних пухлинах. Майже облігатними є пароксизмальна або постійна артеріальна гіпертензія з характерними кризами чи рідко без них, головний біль, пітливість, серцебиття, тремтіння та ін. [18, 24, 25]. У деяких хворих спостерігають слабку симптоматику, незважаючи на високий рівень катехоламінів. Це, ймовірно, пов'язано зі зниженням чутливості адренергічних рецепторів до високого рівня катехоламінів у крові. При пухлинах, особливо великих розмірів, можуть спостерігатися загальні ознаки, характерні для злоякісного процесу (загальна слабкість, виснаження, нудота, блювання, анемія, велика швидкість осідання еритроцитів, гіперпірексія), та явища мас-ефекту (біль, відчуття тяжкості в попереку, животі, дизуричні явища, порушення пасажу кишечника, відтоку крові по нижній порожнистій вені). Частково клініка може бути зумовлена метастазами певної локалізації, наприклад, при метастазах у ребра, хребет відзначають інтенсивний кістковий біль, порушення чутливості внаслідок здавлення чи проростання нервів, переломи. При інвазії або метастазах у печінку, нирки спостерігають різні розлади функцій цих органів (жовтяниця, гематурія, патологічні показники функціональних тестів). Метастази в легені, середостіння можуть супроводжуватися задишкою, кровохарканням, появою плеврального випоту. Невелика кількість гормонально-неактивних феохромоцитом/парагангліом характеризується локальними та загальними ознаками, властивими злоякісним пухлинам будь-якої локалізації, і нарешті, частина з них перебігає взагалі безсимптомно, їх виявляють як інсиденталомі при операціях із приводу інших захворювань або при аутопсії.

Близько половини злоякісних пухлин діагностують за наявності у хворих синхронних метастазів. У інших випадках абсолютно достовірні ознаки злоякісності – метастази можуть проявлятися в середньому через 5–6 років після початку захворювання та операції з приводу здавалося б доброякісної феохромоцитомі [26–28]. Метастазування феохромоцитомі відбувається гематогенним або лімфогенним шляхом в основному в регіонарні лімфовузли (50–60 %), кістки (50 %), печінку (50 %), легені (30 %), плевру (12 %) [4, 18, 24, 25, 29]. Рідшими локалізаціями метастазування бувають спинний мозок, основа черепа, хребет, ребра, нижня щелепа. Описано казуїстичні випадки метастазування у шкіру, праве передсердя, передміхурову залозу. Винятковим випадком є спостереження множинних метастазів у хворого зі злоякісною парагангліомою органа Цукеркандля. У нього метастази розвинулися в параортальних лімфовузлах, поперекових хребцях, ребрах, легенях, перитрахеальних та перибронхіальних лімфовузлах, кістках черепа, передміхуровій залозі, сечовому міхурі. Метастази злоякісної феохромоцитомі/парагангліомі можуть бути гормонально-активними і неактивними та складатися з повністю диференційованих хромафінних клітин [30–34].



Залежно від локалізації метастазів можна виділити дві групи хворих за тривалістю виживання: перша – хворі з метастазами в легенях та печінці, тривалість виживання яких не перевищує двох років; друга – пацієнти з кістковими метастазами, які можуть жити до 20 років з моменту встановлення діагнозу. Загальне п'ятирічне виживання варіює в межах 20–60 %, у середньому – 35 % [35–37]. Виживання при метастазах та наявності локальної інвазії первинної пухлини в основному таке ж. Поява сучасних методів гормональної і топічної діагностики сприяла більш ранній діагностиці злюкисної феохромоцитоми та, відповідно, покращенню результатів лікування.

Робляться численні спроби визначення критеріїв для диференціації злюкисних та доброякісних пухлин раніше, ніж з'являються метастази і радикальне лікування стає практично нездійсненним. З цією метою широко застосовують клінічні дані, показники гормональної секреції, результати топічної діагностики, генетичних, молекулярних досліджень. Припущення, що молодий вік та жіноча стать є сприятливими факторами розвитку злюкисних пухлин, мають суперечливий характер. За даними восьми серій спостережень феохромоцитоми/парагангліоми в різних клініках не встановлено відмінностей частоти злюкисних і доброякісних пухлин за статтю. Середній вік хворих становив 45,1 та 48,3 року відповідно, тобто достовірно не відрізнявся. Для злюкисних пухлин був характерний більш короткий період від появи перших симптомів до встановлення діагнозу, в середньому 8,9 місяця проти 40,0 для доброякісних. Об'єктом постійних дискусій щодо належності пухлин до злюкисних чи доброякісних є залежність від розмірів та маси. Прихильники таких підходів вважають, що розмір пухлини понад 5,0 см і маса більше 80,0 г є переконливими ознаками злюкисності. Не менша кількість клініцистів вважає, що належність пухлин до злюкисних чи доброякісних не залежить від цих параметрів. Дані восьми згаданих серій спостережень хромафінних пухлин свідчать про суперечливий характер цінності цих показників.

Як зазначено вище, в більшості випадків клінічна симптоматика не дає підстав для певного розмежування доброякісних та злюкисних пухлин. Типи артеріальної гіпертензії, які спостерігають, трапляються приблизно однаково часто при доброякісних і злюкисних пухлинах. Нерідко при злюкисних пухлинах гіпертензія буває рефрактерною до медикаментозної терапії. Є дані, що стійка артеріальна гіпертензія, яка зберігається після операції, вказує на можливість наявності злюкисної пухлини з метастазуванням. Пухлини, що перебігають із пароксизмальною гіпертензією, рідше бувають злюкисними та рідше рецидивують після видалення. Поява таких симптомів, як біль у животі й попереку, закрепи, швидке схуднення, особливо в молодих осіб, більш характерна для злюкисної феохромоцитоми [26, 27, 29, 36, 38, 39].

В. Glodny та ін. провели порівняльну оцінку частоти клінічних ознак у 104 хворих з доброякісною феохромоцитомою та 29 – зі злюкисною (табл. 7.2) [29]. Зокрема, було оцінено 26 симптомів злюкисних пухлин та 38 – доброякісних. У першій групі переважали чоловіки (в 1,64 раза), тоді як у другій кількість чоловіків та

**Таблиця 7.2. Клінічна характеристика хворих з доброякісною та злоякісною феохромоцитомою**

Ознака і симптом	Доброякісна пухлина (104)	Злоякісна пухлина (29)
Вік, роки	42,0–15,8	39,2–21,9
Розміри пухлини, см	5,9–3,4	9,4–5,9
Тривалість хвороби, місяці	47,4–75,4	7,4–5,6
Позанаднирковозалежна локалізація, %	7,7	24,1
Пароксизмальна форма, %	34,0	14,3
Гіпертензія, %	77,9	46,4
Головний біль, %	42,3	10,7
Пітливість, %	30,8	10,7
Тахікардія, %	26,0	14,3
Блідість, %	24,0	0
Біль у животі, спині, %	7,2	26,1
Адреналін у сечі, мкг/добу	356,7–837,5	24,7–35,5
Норадреналін у сечі, мкг/добу	625,2–1329,0	908,6–1374,0
Ванілілмигдальна кислота в сечі, мкг/добу	25,5–28,8	15,7–3,6

жінок виявилася майже однаковою. Відсутні також відмінності середніх вікових показників. При доброякісних пухлинах частіше спостерігали пароксизмальну артеріальну гіпертензію. Тривалість гіпертензії при доброякісних пухлинах була більшою, ніж при злоякісних, у 6,4 раза. Частота таких класичних симптомів феохромоцитоми, як тахікардія, головний біль, блідість, пітливість, перевищувала при доброякісних пухлинах. Характерні напади, що супроводжуються тахікардією, пітливістю, блідістю, головним болем, у хворих з доброякісними пухлинами спостерігали вдвічі частіше, ніж при злоякісних, – 58,2 та 24,1 % відповідно. Більшими були розміри злоякісних пухлин, і найчастіше відзначали їх екстраадреналову локалізацію. Що стосується гормональних характеристик пухлин, то лише рівень адреналіну виявився вищим у 14,4 раза при доброякісних пухлинах порівняно зі злоякісними. Показники норадреналіну та ванілілмигдальної кислоти істотно не відрізнялися. Таким чином, спектр клінічної симптоматики доброякісних та злоякісних пухлин суттєво не відрізнявся. Однак при злоякісних пухлинах відзначено більш виражені та часті прояви окремих ознак.

В аналогічному дослідженні J. Park та ін., яке включало відомості про 135 хворих з доброякісною феохромоцитомою і 17 – зі злаякісною, було отримано детальніші клінічні та гормональні характеристики цих пухлин (табл. 7.3) [40].

За однакового віку хворих обох груп відмічено незначне превалювання жінок при доброякісних пухлинах. Доопераційну артеріальну гіпертензію після видалення доброякісних пухлин ліквідували у всіх хворих, але вона зберігалася у половини пацієнтів, оперованих із приводу злаякісних утворів. Розміри останніх удвічі перевищували розміри доброякісних. Удвічі частіше виявляли позанаднирковозалозні злаякісні пухлини. Дані лабораторних досліджень свідчили про вищу гормональну активність доброякісних феохромоцитом. Так, вміст адреналіну в добовій сечі був у 30,2, норадреналіну – в 1,9 раза більшим порівняно з доброякісними утворами. Рівень метанефринів і ванілілмигдальної кислоти суттєво не відрізнявся, але вміст допаміну в добовій сечі вдвічі перевищував такий при злаякісних пухлинах.

Одну з найбільших статистик із порівняльними характеристиками доброякісних та злаякісних феохромоцитом/парагангліом наведено в роботі К. Kim та ін. [41]. У ній містяться відомості про 223 хромафінні пухлини, 145 феохромоцитом

**Таблиця 7.3. Клініко-гормональні характеристики хворих з доброякісною та злаякісною феохромоцитомою**

Ознака і симптом	Доброякісна пухлина	Злаякісна пухлина
Кількість хворих	135	17
Вік, роки	46,6 (18–76)	45,4 (18–65)
Стать (чоловіки/жінки)	1,2/1,0 (73/62)	0,9/1,0 (8/9)
Гіпертензія, абс./%	87/64	7/41
Гіпертензія після операції, абс./%	1/0,7	4/23,5
Розміри пухлини, см	до 5,0	до 11,1
Позанаднирковозалозні пухлини, %	11 (8,0)	4 (24,0)
Двосторонні пухлини, %	7 (5)	1 (6)
Адреналін у сечі, мкг/добу	487,0±179,5	16,1±8,4
Норадреналін у сечі, мкг/добу	625,0±147,2	327,0±205,4
Ванілілмигдальна кислота в сечі, мкг/добу	21,4±2,5	21,5±7,8
Метанефрини в сечі, мкг/добу	7,8±2,3	5,4±2,3
Дофамін у сечі, мкг/добу	212,7±34,9	433,0±104,5

і 78 парагангліом. Автори навели дані про загальні та порівняльні характеристики цих двох груп пухлин і спробували визначити можливі ознаки злоякісності. Із загальної кількості хворих (223) у підгрупах пацієнтів з феохромоцитомою (145) та парагангліомою (78) за статтю і віком істотних відмінностей не відзначали. Співвідношення чоловіків/жінок з феохромоцитомою становило 0,95, з парагангліомою – 0,9. Середній вік хворих першої групи дорівнював 46 років (35,5–58,0), другої – 50,5 (37,0–60,3). Клінічна симптоматика була частіше і яскравіше виражена у хворих з феохромоцитомою порівняно з парагангліомою. Головний біль при феохромоцитомі та парагангліомі відзначали у 26,2 і 10,3 % випадків відповідно, пітливість – у 22,8 та 7,7 %, тахікардію – у 31,0 і 6,4 %, біль у грудній клітці, животі, кістках – у 13,8 та 16,7 %. Викликають деякі сумніви відомості про частоту артеріальної гіпертензії, яку спостерігали у 31,0 та 25,6 % хворих обох груп. Дані літератури свідчать про те, що ці показники набагато вищі. Цукровий діабет реєстрували у 19,3 та 12,8 % пацієнтів обох груп. Адренергічні пухлини, які переважно секретують адреналін, виявляли вдвічі частіше у хворих з феохромоцитомою (52,5 %), ніж з парагангліомою (26,4 %). Норадренергічні пухлини спостерігали приблизно однаково часто – 37,4 та 32,45 %. Нефункціонуючі парагангліоми виявляли вчетверо частіше, ніж феохромоцитоми, – 10,1 і 41,2 %. Із загальної кількості хворих (223) у 29 (13 %) випадках було діагностовано злоякісні пухлини: феохромоцитому – 13 із 145 (9 %) та парагангліому – 16 із 78 (20,5 %), тобто останні траплялися у 2,3 раза частіше. Метастази на момент встановлення діагнозу реєстрували у 2,8 % хворих з феохромоцитомою та 10,2 % з парагангліомою. Різні види мутацій виявлено у 31,9 % хворих з феохромоцитомою та 44,4 % – з парагангліомою. Рецидиви в обох групах спостерігали у 7,8 та 11,4 % випадків відповідно.

Найбільш суттєвими, за даними К. Kim та ін., є порівняльні характеристики цих пухлин у групах з 194 доброякісних та 29 злоякісних феохромоцитом/парагангліом (табл. 7.4).

За статтю і віковим складом істотних відмінностей у групах доброякісних та злоякісних пухлин не виявлено. Середній вік хворих першої групи становив 49,3 року (38–60), другої – 43 (30–52). Доброякісні феохромоцитоми траплялися частіше (68,0 %), ніж злоякісні (44,8 %). Злоякісні парагангліоми також виявляли частіше порівняно з феохромоцитомами – 55,2 та 32,0 % відповідно. Для доброякісних пухлин був характерний переважно адренергічний тип секреції – 48,8 % проти 30,8 % при злоякісних. Пухлини з переважним типом норадренергічної секреції частіше були злоякісними (53,8 %), ніж доброякісними (35,0 %). Нефункціонуючі пухлини виявляли однаково часто в обох групах – 16,2 та 15,4 % відповідно. Розміри пухлин, які багато клініцистів вважає індикаторними для припущення їх злоякісності, істотно не відрізнялися. При доброякісних пухлинах вони дорівнювали 4,5 см (2,9–6,3), а при злоякісних – 5,0 см (3,9–7,5). Розміри були майже однаковими у групі доброякісних (41,8 %) та злоякісних (51,7 %) пухлин. Наведені дані свідчать про те, що за клініко-лабораторними ознаками диференціювати

**Таблиця 7.4. Клінічна характеристика симптомів доброякісної та злоякісної феохромоцитом/парагангліоми**

Ознака і симптом	Доброякісна пухлина (194)	Злоякісна пухлина (29)
Стать (жінки/чоловіки)	97–97	14–15
Середній вік, роки	49 (38–60)	43 (30–62)
Феохромоцитома, %	132 (68,0 %)	13 (44,8 %)
Парагангліома, %	62 (32,0 %)	16 (55,2 %)
Тип секреції	160	13
Адренергічний	78 (48,8 %)	4 (30,8 %)
Норадренергічний	56 (35,0 %)	7 (53,8 %)
Нефункціонуючі пухлини	26 (16,2 %)	2 (15,4 %)
Розміри пухлини, см	4,5 (2,9–5,3)	5,0 (3,3–7,5)
Пухлини >5,0 см	81 (41,8 %)	15 (51,7 %)
Рецидиви	2 (1,0 %)	17 (58,6 %)

доброякісні та злоякісні пухлини хромафінної тканини неможливо, за винятком тих випадків, коли метастази часто виявляють методами візуалізації, рідше – клінічно. Наведення у розділі трьох, здавалося б однотипних, таблиць з характеристиками доброякісних і злоякісних хромафінних пухлин не є випадковим. У кожній з них частково міститься опис тих чи інших ознак і симптомів, які в сукупності дозволяють уявити все різноманіття цих пухлин.

Більшість злоякісних хромафінних пухлин, як і доброякісні, секретує підвищену кількість катехоламінів та їх метаболітів. Гормональна діагностика злоякісної феохромоцитом/парагангліоми базується на тих же принципах, які прийнято для хромафінних пухлин взагалі. Залежно від переваг і можливостей клініки досліджують вміст у добовій сечі адреналіну, норадреналіну, сумарних метанефринів, фракційних метанефринів та норметанефринів, ванілілмигдальної кислоти, у плазмі крові – адреналіну, норадреналіну, вільних метанефрину та норметанефрину. Дані про порівняльні величини секреції катехоламінів суперечливі. Деякі дослідники вважають, що гормональна активність злоякісних пухлин вища порівняно з доброякісними, але існує не менша кількість тих, хто не вбачає такої різниці або, навпаки, вважає доброякісні пухлини більш активними [2, 5, 9, 18, 21, 28, 41–44].

Спектр продукованих пухлиною катехоламінів певною мірою дозволяє орієнтовно судити про їх природу та локалізацію. Відомі три подібні варіанти (типи) секреції, які властиві пухлинам, що продукують катехоламін адренергічний, нор-

адренергічний і дофамінергічний. До першого належать пухлини, що переважно секретують адреналін або адреналін і норадреналін. Для норадренергічних пухлин характерна переважна секреція норадреналіну. Дофамінергічні пухлини супроводжуються підвищенням рівня дофаміну і 3-метокситираміну при нормальному або помірно збільшеному вмісті адреналіну та норадреналіну. Адренергічний варіант секреції найчастіше спостерігають при наднирковозалозній локалізації пухлини, норадренергічний – при позанаднирковозалозній, у парагангліях. Дофамінергічні пухлини переважно виходять із парагангліїв у ділянці голови та шиї, нерідко бувають безсимптомними або з нетиповими проявами. Пухлини з першим типом секреції найчастіше бувають доброякісними і виходять з надниркових залоз. Для другого і третього типів найчастіше характерні злаякісна природа та позанаднирковозалозна локалізація [2, 7, 22, 44, 45].

Абсолютні величини секреції катехоламінів злаякісними та доброякісними пухлинами варіюють у широких межах і не можуть бути достовірними критеріями для судження про їх природу. Певна частина злаякісних пухлин взагалі є гормонально-неактивними або зі значно зниженим обсягом секреції. Наприклад, при пухлинах з великими осередками некрозів гормональна продукція значно зменшується. У результаті дедиференціювання клітин злаякісних пухлин спостерігають дефіцит деяких ферментів, що беруть участь у синтезі та метаболізмі катехоламінів і накопиченні їх попередників – ДОФА, дофаміну [36, 46–48]. Ізольоване збільшення вмісту дофаміну в плазмі або його поєднання з високим рівнем дигідроксифенілаланіну в сечі у великих норадреналінсекретувальних пухлинах розглядають як ознаку злаякісності [48–50]. Використовують також для диференційної діагностики показники вмісту в плазмі хромограніну А, специфічного кислотнорозчинного білка, який продукується та виділяється разом із катехоламінами. Вони зазвичай бувають збільшеними як при доброякісних, так і при злаякісних та гормонально-неактивних пухлинах, але при злаякісних набагато вищі. Ці показники корелюють з обсягом, розмірами пухлини, рівнем метанефринів у плазмі [51, 52].

Топічну діагностику злаякісної феохромоцитоми/парагангліоми проводять за тими ж принципами й у тій же послідовності, що і доброякісної. До базових методів діагностики першої лінії належать комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія з контрастуванням чи без нього. Основними завданнями топічної діагностики є: підтвердити або виключити наявність пухлини, визначити її локалізацію, поширеність, оцінити ознаки можливої малігнізації. У деяких випадках на підставі результатів попередніх молекулярних досліджень можливий диференційований вибір тієї чи іншої методики візуалізації. Наприклад, у злаякісній пухлині може втрачатися експресія клітинних мембран та системи везикулярних транспортерів. У такій ситуації краще використати [18F]-дигідроксифенілаланін, октреоскан або FDG PET, ніж MIBG-сцинтиграфію [25, 43, 53, 54]. До анатомічних методів локалізації (сканування з <sup>131</sup>I-MIBG або позитронно-емісійної томографії з 18F-флюоридезоксиглюкозою) вдаються в разі сумнівів, чи є хромафінна пухлина, або коли

виникла підозра на наявність метастазів. У багатьох статистиках зазначено, що пухлини розміром більше 5,0 см, масою понад 80,0 г, неправильної форми, з нечіткими контурами, вогнищами некрозу, крововиливів, кальцифікації, екстра-адrenalової локалізації, з багатофокусним розростанням найчастіше бувають злякисними. В останні десятиліття, у зв'язку з інтенсивним вивченням генетичних характеристик спадкових хромафінних пухлин, робляться спроби проводити диференційну діагностику за варіантами різних мутацій, виявлених при доброякісній та злякисній феохромоцитомі/парагангліомі. Загалом встановлено, що спадкові пухлини частіше бувають злякисними, ніж доброякісними. Частота їх досягає 25–30 %, тоді як серед доброякісних феохромоцитом вона не перевищує 10–12 % [5, 6, 55]. Злякисний потенціал спадкових пухлин різний і коливається в досить широких межах. Зокрема, феохромоцитомі/парагангліомі при синдромі МЕН-2 бувають злякисними в 4–6 % випадків. Деяко частіше вони трапляються при синдромі Хіппель-Ліндау – до 7–11 %. Цей показник залишається приблизно таким самим при нейрофіброматозі 1-го типу – до 12 %. Найчастіше злякисні пухлини виявляють у хворих з мутаціями генів сімейства сукцинатдегідрогенази. Однак тут спостерігають значний розкид даних при різних варіантах мутацій. Спадкові феохромоцитомі у хворих з мутаціями генів SDHC трапляються рідко – менше 5 %, тоді як при мутаціях генів SDHD їх спостерігають у 5–17 % пацієнтів. Максимальна кількість злякисних феохромоцитом/парагангліом, що досягає 60–70 %, має місце при мутаціях генів SDHB [4, 7, 28, 43, 44, 56, 57]. Детальніше ці питання висвітлено в розділі 8. Відмінності відомих змін низки імуногістохімічних, молекулярних ознак, які виявляють у злякисних та доброякісних пухлинах, у тому числі феохромоцитомах, також намагаються використовувати для диференційної діагностики, але суттєвої ясності вони поки що не додали. Анеплоїдні й тетраплоїдні DNA, як вважають, визначають агресивність хромафінних пухлин, але вони визначаються і в доброякісних пухлинах [58]. Проліферативний індекс антигену Ki-67, вищий 6 %, як вважають, характерний для злякисних пухлин [59]. Експресія  $\beta$ -субодиниці інгібіну/активіну, що визначається у мозковій речовині надниркових залоз, висока при доброякісних пухлинах і майже негативна при злякисних [60]. Аналогічно змінюється активність теломерази (фермент, що додає повторювані послідовності ДНК) або її каталітичної субодиниці (hTERT), при злякисних пухлинах вона підвищується, при доброякісних – знижується [61, 62]. Рівень білка теплового шоку 90 (HSP90), компонента комплексу теломерази, зростає за злякисної феохромоцитомі [63]. При злякисній феохромоцитомі спостерігають підвищення експресії тенасцину (міжклітинний матричний глікопротеїн), N-кадгерину, активності циклооксигенази-2, p53, судинного ендотеліального фактора росту, матричних металопротеїназ, нейронспецифічної енолази. Усі ці показники досліджували окремо та в різних поєднаннях. Отримані результати нерідко мали суперечливий характер [58–67]. На жаль, жоден з них, як один, так і в різних комбінаціях, не в змозі остаточно підтвердити або виключити злякисну природу пухлини. В обширному огляді В. Gao та ін. наведено характеристики



10 молекулярних маркерів злякисності, досліджених при феохромоцитомі [67]. Зазначено, що більшість з них при злякисних пухлинах зростає, часом досить значно, проти доброякісних, але остаточне судження нерідко буває складним. Додаткову діагностичну цінність мали поєднання окремих факторів.

Як зазначено вище, окремі традиційні гістоморфологічні ознаки малігнізації, такі, як осередки некрозу в пухлині, судинна та капсулярна інвазія, ядерна атипія, мітотичний індекс та ін., не можуть достовірно підтвердити злякисну природу феохромоцитом/парагангліоми [21, 23, 25, 29, 36, 44, 45]. Робляться спроби диференціювати злякисні та доброякісні пухлини за сукупністю даних ознак, кожному з яких в онкологічній практиці вважають, з певною ймовірністю, показником малігнізації [68–72]. На цій основі розроблено кілька систем бальної оцінки природи пухлин, кожному з показників (ознак) яких надають певну кількість балів. Сума балів є підставою для ймовірного судження про їх природу. Серед цих схем найбільш поширена схема, запропонована L. Thompson, – Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) (табл. 7.5) [68]. Вона застосовна лише для пухлин надниркових залоз. При користуванні цією схемою, що включає 12 морфологічних ознак злякисності, випадки, які набирають 4 бали і більше, відносять до потенційно злякисних або злякисних, менше 4 – до доброякісних. Деякі автори виділяють

**Таблиця 7.5. Гістоморфологічні критерії злякисності феохромоцитоми (L. Thompson)**

Ознака	Бал
Ядерна гіперхромазія	1
Виразений ядерний плеоморфізм	1
Капсулярна інвазія	1
Судинна інвазія	1
Поширення у навколоадреналову клітковину	2
Атипові фігури мітозу	2
Більше 3 мітозів у 10 полях зору	2
Веретеноподібні клітини пухлини	2
Клітинна монотонність	2
Висока клітинність	2
Центральні або зливні вогнища некрозу	2
Великі поля клітин або дифузне розростання	2
Усього	20

інтервал 4–6 балів як сіру шкалу невизначеності, коли бувають необхідні додаткові дослідження.

Використовуючи схему L. Thompson, K. Kim та ін. спробували представити частоту окремих морфологічних ознак доброякісної і злоякісної феохромоцитом/парагангліоми в плані ймовірності їх злоякісного потенціалу (табл. 7.6) [41]. Отримані дані свідчать про те, що ряд ознак, властивих злоякісним пухлинам, трапляються набагато частіше, ніж доброякісні.

Аналогічну спробу зробили А. Chrisoulidon та ін., які в подібній таблиці сконцентрували морфологічні, імуногістохімічні, молекулярні маркери злоякісності [7]. Проаналізовано такі показники, як маса, розміри пухлин та деякі мікроскопічні характеристики. Пухлини розміром менше 5,0 см і масою до 80,0 г віднесли до доброякісних; при них відзначали низьку мітотичну активність, відсутність капсулярної та судинної інвазії, DNA, диплоїдію. Для злоякісних пухлин були характерні розміри та маса, більші від зазначених, висока мітотична активність, наявність капсулярної/судинної інвазії, DNA, анеуплоїдії і тетраплоїдії. При цьому враховували і такі ознаки: проліферативний індекс, позитивність p53, експресію реверсійної теломерази, білка теплового шоку 90, циклогенази, N-кадгерину,

**Таблиця 7.6. Частота окремих гістоморфологічних характеристик доброякісної та злоякісної феохромоцитом (K. Kim et al.)**

Ознака, %	Доброякісна пухлина	Злоякісна пухлина
Середня кількість балів	3 (1–5)	8 (6–10)
Випадки з кількістю балів >4	38,5	100,0
Ділянки некрозу	8,3	57,1
Капсулярна інвазія	10,4	90,0
Судинна інвазія	15,6	80,0
Поширення у жирову клітковину	19,3	30,0
Дифузні осередки пухлинних клітин	22,0	30,0
Висока клітинність	37,6	30,0
Веретеноподібні клітини	4,6	10,0
Клітинна монотонність	7,3	30,0
Фігури мітозів (>3 у 10 полях зору)	6,4	30,0
Атипові фігури мітозів	2,8	30,0
Ядерний поліморфізм	36,7	60,0
Гіперхромазія ядер	21,1	60,0

ендотеліального судинного фактора росту, рецепторів ендотеліну типів А і В. Крім того, що даний список досить великий, а багато досліджень є складними і дорогими, не вказується чітко діагностична цінність кожного з цих тестів або їх поєднань. Фактично перераховуються зміни окремих ознак доброякісних та злоякісних пухлин. При використанні цього списку клініцист повинен самостійно вирішувати, які параметри враховувати для встановлення остаточного діагнозу.

Група авторів на чолі з V. Strong спробувала визначити прогностичну значущість системи PASS та групи маркерів клітинного апоптозу для диференціації 5 злоякісних (перша група) та 43 доброякісних (друга група) феохромоцитом [69]. Найбільш значущим прогностичним фактором злоякісності стала наявність вогнищ некрозу, які були у 80 % пухлин першої групи і лише в 7 % пухлин другої групи. Для злоякісних пухлин встановлено значущу кореляцію більшої частоти мітозів, наявності веретеноподібних клітин та високої клітинності в порядку зменшення. Усі злоякісні пухлини за шкалою PASS мали 6 балів і більше, що було вище за прийнятий рівень (4 бали). Із 7 випробуваних клітинних маркерів злоякісності відмінності встановлено лише для Ki-67. Показники інших шести значно не відрізнялися при злоякісних і доброякісних пухлинах.

Використовуючи комбінації описаних ознак доброякісних та злоякісних феохромоцитом, окремі автори намагалися представити узагальнені “портрети” цих пухлин. Так, Н. John провів порівняльний аналіз показників 85 доброякісних і 10 злоякісних пухлин [36]. Доопераційний рівень допаміну в добовій сечі був достовірно підвищеним при злоякісній феохромоцитомі та нормальним – при доброякісній. Вміст ванілілмигдальної кислоти зростав при обох видах пухлин, але був достовірно більшим при злоякісних. Відмінностей екскреції із сечею адреналіну та норадреналіну не спостерігали. Серед 77 (81 %) адреналових та 18 (19 %) екстраадреналових пухлин частота злоякісних новоутворень була вищою при екстраадреналовій локалізації. Не було відзначено зростання частоти злоякісних пухлин при сімейній двосторонній феохромоцитомі. Постійна артеріальна гіпертензія мала місце в 60 % хворих із злоякісними пухлинами і лише у 13 % – з доброякісними. Десятирічна виживаність становила 94 % у групі хворих з доброякісними пухлинами. Усі пацієнти із злоякісними пухлинами померли протягом цього періоду.

М. Kulkarni та ін., використавши схему, запропоновану L. Thompson, доповнили її деякими клінічними і біохімічними показниками, такими, як локалізація та розміри пухлини, рівень хромограніну, Ki-67, синаптофізину, S100 [70]. Вони показали, що достовірність розмежування злоякісних та доброякісних пухлин підвищується в разі зростання зазначених показників.

Останньою та, очевидно, найбільш досконалою на сьогодні є схема визначення ступеня ризику злоякісності й прогнозу хромоафінних пухлин, яку запропонували N. Kimura та ін., – The Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma (GAPP) (табл. 7.7) [71, 72]. Вона базується на бальній оцінці окремих морфологічних (6), гормональних (3), гістохімічних (1) ознак пухлини, кожній з яких надано певну кількість балів – один або два (див. табл. 7.7). Тип пухлини визнача-

ють за кількістю набраних балів: 0–2 – високодиференційована, 3–6 – помірно диференційована, 7–10 – низькодиференційована. Аналіз 320 феохромоцитом і парагангліом з японського реєстру показав, що 70 % пухлин можна віднести до

**Таблиця 7.7. Морфологічні, гістохімічні, гормональні критерії злоякісності феохромоцитом/парагангліом (N. Kimura et al.)**

Ознака	Бал
Гістологічна структура	
Наявність клітинних скупчень	0
Великі клітинні поля неправильної форми	1
Псевдорозетки	1
Клітинність	
Низька (менше 150 клітин у полі зору)	0
Помірна (150–250)	1
Висока (понад 250)	2
Вогнища некрозу	
Відсутні	0
Наявні	2
Судинна або васкулярна інвазія	
Відсутня	0
Наявна	1
Індекс Ki-67	
Менше 1 %	0
1–3 %	1
Понад 3 %	2
Тип секреції	
Адреналін (A <sup>++</sup> або НА <sup>+++</sup> )	0
Норадреналін (НА або НА+дофамін <sup>++++</sup> )	1
Нефункціонуюча пухлина	0
Максимальна сума балів	10

диференційованих, які дуже рідко метастазували. Летальних наслідків у цій групі не було. Автори розглядали їх як доброякісні феохромоцитоми/парагангліоми. За кількістю набраних балів 20 % пухлин було віднесено до групи помірно диференційованих, 10 % – низькодиференційованих з високим метастатичним потенціалом (60 і 88 % відповідно). П'ятирічне виживання у трьох групах становило 100, 67 та 22 % відповідно, а метастази розвинулися у 3,6, 60,0 та 88,0 % випадків. Отже, три групи, визначені за кількістю балів, тобто за наявності ознак злоякісності та особливостей гормонального профілю, розглядали як пухлини низького, середнього та високого ризику злоякісності, що відповідало поняттям, які зафіксовано в минулі роки.

Цей розділ доцільно було б завершити короткою згадкою про метастази злоякісної феохромоцитоми/парагангліоми. Оскільки наявність регіонарних та віддалених метастазів, за сучасними класифікаціями, є невід'ємним атрибутом злоякісних хромафінних пухлин, говорити про їх частоту при даному виді новоутворень не доводиться. Якщо мають місце метастази, то феохромоцитома злоякісна, коли ж їх немає – доброякісна чи потенційно злоякісна. Найбільш частими місцями локалізації метастазів злоякісної феохромоцитоми/парагангліоми є печінка, кістки, легені, регіонарні лімфовузли. Метастази при феохромоцитомі бувають синхронними та метасинхронними. Перші виявляють одночасно із встановленням діагнозу пухлини, другі – через деякі проміжки часу, від кількох місяців до кількох років після видалення первинного пухлинного вогнища. Остання ситуація (про це йшлося в попередніх розділах) створює конкретні труднощі у діагностиці злоякісної феохромоцитоми/парагангліоми, яка може вважатися доброякісною і переводиться в розряд злоякісних лише після появи метасинхронних метастазів. У результаті застосування додаткових методів лікування відтермінується, що позначається на його радикальності.

Підбиваючи підсумки сучасних уявлень про злоякісні пухлини хромафінної тканини, слід зазначити ряд фактів. Насамперед спостерігають відносно зростання частоти злоякісної феохромоцитоми/парагангліоми у структурі ендокринної онкопатології, зокрема, серед пухлин хромафінної тканини. Це сталося завдяки поглибленим дослідженням генетичних характеристик даних пухлин. Частота злоякісних пухлин збільшується серед хворих з виявленими мутаціями певних генів та досягає 20–35 % проти 10 %, відомих раніше. Немає можливості диференціювати їх із доброякісними за клінічними та гормональними ознаками. Так само розпливчастими залишаються можливості використовувати з цією метою лише дані морфологічних досліджень. Єдиним критерієм злоякісності залишається наявність метастазів, тобто така стадія розвитку захворювання, коли радикальне лікування стає проблематичним. Застосування комбінованих схем, що враховують наявність низки клінічних, гормональних, морфологічних, гістохімічних, генетичних ознак злоякісності, поки що не вирішило проблеми. Через неясність морфологічної природи пухлин складним є вибір виду та обсягу запропонованої терапії.

## 7.2. Лікування злоякісної феохромоцитоми/парагангліоми

Лікування злоякісних хромафінних пухлин включає застосування хірургічної допомоги, методик медикаментозної та променевої терапії за показаннями. До них належать системна хіміотерапія, радіоізотопна та дистанційна променева терапія. В останні роки розробляють так звану таргетну (target – мета) терапію, що передбачає використання різних засобів, які спрямовано впливають на клітини злоякісних пухлин на молекулярному рівні, результатами чого є гальмування їх росту, розмноження та деструкція. Усі перелічені методи лікування переважно не радикальні (not curative), їх розглядають як паліативні. Цілями їх застосування можуть бути зменшення розмірів, уповільнення росту, в окремих випадках – ліквідація вогнища пухлини. Результатами є полегшення клінічного перебігу захворювання, усунення чи послаблення низки симптомів, поліпшення якості та подовження життя хворого.

Враховуючи те, що злоякісна феохромоцитома належить до гормоносекретувальних пухлин, у разі її нерадикального лікування залишкова тканина останньої зберігатиме секреторну активність, як і метастази, які в більшості випадків є гормонально-активними. У зв'язку з цим, поряд із проведенням специфічної циторедуктивної терапії виникає необхідність нейтралізувати ефекти дії катехоламінів, які продукує пухлина. Даний вид терапії має два варіанти: медикаментозне пригнічення секреції катехоламінів тканиною пухлини або використання препаратів, що знижують чутливість клітинних рецепторів тканин до дії катехоламінів.

### 7.2.1. Хірургічне лікування

Основні принципи і тактику хірургічного лікування феохромоцитоми буде описано в розділі 9 (знеболювання, доступи, технічні прийоми видалення пухлини, профілактика й усунення ускладнень, ведення інтра- та післяопераційного періодів тощо). Вони істотно не відрізняються від тих, які використовують при доброякісних пухлинах. Тим більше, що за сучасною класифікацією хірург часто не має інформації, якою є пухлина – доброякісною чи злоякісною, за винятком випадків з явними регіонарними або віддаленими метастазами до моменту встановлення діагнозу. Все ж таки про злоякісність феохромоцитоми можна орієнтовно судити попередньо за даними доопераційного обстеження: тяжкий клінічний перебіг, висока гормональна активність, іноді пальпаторне визначення пухлини, результати комп'ютерної/магнітно-резонансної томографії (пухлина >5,0 см, неправильна форма, вогнища крововиливів, інвазії у навколишні органи, регіонарна лімфоаденопатія).

Отримавши таку інформацію, хірург приймає рішення про обсяг операції, заходи щодо забезпечення її безпеки та радикальності, необхідність втручання на навколишніх структурах, профілактику ускладнень. Загалом відмінності операцій

із приводу феохромоцитоми при доброякісній та злоякісній пухлинах визначаються ступенем її поширеності, потребою додаткових втручань на навколишніх органах і структурах, додаткових заходів щодо попередження ускладнень та забезпечення радикальності втручання.

Попри існуючу в багатьох хірургів думку про недоцільність операції з приводу будь-якої злоякісної пухлини за наявності віддалених метастазів або місцевого розповсюдження новоутворення, для феохромоцитоми/парагангліоми така позиція в багатьох випадках є невиправданою. Видалення первинного вогнища пухлини, хоч і не призводить до повного одужання хворих, має безперечний позитивний лікувальний ефект. Ліквідація певного обсягу секретувальної пухлинної тканини викликає зниження продукування катехоламінів, що позитивно позначається на перебігу захворювання, тобто наявний ефект так званої “розвантажувальної” хірургії (debulking surgery). У хворих покращується клінічний перебіг захворювання, кризи артеріальної гіпертензії із супутніми ускладненнями стають рідшими та менш інтенсивними, ліквідовуються чи полегшуються метаболічні розлади. Після повного або часткового видалення пухлини великих розмірів усувається чи зменшується супутній мас-ефект. Слід також зазначити, що в ряді випадків метастази злоякісної феохромоцитоми мають нижчу гормональну активність, що позитивно позначається на перебігу захворювання, а також їх ріст може сповільнюватися. І нарешті, видалення основної пухлини, найчастіше це найбільша маса пухлинної паренхіми, що секретує, відкриває перспективу ефективнішого впливу допоміжних методів лікування, спрямованих на метастази і залишкову пухлинну тканину.

Операції з приводу злоякісної феохромоцитоми можна виконувати відкритим або ендоскопічним методом. За наявності невеликих пухлин, без ознак інвазії у навколишні структури, показана ендоскопічна операція. При великих пухлинах, особливо з ознаками інвазії, операцією вибору повинно бути відкрите втручання, яке проводять з лапаротомного, люмботомічного або заднього доступу. Відкрита операція дає можливість більш радикально виконати втручання, мобілізувати пухлину від навколишніх органів та судин, забезпечити надійний гемостаз, попередити низку ускладнень і, що особливо суттєво, здійснити ретельну ревізію та видалити регіонарні метастази. Тут слід зазначити ще одну деталь. При поширених пухлинах з метастазами не завжди слід прагнути високої радикальності на шкоду безпеки самої операції. Залишення невеликих ділянок пухлини або її капсули на нижній порожнистій вені, нирковій ніжці, печінці не вирішить питання про повне лікування хворого, але може вберегти його від серйозних ускладнень. Передопераційну підготовку, ведення операційного та післяопераційного періодів здійснюють за тими самими принципами, що і при втручаннях із приводу доброякісних пухлин.

Хірургічні підходи до метастазів злоякісної феохромоцитоми визначаються їх локалізацією, розмірами, кількістю. Як відомо, найчастіше їх спостерігають у печінці, легенях, кістках, регіонарних лімфовузлах. У випадках одиничних метастазів невеликих розмірів можуть бути спроби їх хірургічного видалення. У клініці



Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України прооперували шістнадцятирічну дівчину з приводу феохромоцитомою правої надниркової залози. Після операції настала ремісія. Припинилися кризи артеріальної гіпертензії, нормалізувався рівень катехоламінів. Через два роки в пацієнтки відновилася клініка захворювання. Під час обстеження було виявлено одиничний метастаз до 5,0 см у правій легені. Хвору прооперували в пульмонологічній клініці – провели резекцію верхньої частки правої легені з пухлиною. Патогістологічний висновок – метастаз злоякісної феохромоцитомою. Хвора одержала додатковий курс дистанційної променевої терапії. Дівчина одужала. Пацієнтка спостерігалася у клініці протягом 8 років без ознак рецидиву захворювання. При кісткових метастазах практикується їх резекція з цементопластикою за показаннями. В останні роки, завдяки розробці методик малоінвазивних інструментальних втручань (радіочастотна, лазерна, ультразвукова абляція, емболізація судин пухлини), з'явилася можливість частіше і широко виконувати втручання на метастазах, що сприяє підвищенню результативності лікування. У разі радикального хірургічного видалення злоякісної пухлини (за вітчизняною класифікацією) та при відсутності метастазів додаткового лікування (ад'ювантна терапія), як правило, не призначають. Достатніми є періодичний гормональний контроль та використання візуалізуючих методик (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія). Призначення додаткового лікування у вигляді променевої, медикаментозної терапії та інших засобів консервативної терапії буває необхідним за наявності поширеної неоперабельної пухлини, первинної чи рецидивної, після нерадикальної операції, при появі в момент проведення операції або у віддалений період віддалених метастазів. Консервативну терапію призначають хворим, яких через тяжкий соматичний стан не можна прооперувати.

Видалення первинного вогнища злоякісної феохромоцитомою за наявності віддалених метастазів не призводить до одужання чи збільшення термінів виживання хворих [73, 74]. Однак у деяких випадках після видалення основної пухлини вдається досягти збільшення тривалості п'ятирічного виживання до 34–60 % хворих, особливо при використанні додаткових лікувальних методик [21, 22, 75, 76]. Описано випадки одужання після видалення основної пухлини та резекції нечисленних метастазів у печінці, кістках [75, 77, 78]. А. Ramon-Gonzales та С. Jimenez проаналізували результати лікування 113 пацієнтів із метастатичною феохромоцитомою [75]. Вони порівняли тривалість виживання у двох групах хворих. У 89 (79 %) пацієнтів було видалено основну пухлину, 24 (21 %) хворих не прооперували. Середня тривалість виживання оперованих хворих становила 148 (112,8–183,2) місяців. У другій групі ця величина дорівнювала 36 (27,2–44,8) місяців. Синхронні метастази виявили у 53 (46 %) хворих. Серед тих пацієнтів у групі, яких прооперували, середня тривалість виживання була більшою, ніж серед неоперованих, – 85 (64,5–105,4) та 36 (29,7–43,3) місяців відповідно.

Хірургічне лікування парагангліом проводять за загальнохірургічними принципами, прийнятими для пухлин залежно від їх локалізації (заочеревинний про-

стір, малий таз, грудна клітка, шия). В останні роки з'явилися думки про більш стримані, щодо оперативного лікування, підходи до парасимпатичних парагангліом голови і шиї. Пояснюють це тим, що більшість із них є доброякісними, гормонально-неактивними. Вони повільно ростуть, а операції в цих зонах небезпечні через високий ризик ушкодження судин та нервів, з якими ці пухлини бувають інтимно пов'язані. У разі необхідності рекомендують дистанційну променеву терапію або прецизійні хірургічні методики (гамма-ніж) [79, 80].

### 7.2.2. Радіоізотопна терапія

Радіоізотопна терапія злоякісної феохромоцитоми та метастазів на даний час є найбільш широко застосовуваним методом. Було встановлено, що препарат “Метайодбензилгуанідин” є аналогом норадреналіну і має здатність накопичуватися в секреторних гранулах хромафінних клітин. Ця властивість дозволяє використовувати його для діагностики феохромоцитом/парагангліом. Будучи міченим ізотопом йоду  $^{131}\text{I}$  або  $^{123}\text{I}$ , препарат вибірково накопичується у хромафінній пухлині, й за допомогою спеціальної апаратури можна отримати сцинтиграму, характер якої свідчить про наявність чи відсутність пухлини. Результати застосування  $^{131}\text{I}$ -MIBG для діагностики хромафінних пухлин стали передумовою використання його з лікувальною метою. Збільшення дози радіоактивного йоду в препараті призводить до того, що він, надійшовши до клітин пухлини, у процесі метаболізації перетворюється в джерело  $\beta$ -випромінювання, яке спричиняє загибель пухлинних клітин [81–84]. Уперше MIBG для лікування злоякісної феохромоцитоми застосували в 1983 р. J. Sisson та ін. [81]. П'ятеро хворих отримали від двох до чотирьох доз препарату – по 99–197 мСі кожна. У двох пацієнтів спостерігали чітке об'єктивне та суб'єктивне поліпшення. Ця ж група дослідників у 1991 р. повідомила про досвід лікування 28 хворих [85]. Пацієнти одержали від однієї до шести доз препарату, що містили 97–302 мСі. Часткове зменшення розмірів пухлини спостерігали у 8 осіб, зниження рівня катехоламінів – у 12. Ознаки загальної слабості, нудота, блювання, зниження апетиту мали місце у 21 хворого, незначна лейкопенія та тромбоцитопенія – в 3.

У наступні роки було розроблено основні принципи тактики радіоізотопної терапії злоякісної феохромоцитоми препаратом  $^{131}\text{I}$ -MIBG [86–91]. Лікування показано при злоякісній феохромоцитомі/парагангліомі: неоперабельній або нерадикально оперованій, за наявності метастазів, у разі розвитку рецидивів, які не можна видалити, та появи метастазів у віддалений період. Обов'язковою умовою є перевірка чутливості до препарату. При низьких показниках накопичення препарату після прийняття діагностичної дози призначення лікувальної дози є недоцільним. Запропоновано та апробовано основні схеми лікування. Перша передбачає використання малих доз препарату, які вводять повторно, друга – одноразове призначення великих доз. Було розроблено критерії оцінки ефективності лікуван-

ня за рядом головних показників. Заміна в препараті  $^{131}\text{I}$  на  $^{123}\text{I}$  не призвела до зниження його лікувального ефекту і в ряді випадків є навіть кращою.

В онкологічній практиці результати лікування тим чи іншим препаратом або способом оцінюють за двома групами показників: пацієнторієнтованими і пухлиноорієнтованими кінцевими точками. До перших належать загальне виживання (overall survival) та якість життя (quality of life).

Показник загального виживання визначають як час від моменту початку терапії до смерті хворого. Він є “золотим стандартом”, що демонструє клінічну ефективність протипухлинної терапії. Показник якості життя відображає суб’єктивну відповідь на лікування самим пацієнтом. Його визначають за допомогою спеціальних анкет. Пухлиноорієнтована об’єктивна відповідь (objective response rate) лікування включає оцінку зміни розмірів пухлини шляхом визначення її лінійних розмірів за допомогою методів візуалізації (комп’ютерна і магнітно-резонансна томографія). Виділяють повну відповідь (complete response) – зникнення всіх осередків ураження терміном щонайменше 4 тижні; часткову відповідь (partial response) – зменшення розмірів вогнищ пухлини на 30 % і більше. Існують категорії – стабілізація захворювання (stable disease); немає змін; прогресування захворювання (progressive disease) – збільшення пухлини на 20 % і більше або поява нових вогнищ. Необхідною мінімальною тривалістю лікувального ефекту вважають 4 тижні, при цьому об’єктивну відповідь розраховують як суму часткового та повного ефектів. Крім того, беруть до уваги суб’єктивну відповідь (subjective response rate) щодо зміни статусу хворого, зменшення або зникнення симптомів захворювання (біль, явища інтоксикації та ін.). Для феохромоцитоми як показник ефективності слід додати зниження рівня секреції катехоламінів та поліпшення (зникнення) відповідних клінічних ознак.

У літературі є значна кількість робіт, присвячених аналізу лікування злоякісної феохромоцитоми  $^{131}\text{I}$ -MIBG. У більшості з них описано лікування невеликої кількості пацієнтів, що недостатньо для отримання та оцінки достовірних даних щодо ефективності даного методу. В цьому відношенні заслуговують на увагу статистики, які відображають досвід лікування значної кількості хворих. Наприклад, в оглядовій роботі D. Kayano та S. Kinuya представлено зведені дані 11 авторів, які лікували 346 хворих [84]. Результати лікування диференційовано розглядали в репрезентативних групах хворих, яких лікували невеликими та значними дозами препарату. Загалом позитивний клінічний та гормональний ефект після повторного призначення малих доз  $^{131}\text{I}$ -MIBG було зареєстровано в 0–63 та 10–71 % випадків відповідно. Після одноразового прийняття великих доз препарату ці показники дорівнювали 10–71 і 23–90 %.

У п’яти серіях, які налічували 202 хворих, представлено результати лікування з використанням малих доз препарату для повторного введення. Пацієнти отримували по 3,6–11,1 GBq за 1–6 сеансів. Об’єктивну відповідь, тобто часткове зменшення та, рідко, повне зникнення пухлини, спостерігали в середньому у 21 % (1–30) хворих. Зниження рівня катехоламінів відзначали в середньому

в 36 % (10–50) пацієнтів, клінічне (симптомне) поліпшення – в 50 % (23–76). Лікування трьох груп хворих (92 особи) великими дозами (14,3–42,9 GBq, 1–3 сеанси) супроводжувалося більш відчутними результатами. Часткову або повну відповідь пухлини на лікування спостерігали у 42 % (27–63) хворих, зниження рівня катехоламінів – у 53 % (35–71); сумарно поліпшення відзначено у 13 % пацієнтів. У двох серіях лікування хворих (52 особи) призначали проміжні дози 6,8–25,9 GBq, у середньому 15,4, які хворі отримували 1–8 разів. Об’єктивну відповідь було отримано в 42 % випадків. Гормональну ремісію відзначено в 63 % пацієнтів, клінічне покращення – у 87 % хворих.

Одним із недоліків  $^{131}\text{I}$ -MIBG є його порівняно невисока специфічність. Певна частина молекул MIBG не накопичує радіоактивного йоду (до 30 %), і в результаті сумарна радіоактивність, що доставляється до пухлини, нижча. Цей фактор спонукав створити препарат, що має вищу специфічну активність (high-specific-activity), – HSA  $^{131}\text{I}$ -MIBG. Він отримав назву iobenguam –  $^{131}\text{I}$ . Фактично цей препарат є MIBG, майже всі молекули якого мічені  $^{131}\text{I}$ , що сприяє значному збільшенню його радіоактивності. Використання HSA  $^{131}\text{I}$ -MIBG у ряді зарубіжних клінік для лікування метастатичної феохромоцитоми показало його ефективність та переваги порівняно з традиційним  $^{131}\text{I}$ -MIBG [92–96]. У США отримано аналог цього препарату “Azedra”, дозволений для клінічного застосування [97]. D. Рума та ін. узагальнили досвід 10 центрів, де препаратом iobenguam –  $^{131}\text{I}$  лікували 74 хворих із злоякісною феохромоцитомою/парагангліомою [95]. Середня терапевтична його доза відповідала 35,7 GBq (3,8–40,5) або 965 mCi (102–106). По 2 дози з інтервалом 3,4 (2,7–7,6) місяця одержали 50 (74 %) пацієнтів. Клінічний ефект у вигляді покращення стану хворих, контролю артеріального тиску, зниження доз антигіпертензивної терапії не менше ніж на 50 % спостерігали в 33 (49 %) із 68 пацієнтів протягом у середньому 8,0 (0,1–60,0) місяців. Паралельно відзначали зниження вмісту катехоламінів у крові (в 42 % обстежених хворих) та сечі (у 31 %) протягом 12 місяців. Реакцію пухлини у вигляді стабілізації (44) або часткового зменшення (15) спостерігали в 59 (92 %) із 64 пацієнтів. Тривалість виживання загалом досягала 37 (31–49) місяців, після двох доз – 44 (32–>60). Побічні ефекти мали загальний та/або гематотоксичний характер, як і при лікуванні стандартним препаратом  $^{131}\text{I}$ -MIBG.

Пептидний гормон соматостатин, що гальмує виділення гормону росту гіпофізом, виявляють у клітинах центральної та периферичної нервової системи, підшлунковій і надниркових залозах, кишечнику, нирках, простаті. Крім виконання інших фізіологічних функцій, він пригнічує ріст нормальних та пухлинних клітин шляхом зв’язування зі специфічними рецепторами на їх поверхні. Відомі п’ять підтипів соматостатинових рецепторів, кількість яких у нейроендокринних пухлинах є значною. Зокрема, у феохромоцитомі найчастіше виявляють рецептори 2-го та 3-го підтипів. Оскільки соматостатин має короткий період напіврозпаду, було отримано стійкіші його аналоги – октреотид, ланреотид, пасиреотид, які застосовували при лікуванні нейроендокринних пухлин, у тому числі феохромоцитомою [98–101].

Октреотид, як найчастіше використовуваний препарат, має здатність гальмувати прогресування цих пухлин шляхом пригнічення інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF1) та ангиогенезу [102]. Аналоги соматостатину, мічені радіоактивними ізотопами, знайшли застосування в діагностиці нейроендокринних пухлин, зокрема, (111) Indium-octreotide, (177) Lutetium (Lu)-DOTA – octreotide, (99) Yttrium (Y)-DOTA – lanreotide. Було відзначено підвищення ефективності діагностики при сумісному використанні <sup>131</sup>I-MIBG та аналогів соматостатину [103]. За наявності чутливості хромафінних пухлин до накопичення мічених аналогів соматостатину були спроби використання їх з лікувальною метою, попередньо збільшивши ізотопне “навантаження” препаратів [104–106]. F. Forrer та ін. опублікували результати лікування 28 хворих зі злюкисною феохромоцитомою/парагангліомою міченим аналогом соматостатину – [DOTA-Тур(3)]-octreotide (DOTATOC) [107]. З них 25 хворих отримали сумарно по 200 mCi/m<sup>2</sup> поверхні тіла кожен [(90)Y] DOTATOC, ще 3 пацієнти одержали одноразово по 100 mCi/m<sup>2</sup> [(90)Y] DOTATOC, потім двічі по 200 mCi/m<sup>2</sup> [<sup>177</sup>Lu] DOTATOC. Часткову ремісію було відзначено у 2 хворих, незначну – в 5. Стабілізацію росту пухлини спостерігали у 13 пацієнтів, прогресування – в 6. У періоди спостереження від 6 до 50 місяців тривалість прогресування росту пухлини коливалася від 3 до понад 42 місяців. Під наглядом продовжували перебувати 19 осіб: 10 – з позитивною динамікою, 9 – зі стабільним перебігом. Побічні ефекти лікування були незначними. Порівняльна оцінка результатів лікування злюкисної феохромоцитомою/парагангліоми традиційним <sup>131</sup>I-MIBG та міченими аналогами соматостатину свідчить про переваги останньої методики [104]. У групі з 22 хворих з метастатичною феохромоцитомою/парагангліомою 11 пацієнтів отримували лікування <sup>131</sup>I-MIBG, 8 – октреотидом, міченим (90)Y, 1 – (177)Lu, 2 одержували змішану терапію. Усього проведено 30 сеансів лікування. Стабілізація пухлинного росту після лікування октреотидом (100 %) була вищою, ніж після лікування <sup>131</sup>I-MIBG (62,5 %). Більш тривалим був період виживання без прогресування росту пухлини та загального виживання – 38,5 та 60,8 місяця після лікування октреотидом порівняно з цими показниками після лікування <sup>131</sup>I-MIBG – 20,6 і 41,2 місяця відповідно. Спостерігали ще більш виражені відмінності при порівнянні цих показників у групі хворих зі злюкисною парагангліомою.

Одну з найбільших статистик за результатами лікування злюкисної феохромоцитомою/парагангліоми аналогами соматостатину представили S. Satpathy та ін. [108]. Автори узагальнили дані 12 дослідників, які лікували 201 хворого. Пухлиноорієнтовану об’єктивну позитивну відповідь (результат) спостерігали у 25 % (19–32) пацієнтів. Клінічне і “гормональне” поліпшення відмічено у 61 та 64 % випадків. Побічні ефекти були незначними – у вигляді нейтропенії (3 %), тромбоцитопенії (9 %), лімфопенії (11 %), нефротоксичності (4 %). Очевидно, покращення результатів лікування слід очікувати в міру отримання нових таких препаратів.

Хіміотерапія є другим за значимістю та ефективністю методом лікування метастатичної феохромоцитомою/парагангліоми. Об’єктами цитостатичної терапії можуть бути поширені первинні та рецидивні пухлини, залишкові пухлини після

виконання нерадикальних операцій, метастази. Її пропонують також за неможливості проведення лікування  $^{131}\text{I}$ -MIBG (відсутність накопичення діагностичної дози) або в разі бурхливого прогресування росту пухлини після проведеного радіоізотопного лікування. Застосовувані з цією метою препарати мають неспецифічну, цитотоксичну дію на клітини пухлини, що приводить до затримки їх росту і загибелі. Певною мірою вони впливають на здорові клітини та тканини організму. Це може бути причиною ускладнень та іноді змушує відмовитися від використання тих чи інших препаратів. Спроби лікування злоякісної феохромоцитомою препаратами типу дисплатини, 5-фторурацилу, метотрексату, стрептозотоцину, дакарбазину та інших у вигляді монотерапії або в різних поєднаннях виявилися здебільшого мало- чи безуспішними [109–111]. У 1985 р. Н. Keiser та ін. лікували 3 хворих комбінацією з циклофосфаміду, вінкрестину та дакарбазину; цикли повторювали через 21–28 днів [112]. У двох випадках було відзначено зменшення розмірів пухлини, в одному – стабілізацію протягом 6 місяців. У пацієнтів паралельно знижувався артеріальний тиск. Через 3 роки С. Averbuch та ін. остаточно оформили схему лікування цими препаратами: циклофосфамід – 750 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла, вінкрестин – 1,4 мг/м<sup>2</sup>, дакарбазин 600 мг/м<sup>2</sup> на перший день та 600 мг/м<sup>2</sup> – на другий; цикли повторювали через 21 день [113]. З 14 хворих повну (1) або часткову (7) відповідь пухлини спостерігали у 8 (57 %) випадках тривалістю до 21 місяця. Гормональний ефект мав місце в 11 (78,5 %) пацієнтів терміном до 22 місяців. Побічні ефекти (нудота, блювання, лейкопенія, парестезія) були помірно вираженими. Ця комбінація надалі отримала назву “схема Averbuch” (CVD).

У наступні роки з’явилися публікації, що відображали результати лікування злоякісної феохромоцитомою/парагангліомою за вказаною схемою. Більшість із них ґрунтувалася на невеликій кількості спостережень – не більше 7–8, тому судити про ефективність методу було дуже важко. Деяку ясність може внести аналіз збірних статистик, в яких підбито підсумок лікування достатньої кількості хворих. В огляді N. Niemeijer та ін. наведено дані чотирьох авторів, які лікували 50 хворих із злоякісною феохромоцитомою [114]. Повну відповідь пухлини (зникнення) спостерігали в середньому в 4 % випадків (1–15), часткову (зменшення) – у 37 % (25–51), стабілізацію – в 14 % (7–27). У двох роботах (35 хворих) відзначено зниження екскреції катехоламінів у 16 із 18 пацієнтів (88 %) та в 10 із 17 (58 %). Хворі отримували 7 і 17 циклів лікування. Середня тривалість виживання в одному дослідженні досягала 3,3 року, в іншому – загальне п’ятирічне виживання становило 51 %. Загалом частковий ефект у вигляді зменшення розмірів пухлини і зниження секреції катехоламінів було відмічено у 37 та 40 % випадків.

Найбільший досвід проведення хіміотерапії злоякісної феохромоцитомою мали М. Ayala-Ramirez та ін. [115]. На лікуванні перебували 52 хворих: 21 – з первинними іноперабельними пухлинами і 31 – з рецидивами та/або метастазами після хірургічного лікування. Пацієнти отримували різні комбінації протипухлинних препаратів – циклофосфамід, дакарбазин, доксорубіцин, етопозид, вінкрестин та ін. У середньому кожен хворий одержував по 6,9 циклу лікування. У 17 (33 %)



пацієнтів відзначено позитивні результати лікування у вигляді зменшення розмірів пухлини (9), зниження артеріального тиску, зменшення потреби в антигіпертензивних засобах (4), зменшення розмірів пухлини та зниження тиску (4). Із загальної групи у 31 (59,6 %) хворого були ознаки гіперкатехоламінемії та високий артеріальний тиск. Вони приймали в середньому по чотири типи антигіпертензивних препаратів. У 6 (19,3 %) після першого прийняття засобів артеріальний тиск знизився більш ніж на 50 % і зменшилася потреба в препаратах. У загальній групі хворих (52) п'ятирічне виживання становило 51 % (38–67) пацієнтів. У підгрупі з позитивними результатами лікування (17) тривалість виживання загалом була 6,4 (5,2–16,4) року. В підгрупі з відсутністю результатів (35) цей показник дорівнював 3,7 (4,0–7,5) року. В 30 хворих із синхронними метастазами середня тривалість виживання становила 3,7 (2,9–5,1) року, в 22 пацієнтів із метакронними метастазами – 7,6 року. Цікавими є результати спостереження протягом 22 років за 18 хворими зі злякисною феохромоцитомою, яких лікували за протоколом CVD [116]. Повної ремісії було досягнуто у 2 (11 %) пацієнтів, часткової – у 8 (44 %) хворих. У пацієнтів з позитивним ефектом лікування тривалість виживання в середньому дорівнювала 3,8 року, в тих, хто лікувався без позитивних результатів, – 1,8 року. Побічні ефекти були виражені помірно.

Увагу клініцистів в останні роки привернув ще один протипухлинний препарат – темозоломід (temozolomide). Він є похідним дакарбазину та позитивно зарекомендував себе при лікуванні нейроендокринних пухлин. Уперше його використали M. Kulke та ін., які лікували групу з 29 хворих з різними нейроендокринними пухлинами, серед яких у 3 пацієнтів була феохромоцитома [117]. Загалом позитивний біохімічний ефект зареєстрували в 40 % хворих, розміри пухлини зменшились у 25 % пацієнтів. Надалі J. Nadoux та ін. повідомили про лікування 15 хворих із злякисною феохромоцитомою [118]. Препарат призначали перорально по 172 мг/м<sup>2</sup>/добу циклами по 5 днів із повторенням через 28 днів. Часткову позитивну відповідь пухлини (зменшення) відзначено в 5 (33 %) хворих, стабілізацію – у 7 (47 %), прогресування – в 3 (20 %). Період без прогресування росту пухлини в середньому становив 13,3 місяця, спостереження тривало 35 місяців. До 2020 р. у літературі були відомості про лікування 26 хворих з метастатичною феохромоцитомою [119]. Режим приймання та клінічна ефективність препарату приблизно відповідали представленим у попередньому огляді. У 21 випадку проводили монотерапію темозоломідом, і за ефективністю вона не поступалася лікуванню за протоколом CVD, що дозволяє говорити про перспективність клінічного використання препарату для лікування злякисної феохромоцитоми/парагангліоми. Наведені вище дані свідчать про те, що хіміотерапія злякисної феохромоцитоми, проведена переважно з використанням протоколу CVD, має безперечний позитивний паліативний ефект у частини хворих у вигляді полегшення клінічного стану, затримки росту пухлини, подовження життя.

Через загальну токсичність застосування хіміопрепаратів у більшості випадків супроводжується побічними ефектами різного ступеня вираження і різної часто-



ти. Вони спонукають зменшувати дози препаратів, робити перерви у лікуванні чи взагалі відмовитися від нього. Інтенсивність і частота ускладнень залежать від доз препаратів, які приймають хворі, тривалості лікування; можливі випадки непереносимості окремих засобів. Найчастіше виникають шлунково-кишкові розлади: відсутність апетиту, нудота, блювання, стоматит, діарея, порушення функцій печінки. Частими супутниками хіміотерапії є загальна слабкість, сонливість, адинамія, сухість шкіри, випадання волосся. Серйозними і небезпечними бувають гематотоксичні розлади. Вони можуть проявлятися у формі порушень кістково-мозкового кровотворення, зменшення кількості лімфоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, еритроцитів. У результаті в таких хворих знижується резистентність до інфекції, виникає ризик тромбоемболії, анемії. У віддалений період існує схильність до розвитку другої пухлини. Зменшують побічні ефекти хіміотерапії шляхом регулювання доз та режимів приймання препаратів, призначення симптоматичних засобів [109, 114–116, 120].

В останні роки з метою підвищення ефективності лікування та попередження ускладнень отримує розвиток новий напрямок хіміотерапії злоякісних пухлин – регулярна рівномірна терапія малими дозами хіміопрепаратів (metronomic chemotherapy). Замість переривчастого використання великих доз хіміопрепаратів хворі тривалий час приймають малі дози. При таких режимах клітини пухлини перебувають під постійним впливом препаратів і здебільшого усувається їх загальнотоксичний вплив на організм [121–123].

### **7.2.3. Дистанційна променева терапія**

Дистанційна променева терапія займає відносно скромне місце серед інших методик лікування злоякісної феохромоцитоми. Її основним завданням є підведення максимальної кількості променевої енергії до об'єкта опромінення – пухлини з метою гальмування росту, деструкції, забезпечивши паралельно мінімальну шкідливу дію на навколишні здорові тканини та органи. У недалекому минулому для цього застосовували недостатньо ефективні найпростіші двовимірні системи опромінення пухлин низькоенергетичними пучками електронів і фотонів з використанням індивідуалізованих захисних екранів, накладок та інших спеціальних засобів захисту, якими оснащували установки для променевої терапії. Опромінення проводили прямокутними полями у двох проекціях.

На даний час для променевої терапії використовують високоенергетичні пучки електронів, фотонів, протонів, нейтронів, важких іонів, які отримують за допомогою лінійних прискорювачів. Починаючи з 80-х років ХХ ст., завдяки впровадженню передових комп'ютерних технологій, які дозволяють одержувати тривимірні зображення пухлин, почав розвиватись новий напрямок – конформна променева терапія (conformal radiotherapy – CR). Вона дозволяє формувати поля опромінення, що підлаштовуються під локалізацію і форму пухлини, та, відповідно, збільшувати

доза променевої енергії, які доставляються до неї, паралельно зменшуючи навантаження на навколишні здорові тканини. Такі можливості особливо суттєві при опроміненні пухлин надниркових залоз, враховуючи їх часто неправильну форму, великі розміри, глибину залягання, тісне сусідство з нирками, печінкою, підшлунковою залозою, кишечником, спинним мозком. У подальшому методика конформної променевої терапії розвинулась у терапію з використанням модульованого за інтенсивністю пучка (intensity modulated radiation therapy – IMRT), що характеризується більш ускладненим тривимірним підходом. З різних кутів опромінення інтенсивність пучка може змінюватися, що розширює можливості формування дозового поля, максимально близького за формою та розмірами пухлини. Паралельно є можливість знизити інтенсивність опромінення прилеглих структур та зменшити побічні ефекти.

Показаннями до проведення променевої терапії, як і використання інших методик лікування, є наявність іноперабельних або рецидивних пухлин, нерадикальні операції із залишенням ділянок пухлини, синхронні та метасинхронні множинні метастази. Істотною позитивною стороною променевої терапії є можливість полегшення локальних симптомів, що викликаються пухлиною або метастазами через їх великі розміри чи розташування. До них належать больовий синдром та неврологічні розлади внаслідок проростання або здавлення пухлиною спинного мозку, нервових стовбурів (паралічі, парези, парестезії), центральні розлади при метастазах у головний мозок, кістковий біль. Іншою групою показань є порушення прохідності кишечника, дизуричні явища, здавлення нижньої порожнистої вени. У деяких випадках можна розраховувати на пригнічення гормональної активності пухлини в результаті зменшення її об'єму. Вибір режимів лікування первинних і рецидивних пухлин, метастазів здійснюють індивідуально з урахуванням їх об'єму, кількості вогнищ, характеру росту, взаємозв'язків з навколишніми органами, стану хворих, реакції на терапію.

Отримати повне й об'єктивне уявлення про значущість та ефективність дистанційної променевої терапії при злоякісній феохромоцитомі/парагангліомі досить важко. Більшість повідомлень на цю тему базується на описі 3–4 хворих з різним ступенем поширеності пухлинного процесу, яких лікували за різними показаннями і які раніше отримували інші методи лікування (операція, хіміотерапія та ін.). До цього слід додати використання різних режимів та доз опромінення, неоднорідний облік результатів. У огляді J. Vogel та ін. представлено зведені дані 16 авторів, які лікували 92 хворих (2–17 у кожній серії) протягом 1964–2012 рр. [124]. У 8 публікаціях ідеться про лікування 2–3 хворих і лише в 3 – від 10 до 15. Терапію призначали щодо рецидивних пухлин, метастазів різних локалізацій, переважно кісткових (9 серій). У 6 роботах вказано, що хворі на курс лікування отримували в середньому дозу 37 Gy (30–47). В інших групах найчастіше призначали дозу 20–55 Gy. Результати оцінювали за різними параметрами. Слід зазначити, що позитивний безпечний ефект було отримано в 7 із 9 груп хворих.

Більш об'єктивні дані про ефективність дистанційної променевої терапії можна одержати при розгляді достатніх за чисельністю однорідних груп хворих, яких лі-

кували у певних клініках з дотриманням прийнятих стандартів. У цьому відношенні цікавий досвід клініки National Institute of Health (США) (124), в якій протягом 1990–2012 рр. лікували 24 хворих із 47 вогнищами метастазів феохромоцитомі. Це були метастази у кістках (40–85 %), черевній порожнині (3–6 %), мозку (4–9 %). Для даних груп хворих середня сумарна та одноразова дози опромінення дорівнювали 32,6 і 3,9, 54,0 та 1,8, 30,3 і 2,1 Gy відповідно. Позитивної динаміки і стабілізації пухлинного процесу було досягнуто у 83,3 % випадків, прогресування – у 16,7 %, у середньому протягом 22,47 місяця. Встановлено дозозалежність ефектів опромінення. Відзначено зниження рівня катехоламінів у крові й сечі та хромограніну А в 62,5 % обстежених. Загалом поліпшення клінічного стану спостерігали у 81,1 % хворих, позитивну загальну динаміку – в 86,7 % при призначенні середньої сумарної та одразової лікувальних доз, що дорівнювали 31,8 і 3,3 Gy відповідно. Приблизно аналогічні дані навели W. Vreen та ін., які лікували 41 хворого зі 107 пухлинними осередками поширеної злоякісної феохромоцитомі: в кістках (69 %), м'яких тканинах (30 %), печінці (1 %) [125]. Середня сумарна доза опромінення дорівнювала 40 (6,5–7,0) Gy. Загальне п'ятирічне виживання становило 65 %. Покращення клінічного стану хворих спостерігали у 94 %, контроль пухлини – у 81 % випадків. Іншу репрезентативну групу із 17 хворих представили L. Fishbein та ін. [126]. Гальмування росту пухлини мало місце протягом 1 року в 76 % пацієнтів, клінічне поліпшення та гормональну відповідь відзначили в 94 %. Протягом 1 року живих було 60 % хворих. Середня лікувальна доза становила 40 Gy.

Проведення променевої терапії в частини хворих може супроводжуватися побічними ефектами різного ступеня вираження, які здебільшого залежать від індивідуальної чутливості та доз опромінення. Більшість з них має минулий оборотний характер, вони ліквідуються чи послаблюються після припинення лікування, короткочасних перерв, зменшення доз, приймання деяких симптоматичних засобів (дієта, анальгетики, антигістамінні засоби, етіол, паліфермін). За часом виникнення виділяють ранні та пізні реакції. Перші відзначають у процесі лікування або в найближчі кілька тижнів – місяців, другі – через декілька місяців і навіть років. Побічні ефекти променевої терапії виявляють в основному з боку тканин та органів, які потрапляють у зону опромінення, або ж вони мають загальний характер. До них належать загальна слабкість, нездужання, розлади сну, апетиту. З боку органів шлунково-кишкового тракту іноді відзначають нудоту, блювання, біль у животі, діарею, рідко – ентерит, порушення функцій печінки, особливо при опроміненні правосторонніх пухлин. Гіперпігментація, множинні телеангіектазії, атрофічні процеси, дерматити, а також сенсорно-моторні нейропатії, легеневий фіброз можуть мати місце у відстрочений період. Реакція з боку крові проявляється у вигляді анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії. Серйозними ускладненнями є порушення функцій нирок, аж до розвитку нефриту, але вони виникають рідко, іноді при порушеннях режимів опромінення. Слід пам'ятати, що паліативну променевою терапію проводять на тлі наявної у хворого злоякісної пухлини або метастазів, які самі негативно впливають на його стан, і багато пе-

рерахованих симптомів можуть бути наслідком пухлинної інтоксикації чи впливу гормонів, які продукує пухлина. Терапія, яку призначають для їх нейтралізації, може мати одночасно позитивний вплив і на побічні ефекти опромінення. Слід зазначити, що в останні роки значно зменшилася кількість публікацій, присвячених дистанційній променевої терапії. Це пов'язують з її відносно невисокою ефективністю, частими побічними ефектами та появою нових, більш результативних методів променевої терапії.

#### 7.2.4. Таргетна терапія

Таргетна терапія – інноваційна технологія лікування злоякісних пухлин. Вона має на меті здійснення спрямованого, специфічного впливу на молекулярно-генетичному рівні певних засобів (препаратів) на механізми, що регулюють процеси пухлинної трансформації клітин, проліферації, дисемінації, інвазивності, апоптозу. В нормі молекули гормонів, цитокінів, факторів росту, певних білків, ферментів взаємодіють з рецепторами клітини, а ті передають сигнал через мережу молекул, переважно білкових кіназ, до ядра, що визначає здатність клітин до проліферації, диференціювання, апоптозу, адгезії, ангиогенезу. В процесі канцерогенезу дана система піддається дисрегуляції і клітини зазнають злоякісної трансформації. Метою таргетної терапії за цих умов є недопущення проникнення в клітину пухлини різних стимуляторів росту і виключення передачі внутрішньоклітинних біохімічних сигналів, які дають можливість пухлинним клітинам жити та розмножуватися в ланцюжку біохімічних реакцій – сигнальних шляхів.

Гістологічними, імуногістохімічними і методами молекулярного аналізу клітин злоякісних хромафінних пухлин виявлено високий рівень експресії васкулярного ендотеліального фактора росту судин (VEGF), рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) типів А та В, компонентів теломеразного комплексу, білка 90 циклооксигенази, N-кадгерину. Ці фактори та інші вступають у взаємодію з клітинами пухлини через відповідні рецептори, які у великій кількості розташовані на поверхні пухлинних клітин і стимулюють інтенсифікацію їх росту, розмноження, поширення по організму. Іншим механізмом є ефект внутрішньоклітинної дії таргетних препаратів, що порушує процеси метаболізму, росту і розвитку пухлинних клітин, що в сукупності призводить до гальмування росту пухлини та її поширення.

Швидкорослі злоякісні пухлини потребують підвищеної доставки кисню, глюкози та інших поживних речовин, що стає можливим шляхом формування численних новоутворених судин, які живлять пухлину. Результати низки досліджень свідчать про те, що клітини пухлин здатні продукувати фактори формування судинної системи новоутворення, що сприяє його прогресивному росту. Певні типи таргетних препаратів (інгібітори ангиогенезу) мають здатність пригнічувати розростання судин у пухлинах, що може призводити до гальмування їх росту та масової загибелі клітин.

Відповідно до виявлених механізмів трансформації хромафінних клітин у злоякісні, було розроблено препарати, які проявляють свою дію на основних етапах процесів ракового переродження. Це вплив на певні клітинні мішені, серед яких рецептори, гени, деякі внутрішньоклітинні ферменти, білки. Далі – ушкодження позаклітинних структур, що забезпечують життєдіяльність пухлинних клітин, наприклад, живильних пухлин судин, виключення передачі внутрішньоклітинних біохімічних сигналів, які дозволяють малігнізованим клітинам жити і розмножуватися в ланцюжку біохімічних реакцій. Є таргетні препарати, здатні вводити у ракові клітини токсини, які вибірково знищують їх, оминаючи здорові клітини, і нарешті, можливо, впливаючи на деякі молекули, активувати імунітет, змушувати його розпізнавати та вбивати клітини пухлини.

Однією з найуніверсальніших характеристик процесів злоякісної трансформації клітин є активація процесів фосфорилування білків. У зв'язку з цим, специфічні інактиватори протейнінази являють собою великий клас таргетних препаратів. Крім згаданих вище EGFR та VEGF, відомий ряд факторів, таких, як епідермальний фактор росту (EGF), тромбоцитарний фактор росту (PDGF). Ці фактори беруть участь у процесах пухлинної трансформації через активацію відповідних рецепторів. Блокада їх рецепторів у клітинах здатна перервати процес канцерогенезу. Серед останніх одна з провідних позицій належить рецепторам тирозинкінази. Отримані інгібітори (ерлотиніб, gefitinіб та ін.) позитивно зарекомендували себе в експерименті.

На даний час відомі близько 15 таргетних препаратів, які застосовують для лікування різних видів злоякісних пухлин. Вони представлені двома типами сполук, що мають різні властивості, – великими молекулами (моноклональними антитілами) та малими молекулами. Малі молекули мають здатність проникати через клітинну мембрану, беруть участь у блокаді сигнальних шляхів та/або впливають на мішені всередині клітини як інгібітори. Більшість із них є інгібіторами тирозинкінази. До назви препаратів цієї групи додають закінчення *-іб* (інгібітор білків) (сунітиніб, іматиніб та ін.). Моноклональні антитіла не мають здатності проникати через клітинні мембрани, діють на поверхні злоякісних клітин, блокують певні рецептори, тим самим нейтралізують ефекти низки факторів росту, що стимулюють розмноження та диференціацію клітин. До їх назви додають закінчення *-маб* (моноклональні антитіла) (цетуксимаб, трастузумаб та ін.).

У літературі в останні роки з'являється все більше повідомлень про застосування таргетної терапії при хромафінних пухлинах. Наприклад, М. Ayala-Ramirez та ін. повідомили про лікування 17 пацієнтів препаратом “Сунітиніб”, інгібітором тирозинкінази з вираженою антиангіогенною дією [127]. Його призначали по 37,5–50,0 мг на добу. Оцінити результати лікування можна було в 14 хворих. У трьох випадках лікування було припинено через побічні ефекти. У 3 (21,4 %) пацієнтів спостерігали зменшення розмірів пухлини (partial response), у 5 (35,7 %) – стабілізацію, в 6 (43 %) – прогресування. Загалом у 8 (57 %) хворих було відзначено клінічне покращення (зниження артеріального тиску, зменшення болю) разом із гальмуванням росту пухлини. Середня тривалість виживання становила 26,7 місяця.

У низці великих оглядових робіт [111, 128–130] наведено характеристики різних класів таргетних препаратів, механізмів їх дії, клінічної ефективності при злоякісній феохромоцитомі/парагангліомі. Обнадійливим моментом є спроба застосування таргетних препаратів у поєднанні з променевими методиками. Загалом таргетна терапія злоякісної феохромоцитоми поки що не вийшла за рамки клінічного експерименту. Апробуються різноманітні препарати (сунітініб, аксітініб, розопаніб, кабозантініб та ін.). Кількість включених у дослідження хворих не перевищує 5–10 осіб. Ефективність визначають за різними параметрами, що в сукупності не дозволяють оцінити лікувальні можливості таргетних препаратів. Майже всі автори відмічають той чи інший ступінь частоти та вираження побічних ефектів при таргетній терапії, що в деяких випадках змушують припинити лікування. До таких ускладнень належать шкірний висип, діарея, загальна слабкість, головний біль, алергічні реакції, нефро- і гепатотоксичність.

### 7.2.5. Імунотерапія

Імунотерапія є ще одним перспективним напрямком у лікуванні злоякісних пухлин, у тому числі хромафінних. У цих хворих зазвичай спостерігають пригнічення імунної реактивності. Метою імунотерапії є застосування препаратів, що стимулюють імунну відповідь на злоякісну пухлину. До них належать моноклональні антитіла, які здатні вибірково доставляти протипухлинний препарат у злоякісні клітини. Іншим варіантом може бути використання засобів – модифікаторів біологічної відповіді, що підвищують активність імунної системи пацієнта для боротьби з пухлиною. Найбільш відомим препаратом цієї групи є інтерферон  $\alpha$ -2. Він активує природні клітини – кілери, зокрема Т-лімфоцити та інші, які здатні впізнавати і знищувати клітини пухлини. Препарат застосовують при деяких нейроендокринних пухлинах, меланомі, раку нирки.

J. Nadoux та ін. повідомили про результати лікування 14 хворих з метастатичною феохромоцитомою препаратом інтерферону  $\alpha$ -2 – peginterferon [131]. У 12 пацієнтів вдалося досягти стабілізації росту пухлини. Середня тривалість виживання без прогресування росту пухлини становила 17,2 місяця, тоді як для хворих, які не отримували цього виду терапії, вона дорівнювала 9,4 місяця. Поліпшення клінічного стану спостерігали в 6 з 10 пацієнтів, метаболічного – в 4. Середня виживаність дорівнювала 7,5 року. До побічних ефектів приймання інтерферону належать головний біль, біль у м'язах, озноб, зниження апетиту, втомлюваність, нейтро-, тромбоцитопенія. Певні надії покладають на нові препарати – імунокоректори пембролізумаб та ніволумаб. Пембролізумаб апробовано у групі з 128 хворих з рідкісними формами раку, серед яких було 9 осіб із злоякісною феохромоцитомою [132]. Позитивний клінічний ефект спостерігали в 75 % випадків. Стабілізація росту пухлини понад 4 місяці мала місце в 6 з 8 хворих, в одного вона зменшилася на 56 %.

Оцінюючи ефективність перелічених методів лікування злоякісної феохромоцитомі/парагангліомі, слід зазначити, що в більшості випадків хворих лікували



декількома методами, в різних обсягах та послідовності. Наприклад, після “розвантажувальної” операції призначали лікування  $^{131}\text{I}$ -MIBG, а після нього – хіміотерапію або, при неможливості видалення первинної/рецидивної пухлини і множинних метастазах, дистанційну променеви терапію в поєднанні з хіміотерапією та/або таргетною. Таких поєднань може бути досить багато, і визначити ефективний внесок кожного з методів дуже важко. Слід пам’ятати також про різну індивідуальну чутливість пухлини в окремих пацієнтів до тих чи інших препаратів або методик. Невелика кількість спостережень в окремих серіях робить отримання об’єктивних висновків ще більш важким.

У зв’язку з тим, що, за сучасними уявленнями, основною ознакою злоякісності феохромоцитоми є наявність метастазів, виникають певні труднощі щодо прогнозу і тактики ведення оперованих хворих, в яких на момент хірургічного втручання метастази відсутні. Існують різні схеми, що включають ряд ознак, які орієнтовно дозволяють судити, якою є видалена пухлина – доброякісною чи злоякісною. До них можна віднести окремі клінічні, морфологічні та генетичні характеристики пухлини. Предикторами малігнізації вважають молодий вік пацієнтів (особливо <20 років), екстраадреналову локалізацію пухлини, розмір >5,0 см, масу >80,0 г, окремі гістоморфологічні ознаки та їх поєднання, а також наявність мутацій певних генів, особливо сімейства сукцинатдегідрогенази.

Користуючись набором перерахованих характеристик, клініцист з певною часткою ймовірності може зробити висновок про наявність певного типу пухлин. Важливим є питання про режими та обсяги обстеження хворих після видалення феохромоцитоми. Очевидно, найпростішим варіантом було б дослідження катехоламінів та виконання ком’ютерної і магнітно-резонансної томографії один раз на 6 місяців протягом перших 3–5 років після операції, а потім через кожні 12 місяців з урахуванням вихідних морфологічних характеристик видаленої пухлини. При виявленні підвищення рівня катехоламінів у крові та сечі топічну діагностику слід проводити невідкладно.

Підсумовуючи дані щодо результатів лікування метастатичної феохромоцитоми, можна зробити деякі висновки. Практично жоден метод не є радикальним (not cure) і не призводить до виліковування хворого зі злоякісною феохромоцитомою. Використання різних обмежених за обсягом оперативних втручань, терапевтичних схем зрештою сприяє подовженню життя та забезпеченню прийнятної, з певною часткою ймовірності, якості життя пацієнта. Винятком можуть бути поодинокі випадки, що належать до розряду казуїстики, коли при видаленні пухлини і наявності поодиноких операбельних метастазів вдається вилікувати хворого. У ряді клінік, що займаються ендокринною хірургією, зокрема, лікуванням хромафінних пухлин, склалися певні підходи та схеми лікування, тут віддають перевагу тим чи іншим методикам, рекомендують послідовність їх призначення, обсяги, принципи обліку результатів. Це видно з появи низки алгоритмів лікування злоякісної феохромоцитоми, які нерідко різняться за вищезазначеними параметрами. Загалом їх можна описати так. Рекомендують хі-



рургічне видалення пухлини або резекцію, якщо адреналектомію з пухлиною не можна здійснити з технічних причин. Нечисленні метастази, якщо вони доступні, видаляють хірургічним шляхом або з використанням міні-інвазивних методик (радіочастотна, мікрохвильова, лазерна абляція, емболізація та ін.). Далі у певній послідовності рекомендують променеві та медикаментозні методи лікування. Протягом усього періоду лікування проводять медикаментозну терапію блокаторами рецепторів катехоламінів або препаратами, що пригнічують їх продукування.

На окрему увагу заслуговує принцип, що фігурує в багатьох рекомендаціях, – спостерігай і вичікуй (watch and wait). Деякі клініцисти за наявності невеликого об'єму пухлини, що залишилася, нечисленних дрібних метастазів у поєднанні з певними морфологічними ознаками вважають можливим дотримуватися вичікувальної тактики з контрольним обстеженням хворих через 3–6 місяців. У разі відсутності прогресивного росту пухлини, появи нових метастазів можна продовжити спостереження. За наявності ознак росту пухлини, при появі додаткових метастазів призначають променеву та/або медикаментозну терапію. На підставі таких підходів вважають за можливе виділення пухлин, що повільно і швидко ростуть. Наприклад, якщо пухлина росте більш ніж на 20 %, що визначають за допомогою комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, вона належить до тих, що швидко ростуть. Іноді вважають за можливе просто враховувати факт збільшення пухлини. За наявності пухлини, що швидко росте, ставлять питання про проведення подальшої променевої та медикаментозної терапії.

З такими підходами навряд чи можна погодитись. Уже сам факт залишення в організмі вогнищ злоякісної пухлини без спроб впливу на них суперечить, на нашу думку, основним принципам онкології – максимальне, наскільки можна, видалення з організму малігнізованої тканини. Залишення навіть невеликого її об'єму та на короткий проміжок часу загрожує подальшим неконтрольованим ростом пухлини, появою нових метастазів. Слід також враховувати індивідуальні характеристики кожного новоутворення. Іноді пухлина без видимих причин починає прогресивно збільшуватися, з'являються нові метастази, і можливості боротьби з нею різко звужуються. У зв'язку з цим, недоцільно дотримуватися тактики watch and wait.

Традиційно більшість хірургів і фахівців, які займаються лікуванням гормонально-активних хромафінних пухлин, усе ж таки дотримується активної тактики. У випадках іноперабельної пухлини з множинними метастазами або після неповного видалення рекомендують провести діагностичне сканування з препаратом  $^{131}\text{I}$ -MIBG. За його допомогою можна отримати уявлення про об'єм пухлинної тканини, що залишається, локалізацію і кількість метастазів. Слід пам'ятати, що до 30 % пухлин не накопичують препарату, і тоді можна рекомендувати виконати сканування з одним із аналогів соматостатину, які мають більшу афінність до тканини злоякісної феохромоцитоми порівняно з  $^{131}\text{I}$ -MIBG. При позитивних результатах ізотопного тестування для лікування використовують один із зазначених препаратів у стандартних або великих дозах залежно від поширеності пухлини. Подальші заходи залежать від досвіду та установок клініки, результатів лікування

<sup>131</sup>I-MIBG, стану хворого. За відсутності ознак наявності пухлини та метастазів подальше лікування можна припинити.

При позитивній динаміці, але збереженні в організмі вогнищ пухлини, доцільно призначити хіміотерапію, дистанційну променеву терапію, можливі повторні курси радіоізотопного лікування та, як терапія другої лінії, таргетна й імунотерапія. Протягом усього періоду лікування хворі повинні отримувати блокатори адренорецепторів та препарати, що пригнічують синтез катехоламінів для попередження дії негативних ефектів катехоламінів на організм. Лікування метастатичної феохромоцитоми/парагангліоми повинна проводити кваліфікована команда фахівців, яка складається з хірургів, ендокринологів, онкологів, спеціалістів променевої діагностики та терапії, хіміо- і таргетної терапії.

### Список літератури

1. Edstrom E, Hjelm S, Hoog A, a. al. The management of benign and malignant pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. *Eur. J. Surg. Oncology*. 2003;29:278-283.
2. Lehnert H, Mundschenk J, Hahn K. Malignant pheochromocytoma. *Front. Horm. Res*. 2004;31:155-162.
3. Andersen K, Altaf R, Krarup-Hansen A, a. al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma the importance of multidisciplinary approach. *Cancer Treat*. 2011;37:111-119.
4. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson M, a. al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytoma and sympathetic paragangliomas primary tumor size and primary location as prognostic indicators. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011;96(3):717-725.
5. Harari A, Inabnet W. Malignant pheochromocytoma: a review. *Am. J. Surgery*. 2011;201:700-708.
6. Elder E, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrom: no longer than 10% tumor. *J. Surg. Oncology*. 2005;89(3):193-201.
7. Chrisoulidon A, Kaltsas G, Ilias J. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma. *Endocr. – Related Cancer*. 207;14:569-585.
8. Leung K, Stamm M, Raja A, a. al. Pheochromocytoma: The range of appearances on ultrasound, CT, MRI and functional imaging. *Am. J. Roentgenol*. 2013;200:370-378.
9. Amar L, Bertherad J, Baudin E, a. al. Genetic testing in pheochromocytoma and functional paraganglioma. *J. Clin. Oncol*. 2005;23(34):8812-8818.
10. Crona J, Tatieb D. New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: towards molecular classification. *Endocr. Review*. 2017;38(6):489-505.
11. Kaltsas G, Besser G, Grossman A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr. Review*. 2004;25:458-511.
12. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, a. al. Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007;92(4):1217-1225.
13. Tishler A. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: Updates. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2008;132(8):1272-1284.
14. Lack E. Tumors of the Adrenal Gland and Extra-adrenal Paraganglia. – Atlas of Tumor Pathology, third series. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997.

15. Goffredo P, Sosa J, Roman S, a. al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a population level analysis of long-term survival over two decades. *Surg. Oncol.* 2013;107:659-664.
16. Zynger D. Staging – pheochromocytoma and paraganglioma. Pathology Outlines. com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/adrenalpheostaging.html>. Accessed September 26<sup>th</sup>, 2021.
17. Sutton M, Sheps S, Lie J. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. review of 50 year autopsy series. *Mayo Clin. Proc.* 1981;56:354-360.
18. Bravo E, Tagle R. Pheochromocytoma: state – of – the – art and future prospects. *Endocr. Rev.* 2003;24(4):539-553.
19. Jang C, Zeng Z, Wang T, a. al. Pheochromocytoma in adrenal medulla or extra-adrenal and multiple endocrin neoplasms: a clinicopathologic analysis of 181 cases.. *Shonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2014;40(11):762-766.
20. Coutant R, Rein F, Adamsbaum C, a. al. Prognosis of children with malignant pheochromocytoma. *Hormone Res.* 1999;52:145-149.
21. Hamidi O, Young W, Iniguez-Ariza N, a. al. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: 272 patients over 55 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102(9):3296-3305.
22. Hamidi O, Young W, Gruber L, a. al. Outcomes of patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: A systemic review and meta-analysis. *Clin. Endocrinol (Oxford).* 2017;87(5):440-450.
23. Goldstein R, O'Neil J, Holocomb J, a. al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann. Surg.* 1999;229:755-766.
24. Kebebew E, Duh G-Y. Benign and malignant pheochromocytoma: diagnosis, treatment and follow-up. *Surg. Oncol. Clin. North Am.* 1998;7:765-789.
25. Kopf D, Goretzky P, Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors. *J. Cancer Res. Clin. Oncology.* 2001;127:143-155.
26. Mornex R, Badet C, Payrim L. Malignant pheochromocytoma: a series of 14 cases observed between 1966-1990. *J. Endocrinol. Invest.* 1992;15:643-649.
27. Angelousi A, Kassi E, Zografos G, a. al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur. J. Clin. Invest.* 2015;45(9):986-997.
28. Lam A. Update on paragangliomas and pheochromocytomas. *Turk. Patoloji Derg.* 2015;31:105-112.
29. Glodny B, Winete G, Herwig R, a. al. Clinical differences between benign and malignant pheochromocytoma. *Endocr. J.* 2001;48(2):151-159.
30. Liel Y, Zucker G, Lansberg S., a. al. Malignant pheochromocytoma simulating meningioma: Coexistence of recurrent meningioma and metastatic pheochromocytoma in the base of skull. *Isr. Med. Assoc. J.* 2002;4:829-831.
31. Srinivasan R, Kini U, Babu M, a. al. Malignant pheochromocytoma with cutaneous metastases presenting with hemolytic anemia and pyrexia of unknown origin, *J. Assoc. Physicians India.* 2002;50:731-733.
32. Yanagi Y, Assaumi J, Hisatomi M, a. al. Mandibular metastasis presenting as initial presentation of malignant pheochromocytoma. *Eur. J. Radiol.* 2012;44:5-9.
33. Yamaguchi S, Hida K, Nakamura M, a. al. Multiple vertebral metastases from malignant cardiac pheochromocytoma. Case report. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2003;43(7):352-355.

34. Kneiz E, Pal D, Mohanlal P, a. al. Cervical spine metastasis from adrenal pheochromocytoma. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2006;148(11):1219-1220.
35. Mundaschenk J, Lehnert H. Malignant pheochromocytoma. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* 1998;106:373-376.
36. John H, Ziegler W, Hauri D, a. al. Pheochromocytoma: Can malignant potential can be predicted? *Urology*. 1999;53:679-683.
37. Noshiro T, Shimazu K, Watanabe T, a. al. Changes in clinical features and long-term prognosis in patients with pheochromocytoma. *Am. J. Hypertens.* 2000;13:35-43.
38. Wangberg B, Muth A, Khorram-Manesh A, a. al. Malignant pheochromocytoma in a population-based study: survival and clinical results. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006;1073:512-516.
39. Agarawal A, Mehrotra P, Jain M, a. al. Size of tumor and pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS): Can they predict malignancy. *World J. Surgery*. 2010;34:3022-3028.
40. Park J, Song C, Park M, a. al. Predictive characteristic of malignant pheochromocytoma. *Korean. J. Urol.* 2011;52(4):241-246.
41. Kim K, Kim J, Hong A, a. al. Disentangling of malignancy from benign pheochromocytomas / paragangliomas. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0168413. [https// doi.org/10.1371/](https://doi.org/10.1371/).
42. Amar L, Peyrad S, Rossignol P, a. al. Changes in urinary total metanephrin excretion in recurrent and malignant pheochromocytoma and secreting paraganglioma. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006;1072:383-391.
43. Soltani A, Pourian M Davani B. Does the patient have pheochromocytoma? A systemic review of clinical signs and symptoms. *J. Diabetes Metab. Disorders.* 2016;15:11.
44. Martucci V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management and treatment. *Curr. Probl.Cancer.* 2014;38(1):7-41.
45. Alrezk R, Suares A, Tena R. Update of pheochromocytoma syndromes: genetics, biochemical evaluation and imaging. *Front. Endocrinology.* 2018;9:515.
46. Stumvoll S, Fritsche A, Pickert A, a. al. Features of malignancy in a benign pheochromocytoma. *Horm. Res.* 1997;48:135-136.
47. Eisenhofer G, Huynh T, Hiroi M, a. al. Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Rev. Endocrinol. Metab. Disorders.* 2001;2:297-311.
48. van der Hurst E, Herder W de Krijger R, a. al. The value of plasma markers for the clinical behavior of the pheochromocytoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2002;147:85-94.
49. Eisenhofer G,Goldstein D, Sullivan P, a. al. Biochemical and clinical manifestations of dopamine-producing paraganglioma utility of plasma metoxytyramine.*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:2068-2075.
50. Grossman A, Pacak K. Biochemical diagnosis and localisation of pheochromocytoma. Can we reach the consensus. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2006;1073:332-347.
51. Rao F, Keiser H, O'Connor D. Malignant pheochromocytoma. Chromaffin granule transmitters and response to treatment. *Hypertension.* 2000;36:1045-1052.
52. Portel-Gomez C, Grimelius L, Johansson H, a. al. Chromogranin A in human neuroendocrine tumors, an immunohistochemical study with region-specific antibodies. *Am. J. Surg. Pathology.* 2001;10:1261-1267.
53. Kaltas J, Korbontis M, Heintz E, a. al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localisation of advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:895-902.

54. Sood R, Story A, Rossleigh M. Superiority of F18 FDG PET imaging for detection of a pheochromocytoma. *Clin. Nucl. Med.* 2006;31:13-15.
55. DeToma G, Letizia C, Cavellaro G, a. al. Malignant pheochromocytoma. Personal experience, review of the literature. *Ann. Ital. Chir.* 2002;73:413-419.
56. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, a. al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007;3:92-102.
57. Därr R, Lenders J, Hofbauer L, a. al. Pheochromocytoma – update on disease management. *Therapeutic Adv. Endocrinol. Metab.* 2012;3(1):11-26.
58. Brown H, Komorowsky R, Wilson S, a. al. Predicting metastases of pheochromocytoma using DNA flow cytometry and immunohistochemical markers of cell proliferation: a positive correlation between mib-1 a malignant tumor behavior. *Cancer.* 1999;86:1583-1589.
59. Salmenkivi H, Hekkila P, Haglund C. Lack of histologically suspicious features proliferative activity and p53 expression suggested benign diagnosis in pheochromocytoma. *Histopathology.* 2003;43:62-71.
60. Salmenkivi K, Haglund C, Ristimati A. Increased expression of cyclooxygenase-2 in malignant pheochromocytoma. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:5615-5619.
61. Orlando C, Gelmini S. Telomerase in endocrine and endocrine-dependent tumors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2001;78:201-214.
62. Verzosi D, Boulsson M, Escorron G, a. al. Clinical utility of telomerase for the diagnosis of malignant well-differentiated endocrine tumors. *Clin. Endocrinol.* 2006;64:63-67.
63. Boltze C, Mundschenk J, Unger N, a. al. Expression profile of the telomeric complex discriminates between benign and malignant pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:4280-4286.
64. Kolomecki K, Stepien H, Bartos M, a. al. Usefulness of VEGF, MMP-2, MMP-3, and TIMP-2 serum level evaluation in patients with adrenal tumors. *Endocr. Regulation.* 2001;35(9):16.
65. Ohj H, Sasagava I, Iciynagi O, a. al. Tumor angiogenesis and K-67 expression in pheochromocytoma. *BJU. Int.* 2001;87:381-385.
66. Favier J, Plouin P, Corvol P. Angiogenesis and vascular architecture in pheochromocytomas: distinctive traits in management tumors. *Am. J. Pathol.* 2002;161(4):1235-1246.
67. Gao B, Kong F, Zhishung Xu. Development of differential diagnosis for benign and malignant pheochromocytoma. *Int. J. Urology.* 2008;15(9):771-777.
68. Thompson L. Pheochromocytoma of the adrenal gland Scale Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002.;26(5):551-566.
69. Strong V, Al-Achmadie K, Tang L, a. al. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic and cell cycle/apoptosis gene expression. *Surgery.* 2008;143(6):759-768.
70. Kulkarni M, Khandeparkar S, Deshmukh S. Risk stratification in paraganglioma with PASS (Pheochromocytoma of the adrenal gland scale score) and immunohistochemical markers. *L. Clin. Diagn. Res.* 2016;10((9):ec01-ec04.
71. Kimura N, Takaganagi R, Takizawa N, a. al. Pathological grading for predicting metastases in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr.-Related Cancer.* 2014;21:405-414.
72. Kimura N, Takekoashi K, Naruse M. Risk stratification of pheochromocytoma and paraganglioma from laboratory and clinical medicine. *J. Clin. Med.* 2018.;7:242-253.

73. Ahlam H. Malignant pheochromocytoma: state of the field with future projections. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2006;1073:449-464.
74. Huang K, Chung S, Chen S, a. al. Clinical and pathological data of 10 malignant pheochromocytomas: long-term follow up in single institute. *Int. J. Urol.* 2007;14:181-185.
75. Ramon-Gonzales A, Jimenez C. Malignant pheochromocytoma – paraganglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. *Curr. Opin. Endocrinology, Diabetes, Obesity.* 2017;24(3):174-183.
76. Stajina B, Dy B, Farley D, a. al. Surgical treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Retrospective case series. *Ann, Surg. Oncology.* 2017;24:1546-1550.
77. Wei S, Wu D, Yue J. Surgical resection of multiple liver metastases of functional malignant pheochromocytoma. A case report and review of the literature. *J. Cancer Res.* 2013;9:5183-5185.
78. Arnas-Leon C, Sancher V, Santana Suarez S, a. al. Complete remission in metastatic pheochromocytoma treated with extensive surgery. *Cancer.* 2016;8(1):e447.
79. Dupin C, Lang P, Dassard-Dians B, a. al. Treatment of head and neck paragangliomas with external beam radiation therapy. *Intern. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys.* 2014;89:353-359.
80. Marchetti M, Pinzi V, Tramacere I a. al. Radosurgery for paragangliomas of the head and neck. Another step for the validation of a treatment paradigm. *World. Neurosurgery.* 2017;98:281-287.
81. Sisson J, Shapiro B, Bierwaltes W, a. al. Treatment of malignant pheochromocytoma with a new radiopharmaceutical. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1983;96:209-217.
82. Sisson J. Radiopharmaceutical treatment of pheochromocytoma. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2002;970:54-60.
83. Baudin E, Habra M, Deschamps F, a. al. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;171:R111-R122.
84. Kayano D, Kinuya S. Current consensus on I-131 MIBG therapy. *Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018;52(4):254-265.
85. Shapiro B, Sisson J, Wieland D, a. al. Radiopharmaceutical therapy of malignant pheochromocytoma with (131I)-metaiodobenzylguanidine: results from ten years of experience. *J. Nucl. Biol. Med.* 1991;35(4):269-276.
86. van Hulsteijn L, Niemeijer N, Dekkers O. (131I)-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Endocrinol. (Oxford).* 2014;80(4):487-501.
87. Loh K, Fitzgerald P, Matthey K, a. al. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) a comprehensive review of 116 reported patients. *J. Endocrinol. Invest.* 1997;20:648-658.
88. Rose B, Matthey K, Price D, a. al. High-dose I(131)- metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer.* 2003;98:239-248.
89. Gonias S, Goldsby R, Matthey K, a. al. Phase II study of high-dose (I 131)- metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J. Clin. Oncology.* 2009;27(25):4162-4168.
90. Yoshinaga K, Oriuchi N, Wakabayashi H, a. al. Effects and safety of 131 I- metaiodobenzylguanidine (MIBG) radiotherapy in malignant neuroendocrine tumors: results from a multicentric observational registry. *Endocrin. J.* 2014;61(12):1171-1180.
91. Young W. Jr. Endocrine hypertension then and now. *Endocr. Pract.* 2010;16:888-902.



92. Coleman R, Stubbs J, Barret J, a. al. Radiation dosimetry, pharmacokinetics, and safety of ultratrace iodobenguane I-131 in patients with malignant pheochromocytoma / paraganglioma or metastatic carcinoid. *Cancer Biother. Radiofarm.* 2009;24:469-475.
93. Barret J, Joyal J, Hillier S, a. al. Comparison of high-specific activity Ultratrace 123, 131 I-MIBG and carrier added 123/131I-MIBG on efficacy, pharamcocinetic, and tissue distribution. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2010;25:299-308.
94. Vallahjoula S, Nikolopoulou S. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): radiochemistry, biology and pharmacology. *Semin. Nucl. Med.* 2011;41:524-333.
95. Pryma D, Chin B, Noto R, a. al. Efficacy and safety of high-specific activity 131 I-MIBG therapy in patients with advanced pheochromocytoma or paraganglioma. *J. Nucl. Med.* 2019;60(5):623-630.
96. Dahia P, Clifton-Bligh R, Gimenez-Roqueplo H, a. al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: proceedings of the MEN2019 Workshop. *Endocr.-Relater Cancer.* 2020;27:141-152.
97. FDA approves AZEDRA specified in pheochromocytoma / paraganglioma. *J. Nucl. Med.* 2018;59(10):17.
98. Patel Y. Somatostatin and its receptor family. *Fronr. Neuroendocrinol.* 1999;20:157-198.
99. Frilling A, Weber F, Saner F, a. al. Treatment with (90)Y – and 177Lu-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery.* 2006;140:968-976.
100. Hubalewska-Dydejczyk A, Trofimiuk M, Sowa-Staszczak A, a. al. Somatostatin receptors expression (SSTR1-SSTR5) in pheochromocytoma. *Przegl. Lek.* 2008;65:405-407.
101. Ziegler C, Brown J, Sehally A,, a. al. Expression of neuropeptide hormon receptors in human adrenal tumors and cell lines: antiproliferative effects of peptide analogs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106:15897-15884.
102. Arnold R, Trautmann M, Greutzfeldt W, a. al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gut.* 1996;38:430-438.
103. van der Harst E, de Herder W, Bruining H, a. al. [(123)I] –metaiodobenzylguanidine and [(111)In]-octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 200186(2):685-693.
104. Nastos K, Cheung V, Toupanakis C, a. al. Peptide receptor radionuclide treatment and 131I-MIBG in the management of patients with metastatic pheochromocytomas and paragangliomas. *J. Surg. Oncology.* 2017;115:425-434.
105. Mak I, Hayes A, Khoo b, a. al. Peptide receptor radionuclide therapy as a novel treatment for metastatic and invasive pheochromocytoma and paraganglioma. *Neuroendocrinology.* 2019;109:287-298.
106. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman M, a. al. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy for functional metastatic paraganglioma and pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017;102:3278-3287.
107. Forer F, Riedweg I, Maecke H, a. al. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *Q. J. Mucl. Med. Mol. Imaging.* 2008;53:334-340.
108. Satapathy S, Mittal B, Bhansall A. Peptide receptor radionuclide therapy in a management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma. A systematic review and meta-analysis. *Clinical. Endocrinol.* 2019;91(6):718-728.
109. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, a. al. Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(4):1217-1225.



110. Grogan R, Mitmaker E, Quan-Yang Dug. Changing paradigms in the treatment of malignant pheochromocytoma. *Cancer Control*. 2011;18(2):104-112.
111. Jemenez C. Treatment for patients with malignant pheochromocytomas and paragangliomas: A perspective from the hallmark of cancer. *Front. Endocrinol*. 2018. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00277>.
112. Keiser H, Goldstein D, Wade J, a. al. Treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy. *Hypertension*. 1985;7(3):18-24.
113. Averbuch C, Steakley C, Young R, a. al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Ann. Int. Med*. 1988;109(4):267-273.
114. Niemeijer N, Albas G, van Hulsteijn L, a. al. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma a systematic review and meta-analysis. *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 2014;81(5)P642-651.
115. Ayala-Ramirez M, Mouhammed L, Habra A, a. al. Clinical benefits of systemic chemotherapy for patients with metastatic pheochromocytoma or sympathetic extra-adrenal paraganglioma. *Cancer*. 2012;118(11):2804-2812.
116. Huang H, Abraham J, Hung E, a. al. Treatment of malignant pheochromocytoma / paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine: recommendation from 22 years follow up of 18 patients. *Cancer*. 2008;113:2020-2028.
117. Kulke M, Stuart K, Enzinger P, a. al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncology*. 2006;24(3):401-406.
118. Hadoux J, Favier G, Scorazec J, a. al. SDHD mutations are associated with response to temozolamide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int. J. Cancer*. 2014;135(11):2711-2720.
119. Tong A, Li M, Gui Y, a. al. Temozolamide is a potential therapeutic tool for patients with metastatic pheochromocytoma / paraganglioma – Case report and review of the literature. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:61.
120. Tanabe A, Naruse M, Nomura K, a. al. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Hormones a. Cancer*. 2013;4:103-110.
121. Kerbel S, Kamen B. The anti-angiogenic basis of metronomic therapy. *Nature Rev. Cancer*. 2004;4:423-436.
122. Lien K, Geogrdottis S, Sivanathan L, a. al. Low dose metronomic chemotherapy: a systemic literature analysis. *Eur. J. Cancer*. 2013;49:3387-3395.
123. Simsek C, Esin E, Valcin C. Metronomic chemotherapy: a systemic review of the literature and clinical experience. *J. Oncology*. 2019;7:1-31.
124. Vogel J, Atanacio A, Prodanov T, a. al. External beam radiation therapy in treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Front. Oncology*. 2014.166(4):1-8.
125. Breen W, Bancos J, Young W, a. al. External beam radiation therapy for advanced / unresectable malignant paraganglioma and pheochromocytoma. *Adv. Radiol. Oncology*. 2017;3(1):25-29.
126. Fishbein L, Bonner L, Torigian D. External beam radiation therapy (EBRT) for patients with malignant pheochromocytoma and non-head and neck paraganglioma. Combination with 131 I-MIBG. *Horm. Metab. Res*. 2012;44:405-410.

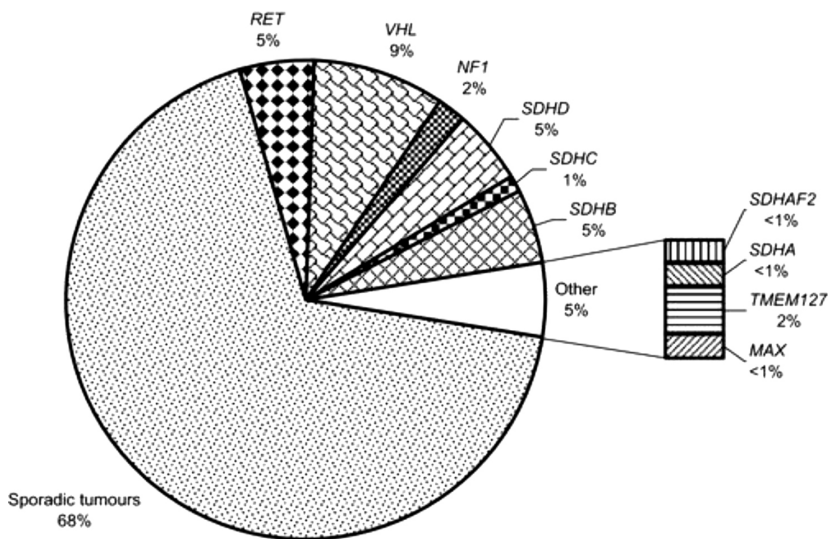
127. Ayala-Ramirez M, Choughnet C, Habra M, a. al. Treatment with sunitimib for patients with progressive metastatic pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97:4040-4050.
128. Ajalle R, Plouin P, Pacak K. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm. Metab. Res.* 2009;41(9):687-696.
129. Nötling S, Ulrick M, Pietzsch J, a. al. Current management of pheochromocytoma and paraganglioma: a guide for practicing clinicians in the era of precision medicine. *Cancer (Basel)*. 2019;11(10):1505.
130. Liu Y, Longfei L, Feizhou Z. Therapies targeting the signal pathways of pheochromocytoma and paraganglioma. *Onco Targets. Therapy.* 2019;12:7227-7241.
131. Hadoux I, Terzon M, Leboulloux S, a. al. Interferon – alpha treatment for disease control in metastatic pheochromocytoma. *Horm. Cancer.* 2017;8:330-337.
132. Naing A, Meric-Bernstam F, Stefen B, a. al. Phase II study of pembrolizumab in patients with advanced rare cancers. *J. Immunother. Cancer.* 2020;8:1-10.

## Спадкові пухлини хромафінної тканини

Відкриття спадкової природи низки ендокринних захворювань, зокрема пухлин, мало велике значення для розуміння походження, механізмів розвитку, особливостей перебігу, розробки тактико-технічних підходів до діагностики та лікування цих форм патології. Пухлини хромафінної тканини – феохромоцитом/парагангліома бувають спорадичними та спадковими. Згідно з результатами численних досліджень, до 70–80 % феохромоцитом/парагангліом належать до спорадичних, 25–30 % мають спадкове, генетично зумовлене походження.

Спочатку спадкові варіанти феохромоцитоми описували в основному в складі генетично детермінованих синдромів, таких, як синдром множинної ендокринної неоплазії 2-го типу (МЕН-2А, МЕН-2В), синдром Хіппель-Ліндау (VHL), хвороба Реклінггаузена (NF1). Пізніше було встановлено, що певні генетичні мутації є в частини хворих, які не страждають від цих синдромів. Їх виявляють у пацієнтів з ізольованими формами сімейної феохромоцитоми, зумовленими мутаціями генів сімейства сукцинатдегідрогенази підтипів В, С, D [1–5] (рис. 8.1).

Феохромоцитома може бути складовою деяких спорадичних поєднаних форм патології, які не є спадковими. Наприклад, відома тріада Карнея – лейоміосаркома шлунка, хондрома легені та позанаднирковозалозна феохромоцитома [6]. Це дуже рідкісний синдром. До 2009 р. описано 77 випадків. У 75 % хворих була пухлина шлунка, в 15 % – легені, в 10 % – парагангліома. Одночасне поєднання всіх трьох елементів спостерігають у 25 % хворих [7–11].



**Рис. 8.1.** Частота спорадичних та спадково зумовлених варіантів феохромоцитоми/парагангліоми.

Примітка. Пухлини у складі синдрому множинної ендокринної неоплазії 2-го типу (мутації гена RET), синдрому Хіппель-Ліндау (мутації гена VHL), нейрофіброматозу 1-го типу (мутації гена NF1), сімейні форми (гени сімейства сукцинатдегідрогенази), інші.

Починаючи з останнього десятиліття XX ст., було відкрито нові види генів (RET, VHL, NF1, SDH), мутації яких призводять до розвитку хромафінних пухлин. У подальшому виявили нові, маловивчені генні мутації EGLN1/PHD2, K1F1B, SDH5/SDHAF2, 1DH1, TMEM127, MAX та ін., що відіграють певну роль у генезі феохромоцитоми/парагангліоми. З позицій молекулярної патофізіології відомі нині мутації можна розділити на дві групи (кластери). Перші (VHL, SDHx, SDHAF2 – фактор складання SDH, FH, MDH2) порушують функціонування циклу Кребса та енергетичного транспортного ланцюга мітохондрій. Другі (RET, NF1, TMEM127, MAX) – мутації генів рецепторів трансмембранних білків – протеїнкіназ (тирозинкіназ), що активують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи (R13K/АКТ/mTOR, MYC), відповідальні за клітинний ріст, регуляцію росту та диференціювання клітин. У підсумку відбуваються стабілізація HIF-транскрипційних чинників, зміна метилювання ДНК, що призводить до глибоких порушень експресії генів і пухлинної трансформації клітини [3, 4, 12–18].

Певні генні мутації можуть бути у хворих з феохромоцитомою/парагангліомою, які не належать до зазначених спадкових синдромних варіантів або суто сімейних. У 33–35 % і навіть до 50 % пацієнтів із спорадичною феохромоцитомою/парагангліомою.

гліомою виявляють соматичні мутації зазначених генів [1, 12, 19–22]. Н. Neumann показала, що з 271 хворого з феохромоцитомою, яка не була складовою спадкових синдромів (множинної ендокринної неоплазії 2-го типу, Хіппель-Ліндау та ін.), і без історії сімейної феохромоцитоми в 66 (24 %) випадках були наявні мутації генів RET, VHL, SDHD, SDHC [1]. Зазначені мутації спостерігали у пацієнтів молодшого віку (24,9 року проти 43,9 року порівняно зі спорадичними випадками); частіше відзначали множинні пухлини (32 % проти 2 %) позанаднирковозалозної локалізації (28 % проти 8 %).

*Синдром множинної ендокринної неоплазії 2-го типу (МЕН-2)* належить до успадкованих за аутосомно-домінантним типом синдромів і зустрічається з частотою один випадок на 30 000–40 000 осіб. Розрізняють дві його форми. Перша – МЕН-2А (80–90 % усіх випадків синдрому МЕН-2) – включає феохромоцитому, медулярний рак щитоподібної залози, гіперпаратиреоз. Його називають синдромом Сіппла. До складу другої – МЕН-2В (5–10 %) входять феохромоцитома, медулярний рак щитоподібної залози та ряд порушень з боку сполучної тканини, кістково-суглобової системи, зовнішнього фенотипу. Синдром МЕН-2В трапляється рідко, розвивається в ранньому віці, характеризується агресивним перебігом і супроводжується високою частотою розвитку ускладнень та летальності. Багато клініцистів розглядає ізольований сімейний медулярний рак щитоподібної залози як варіант синдрому МЕН, точніше МЕН-2А, на частку якого припадає 10–35 % усіх випадків [2, 3, 11, 18, 21, 23–27].

Геном, відповідальним за реалізацію синдрому МЕН-2, є протоонкоген RET, локалізований на хромосомі 10q11.2. Він включає 21 екзон із шістьма так званими гарячими ексонами (10, 11, 13, 14, 15, 16), де виявляють мутації у 97 % хворих із синдромом МЕН-2. Ген RET кодує рецептори тирозинкінази, що первинно експресуються у зародкових клітинах нервового гребінця і клітинах-попередницях урогенітального синуса. RET-рецептор тирозинкінази активується чотирма нейротрофічними факторами: неутурином, артеміном, персперином та нейротрофічним чинником, похідним гліальних клітин. Ці ліганди зв'язуються з глікозилфосфатидилінозитолом  $\alpha$ -адренергічних рецепторів. Ген RET відіграє значну роль у формуванні нейронних зв'язків шлунково-кишкового тракту, нирок. У мишей, позбавлених онкогена RET, спостерігали розвиток хвороби Гіршпрунга, кіст або агенезії нирок. Крім феохромоцитом, експресію онкогена RET відзначали при інших пухлинах, похідних нервового гребінця (нейробластома, медулярний рак щитоподібної залози) [3, 4, 10, 11, 21, 27–30].

Феохромоцитома при синдромі МЕН-2 розвивається на фоні гіперплазії клітин мозкової речовини надниркових залоз. Імовірність її виникнення є приблизно в 50 % хворих. Інші компоненти синдрому реалізуються в такій послідовності: в 100 % випадків – медулярний рак щитоподібної залози, в 15–20 % – гіперпаратиреоз (частіше гіперпластичний варіант). Феохромоцитому при синдромі МЕН-2 спостерігають приблизно однаково часто у чоловіків та жінок, частіше у четвертій віковій декаді, але її діагностують і в дітей віком до 10 років. У зв'язку з цим, пропо-

нується щорічне контрольне обстеження щодо виявлення феохромоцитоми у хворих із синдромом МЕН-2, починаючи з шестирічного віку [5, 11, 18, 21, 22, 27, 28].

Приблизно у половині випадків пухлина не супроводжується артеріальною гіпертензією та буває безсимптомною. У частини хворих спостерігають “неповну” класичну клінічну картину феохромоцитоми. Як і за більшості адреналіно-секретувальних пухлин, гіпертензія має пароксизмальний характер. Приблизно у третині хворих виникають головний біль (32 %), пітливість (32 %), серцебиття (37 %), рідше “панічний синдром” (21 %) [31]. Ці пухлини локалізуються виключно у надниркових залозах, часто бувають двосторонніми (65–70 %), іноді – злоякісними (менше 5 %), схильні до рецидивування. У дітей із синдромом МЕН-2В злоякісні пухлини виявляють частіше. J. Welander та ін. проаналізували 514 випадків синдрому МЕН-2 (479 – МЕН-2А та 35 – МЕН-2В), дані про які зібрали з повідомлень чотирьох авторів [2]. У 63 % хворих пухлини були двосторонніми і лише в 3 % – злоякісними. Середній вік на момент встановлення діагнозу становив 36 років. У жодного пацієнта не діагностували парагангліоми. У 12–25 % випадків феохромоцитому діагностували раніше за наявності медулярного раку щитоподібної залози.

Найбільш небезпечною складовою синдрому МЕН-2 є медулярний рак щитоподібної залози, що виходить із С-клітин, які продукують кальцитонін. Рівень останнього вважають достовірним діагностичним тестом цих пухлин. Пенетрантність медулярного раку при синдромі МЕН практично досягає 100 %. Клінічно він проявляється у віці 5–25 років при МЕН-2А, на першому році життя виникає при МЕН-2В і є найбільш агресивним. Сімейний, позасиндромний медулярний рак щитоподібної залози характеризується повільнішим перебігом, мультифокальним ростом. Медулярний рак щитоподібної залози на сьогодні є єдиним захворюванням, при якому виправдана профілактична тиреоїдектомія до розвитку пухлини, спираючись на показники кальцитоніну.

У 15–30 % хворих із синдромом МЕН-2А розвивається гіперпаратиреоз, переважно гіперпластична форма. У більшості випадків він перебігає безсимптомно, рідше супроводжується зростанням рівня паратгормону, гіперкальціємією, гіперкальціурією, розвитком конкрементів у нирках та жовчовивідних шляхах. Рідкісні варіанти синдрому МЕН-2 асоціюються зі шкірним ліхеноїдним амілоїдозом та хворобою Гіршпрунга.

Синдром МЕН-2В характеризується відсутністю гіперпаратиреозу та розвитком характерних шкірних, сполучнотканинних і кісткових змін (марфаноїдний вид): великі губи, язик із множинними невромами, марфаноїдна зовнішність з деформаціями скелета і суглобів, гангліонейроми слизової оболонки. У частини хворих спостерігають гіперплазію мозкової речовини надниркових залоз, яку деякі дослідники розглядають як передпухлинний процес. Медулярний рак при синдромі МЕН-2В виникає в більш ранньому віці та характеризується агресивним перебігом. Відомі різні поєднані варіанти феохромоцитоми з елементами синдромів МЕН-1, Золлінгера – Еллісона, нейрофіброматозу [2–5, 18, 21, 27, 29, 32, 33].

Діагностичні підходи при синдромі МЕН-2 передбачають генетичний скринінг для уточнення спадкової природи феохромоцитоми шляхом визначення мутації протоонкогена RET. Його рекомендують для осіб із клінічними ознаками, що свідчать про можливу наявність у них синдрому МЕН-2 (двостороння пухлина у наднирковій залозі, випадки феохромоцитоми, медулярного раку щитоподібної залози в сім'ї, стійка, резистентна до терапії гіпертензія з кризами). В останні роки з'ясовано, що майже 25–30 % хворих з імовірно спорадичною феохромоцитомою насправді є носіями мутацій, відповідальних за розвиток спадкової пухлини, тому рекомендують генетичну діагностику, включаючи дослідження онкогена RET, навіть за відсутності клінічної підозри на спадковий характер пухлини, особливо в осіб, молодших 50 років. У разі встановлення можливості спадкового характеру пухлини показане щорічне контрольне гормональне обстеження, починаючи з десятирічного віку (кодони 630, 634, 918), до 20 років (кодони 609, 611, 618, 620, 790).

Багато феохромоцитом у хворих із синдромом МЕН-2, які виявляють при генетичному скринінгу, бувають невеликих розмірів і безсимптомними. Часто вони секретують адреналін і норадреналін не постійно, а епізодично, але метаболізм у метанефрини відбувається постійно. Тому вміст катехоламінів у крові та сечі може виявитися у певні періоди нормальним. У зв'язку з цим, переважним є дослідження вільних метанефринів у плазмі та фракційних метанефринів у сечі. Чутливість даних методик становить практично 100 %, тоді як чутливість визначення адреналіну і норадреналіну в плазмі та сечі перебуває в межах 40–60 % [31, 34–37]. У тих випадках, коли зростання рівня метанефринів не цілком підтверджує наявність феохромоцитоми, додатково можна визначити співвідношення нормметанефрину плазми до норепінефрину або метанефрину до епінефрину. Величини, вищі 0,52 у першому випадку та 4,2 – у другому, свідчать на користь наявності пухлини [37]. Тест достовірний приблизно в 30 % хворих. У сумнівних випадках рекомендують стимулювальні тести з глюкагоном або пригнічувальні з клонідином.

Як візуалізуючі методики для підтвердження діагнозу феохромоцитоми при синдромі МЕН-2 пропонують комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію. Функціональні радіоізотопні методики ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) є більш специфічними. Вони бувають особливо ефективними в разі необхідності виключити двосторонню пухлину, коли підозрюється наявність рецидиву, та в тих випадках, коли порушені нормальні анатомічні взаємозв'язки у досліджуваній зоні після перенесених операцій або з інших причин, а також за сумнівних гормональних показників. Сумарно деякі клінічні характеристики синдрому МЕН-2 наведено в таблиці 8.1.

*Синдром Хіннел-Ліндей (disease VHL).* У 1904 р. німецький окуліст E. von Hippel описав хворого зі спадковою ангіомою сітківки [38], а в 1926 р. шведський дослідник A. Lindau [39] повідомив про поєднання ангіоматозного ураження сітківки з гемангіомою мозочка. Роком пізніше він виявив описану патологію разом з кістами нирок та підшлункової залози. У наступні роки з'явилися описи поєднаних сімейних випадків ангіом сітківки, мозочка, спинного мозку, пухлин нирок, підшлункової залози, придатків у чоловіків, феохромоцитоми. У 1964 р.



**Таблиця 8.1. Клінічні характеристики синдрому множинної ендокринної неоплазії 2-го типу**

Ознака, %	МЕН-2А	МЕН-2В
Медулярний рак щитоподібної залози	100	100
Гіперплазія С-клітин щитоподібної залози	100	100
Феохромоцитома	50	50
Гіперпаратиреоз	15–30	0
Шкірний амілоїдоз	<10	0
Марфаноїдний габітус	0	100
Інтестинальні гангліоневроми	0	60–90
Невриноми слизових оболонок	0	70–100
Вік	<20	<10

К. Melman та S. Rosen для цих поєднаних форм патології запропонували назву “синдром Хіппель-Ліндау” [40].

Синдром VHL – аутосомно-домінантний спадковий пухлинний синдром, що супроводжується розвитком доброякісних та злоякісних пухлин різної локалізації. Він належить до рідкісних форм патології, його виявляють у популяції приблизно в одного з 36 000 новонароджених. Пенетрантність синдрому сягає 90 % до 60 років. Він виникає в результаті мутації гена туморсупресора VHL, розташованого в короткому плечі хромосоми 3p(2/26). Мутувавши, ген VHL призводить до дисрегуляції декількох генів, що беруть участь у каскаді гіпоксії з подальшим посиленням ангиогенезу, змінами екстрацелюлярного матриксу, апоптозу [27, 41–45].

Ген VHL кодує два різні білки, що складаються з 213 та 160 амінокислотних залишків. Обидва вони беруть участь у руйнуванні факторів, що індукуються гіпоксією (HIF-1 $\alpha$  та HIF-2 $\alpha$ ):  $\alpha$ -домени цих білків зв’язуються з елонгіном, а  $\beta$ -домени – з гідроксильованим HIF (реакція потребує наявності кисню). Даний комплекс потім приєднує убіквітин, який полегшує внутрішньоклітинний протеоліз HIF. Таким чином, за наявності кисню руйнується HIF. Киснєве голодування клітин або відсутність функціональних продуктів гена VHL сприяє накопиченню HIF і HIF, які являють собою фактори транскрипції, що індукують синтез фактора росту ендотелію, еритропоетину, тромбоцитарного фактора росту В. Усі ці білки адаптують клітини до гіпоксії, а їх надлишок, припускають, сприяє розвитку пухлини. У 9 % хворих з нібито спорадичною феохромоцитомою відзначають мутацію гена VHL. У 23 % пацієнтів відсутні дані на користь сімейного характеру феохромоцитоми, але виявляють ці мутації de novo. Загалом відомо близько 40 мутацій гена VHL [46–48].

Синдром VHL у клінічному відношенні характеризується великим поліморфізмом. Найбільш поширеною його складовою є ангіоматоз сітківки, який трапляється в 75 % випадків. Нерідко він є основною діагностичною ознакою захворювання. Гемангіобластоми мозочка виявляють у 35–70 % хворих, пухлини та кісти нирок – у 25 %, ураження підшлункової залози (кіста, солідна пухлина, рідко – аденокарцинома) – у 20–24 %, феохромоцитому – в 7–9 %. Крім цього, зустрічаються внутрішньомозкові пухлини півкуль, підкіркових структур, довгастого та спинного мозку, периферичних нервів, кісти селезінки, кістаденоми придатка яєчка, пухлини широких зв'язок матки, ендолімфатичного мішка. Дані пухлини характеризуються високою васкуляризацією, надлишковим продукуванням VEGF та інших ангіогенних білків, а також надмірним виробленням еритропоєтину, що може супроводжуватися збільшеним продукуванням еритроцитів та поліцитемією [4, 11, 18, 22, 41, 42, 44].

На підставі генно-фенотипічних кореляцій виділяють два типи синдрому з ураженням наявності феохромоцитомі. Перший характеризується основними і найчастішими мутаціями гена VHL та наявністю комбінацій перерахованих форм патології без феохромоцитомі. Другий, у свою чергу, поділяється на три підтипи: 2А – низький ризик розвитку феохромоцитомі плюс ті чи інші захворювання, включені до 2А; 2В – те ж і високий ризик розвитку феохромоцитомі; 2С – представлений лише феохромоцитомою [42, 45, 48–51, 52–54]. Метастази нирковоклітинної карциноми та неврологічні ускладнення гемангіобластом мозочка є найчастішими причинами смерті хворих із синдромом VHL. Терміни розвитку окремих компонентів, поширеність, наявність складових суттєво різняться у пацієнтів та в сім'ях.

Феохромоцитому виявляють у 7–20 % сімей із синдромом VHL. Середній вік його презентації – близько 30 років, це менше, ніж при спорадичних формах. Пухлини переважно секретують норадреналін. Зазвичай вони бувають наднирковозалозними (до 90 %), рідко – екстрадреналовими, половина з них – двосторонні. Частота малігнізації становить 3–5 %, метастази – менше ніж у 7 %. Клінічно вони характеризуються наявністю пароксизмальної чи постійної гіпертензії з відповідними симптомами. Нерідко пухлини безсимптомні, мають маленькі розміри, їх випадково виявляють при інструментальному обстеженні хворого. Перебіг буває непередбачуваним, іноді – малоактивним, або німі пухлини проявляються раптовими тяжкими кризами з небезпечними ускладненнями [3, 27, 44, 53–57].

Визначення катехоламінів та/або їх метаболітів є обов'язковою умовою обстеження хворих із синдромом VHL. У цих пухлинах відсутні рецептори глюкагону, тому проведення відповідної діагностичної проби є безглуздим. Виявляють їх частіше при скринінгу хворих з мутацією гена VHL або при пошуку інших пухлин, що входять до складу даного синдрому. Поширені ізотопні методики візуалізації феохромоцитомі за допомогою MIBG при синдромі VHL мають порівняно низьку ефективність. Низьку чутливість цих методик можна пояснити малою кількістю внутрішньоклітинних гранул або низькою експресією мембран норадреналінових чи везикулярних моноамінових транспортерів. Скринінг феохромоцитомі у хворих із синдромом VHL рекомендують починати з п'ятирічного віку.

За збірними даними щодо шести серій хворих [2], які перебували під спостереженням із приводу синдрому VHL, що містили відомості про 236 випадків, наднирковозалозна локалізація феохромоцитоми мала місце в 90 %, парагангліоми спостерігали в 10–19 %. Двосторонні пухлини виявили в 44 % хворих, і лише у 3 % вони були злоякісними. Середній вік виявлення пухлини становив 29 років. Першим проявом синдрому VHL феохромоцитома була у 30–55 % випадків.

*Нейрофіброматоз 1-го типу (NF1)* являє собою генетично зумовлене захворювання, що успадковується за аутосомно-домінантним типом. Характерні ознаки даного захворювання у вигляді нейрофібром були відомі, починаючи з XIII ст. Детально вперше його описав у 1882 р. німецький патолог F. von Recklinhausen, і з цього часу хвороба носить його ім'я – von Recklinghausen disease (Neurofibromatosis-1 – NF1). У 1956 р. F. Croug встановив спадкову природу захворювання [58].

Поширеність NF1 становить один випадок приблизно на 3000–4000 людей. Для його клініки характерна поява по ходу периферичних нервів множинних, спочатку дрібних, з тенденцією до росту, щільних, болючих вузликів – нейрофібром. Іншою патогномонічною ознакою є виникнення на шкірі вогнищ (плям) пігментації, які мають світло-коричневе забарвлення, що отримало назву “кава з молоком” (café a lait). Ще однією характерною шкірною ознакою є поява в аксиллярних та пахових ділянках пігментації типу “ластовиння”. Нейрофіброми при NF1 бувають доброякісними та злоякісними, локалізація їх найрізноманітніша. Це можуть бути новоутворення у зоровому нерві (оптична гліома), гамартома райдужної оболонки, пухлини з оболонки шийних і поперекових спінальних та інших нервів. Як супутні захворювання діагностують мієлогенну лейкемію, стеноз ниркової артерії, деформації кісток гомілки, викривлення хребта, затримку розумового розвитку в дітей. Розрізняють два типи синдрому NF1. Перший характеризується наявністю переважно нейрофібром периферичних нервів, другий – центральних. Феохромоцитома має місце при першому типі синдрому. Діагноз синдрому NF1 встановлюють здебільшого клінічно, виявивши одномоментно щонайменше дві й більше з перелічених ознак. Вони можуть зустрічатися в будь-яких поєднаннях, але жодна з них, взята окремо, не є достатньою для верифікованого діагнозу, навіть за наявності плям кольору “кави з молоком”, які спостерігають у 99 % хворих [18, 21, 22, 27, 28, 53, 59–62].

Ген синдрому NF1 локалізується на хромосомі 17q11.2 та складається з 51 екзону. Він кодує білок нейрофібромін, що експресується переважно у нервовій системі та є супресором клітинної проліферації за допомогою інактивації RAS-білків. Мутація гена NF1 призводить до активації PI3K/АКТ/mTOR сигнального каскадного шляху, що контролює ріст та розвиток клітин. Інактивація гена туморсупресора та його білка – нейрофіброміну спричиняє зниження рівня останнього та диспластичну або неопластичну проліферацію клітин [11, 27, 60, 63–66].

Феохромоцитому при синдромі NF1 спостерігають рідко – трохи більше 1–2 % випадків, але приблизно в 5 % хворих з феохромоцитомою він має місце. За даними аутопсії, феохромоцитому при синдромі NF1 виявляють у 13 % випадків.

Її спостерігають однаково часто у чоловіків та жінок, середній вік презентації – 42 роки, в дітей діагностують дуже рідко. У 20 % випадків вона буває безсимптомною. Виділяють два типи синдрому NF1: перший – з нейрофіброматозом периферичних нервів, другий – центральних. При другому типі феохромоцитом не трапляється. Симптоматика феохромоцитом при синдромі NF1 істотно не відрізняється від такої при спорадичних пухлинах. Пухлини бувають одно- і двосторонніми, секретують адреналін та норадреналін, злякисні виявляють у 6–12 % хворих. До 90 % пухлин локалізуються у надниркових залозах. Оскільки феохромоцитом найрідше зустрічається серед зазначених спадкових синдромів, багато дослідників вважає зайвим скринінг за наявності синдрому NF1. Однак, якщо у хворих спостерігають артеріальну гіпертензію та/або деякі інші клінічно підозрілі симптоми, пошук феохромоцитом є обов'язковим [59, 63, 64, 66–69].

*Сімейна позасиндромна феохромоцитом/парагангліома.* Мутації генів сімейства сукцинатдегідрогенази є сприятливими для розвитку спадкової феохромоцитом/парагангліоми сімейного типу. Це означає, що пухлини виникають ізольовано в окремих сім'ях, без елементів множинних пухлинних синдромів, про які сказано вище. Відомі чотири гени SDH – субодиниці А, В, С, D. У порядку значущості ген SDHD (ген парагангліоми 1 – Pgl-1) розміщений на хромосомі 11q23 і кодує невелику субодиницю цитохрому b. Ген SDHB (Pgl-4) локалізований на хромосомі 1p35 і представляє залізо-сірчаний білок. Ген SDHC (Pgl-3) локалізований на хромосомі 1q23 і кодує велику субодиницю цитохрому b. Ген SDHA (Pgl-2) розміщений на хромосомі 5p15 і кодує флавопротеїн. Залізо-сірчаний білок та білок флавопротеїн фіксуються на внутрішній мітохондріальній мембрані [4, 9, 11, 60, 70–74].

Гени SDH кодують чотири субодиниці мітохондріального комплексу II, пов'язаного з ланцюжком транспорту електронів та циклом Кребса. Комплекс II каталізує окиснення сукцинату в фумарат (SDH) і переносить електрони, що вивільнилися, через флавінаденіндинуклеотид і скупчення залізо-сірчаного білка SDHB (коензим Q) [60, 72–74].

Коензим Q взаємодіє із цитохромом b та сприяє перенесенню електронів з мітохондріального комплексу I/II на комплекс III. Таким чином, дисфункція мітохондріального комплексу II спричиняє погіршення окисних процесів, що супроводжуються активацією процесів гіпоксії [2, 72–75]. Оскільки мітохондрії беруть участь у процесах апоптозу шляхом вивільнення токсичних протеїнів, які активують каспази, висловлено припущення, що мутація генів SDH викликає пригнічення апоптозу, що призводить до розвитку феохромоцитом [11, 65, 76, 77].

Мутації трьох із чотирьох генів SDH пов'язують із розвитком сімейних і несімейних парагангліом, рідше – адреналових феохромоцитом (SDHB, SDHD) та парасимпатичних парагангліом (SDHB, SDHC, SDHD). Мутація зі зсувом рамки зчитування, міссенс-мутація та нонсенс-мутація визначаються в різних варіантах гена SDH. Останнім часом встановлено, що в 4–12 % випадків спорадичних феохромоцитом мають місце мутації генів SDHD та SDHB, але в жодному з них не спостерігають мутацій гена SDHC. Нещодавно було описано випадки, які супро-

воджувалися великою спадковою делецією мітохондріального комплексу II субодиниць SDHB та SDHD [8, 60, 78–82].

Існує виражена залежність між наявністю мутацій генів SDHD і SDHB та розвитком позанаднирковозалозних багатофокусних феохромоцитом [77, 79]. Крім того, передбачається, що мутації гена SDHB асоціюються зі злякисною феохромоцитомою, частіше в молодих осіб [83–85]. Пенетрантність генів SDH остаточно не з'ясовано, але є дані, що в деяких носіїв пухлини фокуси феохромоцитів не виникають [73]. До того ж, відмінності щодо термінів появи феохромоцитом в різних вікових групах, наявності множинних чи солітарних пухлин, черевної або позачеревної локалізації серед носіїв мутацій генів SDH можуть відображати рівень їх експресії.

Численні огляди, в яких описано досвід окремих клінік і наведено дані національних реєстрів, широко висвітлюють генетичні та клінічні характеристики хромафінних пухлин, розвиток яких буває зумовлений мутаціями генів SDH, особливо з урахуванням їх молекулярних характеристик, локалізацій, злякисного потенціалу. Ідеться про те, що успадкування їх відбувається за аутосомно-домінантним принципом, з різним ступенем пенетрантності. Переважно у хворих із цими варіантами мутацій розвиваються множинні позанаднирковозалозні парагангліоми, рідше – адреналові феохромоцитоми, відносно рідко – злякисні, за винятком групи з мутаціями SDHB (Pgl-4).

Узагальнені характеристики окремих груп спадкових хромафінних пухлин, зумовлені мутаціями генів сімейства SDH, можуть бути представлені таким чином [60, 86–92]. У структурі хромафінних пухлин приблизно 8,4–10,0 % випадків феохромоцитом/парагангліоми викликані мутаціями гена SDHB (Pgl-4). Середній вік хворих на момент діагностики становить 30 років. До 40 років клінічну симптоматику спостерігають у 45 % пацієнтів. Феохромоцитоми зазвичай діагностують раніше, ніж парагангліоми. Пенетрантність цих пухлин становить 22–24 % до 60 років і приблизно 30 % – до 80. Мутації гена SDHB призводять до більш частого розвитку злякисних парагангліом, рідше – доброякісних парасимпатичних парагангліом голови та шиї. Локалізація пухлин включає майже всі зони скупчення хромафінної тканини: 25–30 % – парасимпатичні парагангліоми голови та шиї, 60–80 % – симпатичні парагангліоми середостіння і черевної порожнини. Наднирковозалозні феохромоцитоми становлять близько 11–20 %. Пухлини нерідко бувають множинними (20–25 %), у 30–70 % хворих вони злякисні. Більшість пухлин секретує норадреналін, і лише близько 10 % є гормонально-неактивними або продукують дофамін. Перебіг і тяжкість захворювання більшою мірою визначаються злякисністю та поширеністю пухлини, ніж гіперкатехоламінемією. Через дофамінергічний характер секреції перебіг захворювання агресивніший. Як супутні захворювання у пацієнтів з мутаціями гена SDHB можуть розвинути-ся світлоклітинний рак нирки (14 %), стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту (2 %), папілярний рак щитоподібної залози, аденома гіпофіза, триада Карнея. Аналіз шести серій спостережень, який включав відомості про 378 хворих із хромафінними пухлинами, зумовленими мутаціями гена SDHB, дозволив отримати відносно об'єктивну картину з огляду на обсяг клінічного матеріалу [2]. В 78 %

пацієнтів спостерігали парагангліоми (71 % – симпатичні, 24 % – парасимпатичні, 21 % – множинні), у 25 % – солітарні адреналові феохромоцитомы. Пухлини були злоякісними у 31 % хворих. Середній вік маніфестації становив 33 роки, пенетрантність – 77 % до 50 років.

*Пухлини, зумовлені мутаціями гена SDHD (Pgl-1), становлять 5–6 % загально-го пулу хромафінних новоутворень. Вони зазвичай бувають представлені множинними, доброякісними парасимпатичними парагангліомами, насамперед голови та шиї (до 60–80 %), рідше – симпатичними екстраадреналовими парагангліомами (20–22 %), пухлинами надниркових залоз (12–15 %). У 60–65 % випадків пухлини бувають множинними, у 2–7 % – злоякісними. Вік презентації становить 28–36 років. Пенетрантність до 30 років досягає 48–50 %, до 50–60 років – 70–85 %. Як супутні захворювання діагностують рак нирки (8 %), рідко – елементи тріади Карнея, аденому гіпофіза [2]. У 92 % пацієнтів розвиваються парагангліоми (22 % – симпатичні, 84 % – парасимпатичні). У 56 % випадків пухлини множинні, в 4 % – злоякісні. Середній вік презентації становить 35 років. Пенетрантність – 86 % до 50 років.*

*Мутації гена SDHC (Pgl-3) спостерігають рідко (1–2 %). Зумовлені ними пухлини в основному бувають представлені солітарними, доброякісними парасимпатичними парагангліомами голови і шиї (60–80 %), набагато рідше – симпатичними, головним чином, середостіння, дуже рідко – адреналовими феохромоцитомы. Кількість власне наднирковозалозних феохромоцитом становить 3–4 %. Приблизно 20 % пухлин бувають гормонально-активними, секретують переважно норадреналін. Злоякісними вони є рідко (1–2 %). Презентацію клініки частіше спостерігають у віці в середньому 38 (17–70) років. Пенетрантність дорівнює 25–28 % до 70 років. Серед супутніх захворювань рідко спостерігають карциноми нирки, елементи тріади Карнея, аденому гіпофіза. У групі з 42 хворих з пухлинами, зумовленими мутаціями гена SDHC, у всіх виявили парагангліоми (93 % – парасимпатичні, 7 % – симпатичні) [2]. Усі пухлини були доброякісними, в 17 % хворих – множинними. Адреналових пухлин не виявили. Середній вік презентації становив 43 роки.*

*Мутований ген SDHA виявляють менш ніж в 1 % хворих з феохромоцитомою/парагангліомою (Pgl-5). Пухлини є гормонально-активними, дуже рідко – злоякісними. До 70 % бувають представлені парасимпатичними парагангліомами голови і шиї, приблизно 17 % – симпатичними середостіння і 13 % – наднирковозалозними. Пенетрантність їх не перевищує 10 % до 70 років. Середній вік пацієнтів на момент діагностики – 43 роки. Синдром може поєднуватися з ювенільною, некротизуючою енцефалопатією Лея і стромальними пухлинами шлунка.*

*Нещодавно було відкрито кілька нових генів, мутації яких можуть стати причинами розвитку спадкових феохромоцитом/парагангліом. До них належать гени TMEM127, MAX, HJF2A, EGLN1/PHD2. Зокрема, мутації гена MAX виявляють менше ніж в 1 % хворих з феохромоцитомою/парагангліомою. Ген розташований на короткому плечі хромосоми 14, його мутації можуть викликати розвиток двосторонніх феохромоцитом, які у 25 % випадків бувають злоякісними. З не-*

ликої кількості описаних хворих у 86 % випадків спостерігали наднирковозалозні феохромоцитомы, у 14 % – у середостінні та заочеревинному просторі. Вік презентації становив у середньому 33 (13–58) роки. Мутації гена TMEM127, розташованого на довгому плечі хромосоми 2, сприяють появі одно- та двосторонніх адреналових феохромоцитом (до 90 %), злякисних (в 1–2 % випадків), що продукують адреналін, норадреналін, а також парагангліом голови та шиї. Усього до цього часу відомий 21 ген, мутації яких можуть спричинити виникнення хроматинних пухлин. У таблиці 8.2 наведено коротку зведену характеристику генетично

**Таблиця 8.2. Генетична характеристика спадкової феохромоцитомы/ парагангліомы**

Ознака	Ген					
	RET 17q1.2	VHL 10q11.2	NF1 3p25-26	SDHB 1p36.13	SDHD 11q.23	SDHC 1q23.3
Частота мутації, %	3–5	2–9	2–4	2–7	3–5	<0,1
Феохромоцитома/ парагангліома, %	30–60	7–20	0,1–5,5	37–77	34–80	<1
Злякисний потенціал	<5	<10	<12	24–70	<5	<5
Спосіб передачі	А–Д	А–Д	А–Д	А–Д	А–Д	А–Д
Вік, роки	32–39	16–30	40–43	34	26,0–31,2	41–46
Основний тип секреції	АД	НАД	АД+НАД	НАД	НАД	–
Частота Н/поза Н, %	97– 100/<3	92/17	94–100/<6	42/58	86/57	2/100
Локалізація						
Надниркові залози	2–СТ	2–СТ	2–СТ	2–СТ	2–СТ	2–СТ
Позанаднирково- залозна	–	Черевна порожнина, середостіння	–	Черевна порож- нина	Голова, шия	Середо- стіння
Частота	3–5	2–9	2–4	2–7	3–5	<0,1
Мультифокальні, %	65	55	12	12	48	11
Парагангліомы голови, шиї, %	<1	<1	0	47	84	100

Примітка. А–Д – аутосомно-домінантний; АД – адреналін; НАД – норадреналін; 2–СТ – двосторонні.



зумовлених феохромоцитомом/парагангліом. Цифрові розбіжності деяких показників можна пояснити наявністю численних робіт, автори яких на основі різних за обсягом даних робили ті чи інші висновки про характеристики аналізованої патології. Узагальнені генетичні характеристики спадкових форм феохромоцитомою/парагангліоми наведено в таблиці 8.2.

*Генетика спорадичних феохромоцитом. Скринінгові дослідження та довгостроковий контроль.* Генетичні дослідження хворих з феохромоцитомою/парагангліомою дозволили виявити мутації низки генів у носіїв спорадичних пухлин без ознак спадкових синдромів чи приналежності до сімейних варіантів. Частота таких знахідок досягає 30–35 % [4, 9, 17, 22, 34, 93–96]. При використанні методу порівняльної геномної гібридизації у хворих виявлено різні варіанти хромосомних порушень, що дозволило вважати за можливе оцінити їх роль у патогенезі спорадичних та злоякісних пухлин. Показано, що найчастіше при спорадичних феохромоцитомах відбуваються втрати у відділах хромосом 1p11-p32 (86 %), 3q (54 %), 6q (35 %), 3p, 17p (31 %), 11q (28 %) та придбання – 9q (38 %), 17q (31 %). Відмінностей між наднирковозалозними та позанаднирковозалозними феохромоцитомами не виявили. Малігнізація чітко асоціювалася з делецією хромосом 6q (60 %, при доброякісних – 21 %) і хромосоми 17p (50 % – злоякісні, 21 % – доброякісні). Було висловлено припущення, що гени-супресори на хромосомах 1p та 3q беруть участь у ранніх стадіях туморогенезу, а делеція хромосом 6q та 17p сприяє малігнізації. Збільшення хромосоми 11q13, яке раніше асоціювалося з процесами метастазування різних пухлин, можливо, відображає вищий злоякісний потенціал позанаднирковозалозних феохромоцитом порівняно з наднирковозалозними. Нещодавно встановлено, що втрату 8p22/23 було виявлено у 62 % пухлин. Це дозволяє припускати, що дана частина містить гени, які беруть участь у патогенезі феохромоцитом. І нарешті, втрата в хромосомі 11p14/15, що містить ген IGF2, передбачає його участь у патогенезі феохромоцитомою у складі синдрому VHL.

Отримані дані повертають до запитання, чи слід проводити генетичні дослідження у всіх випадках виявлення феохромоцитомою/парагангліоми. Так, С. Jimenez та ін. в огляді, що включає дані кількох серій досліджень, зазначили, що генні мутації виявлено у 20 % хворих з нібито спорадичною феохромоцитомою [34]. Після виключення випадків двосторонніх багаточисельних пухлин, які, з більшою ймовірністю, могли бути спадковими, ця цифра скоротилася до 17 %, зокрема, 5,04 % – мутації гена VHL, 6,38 % – Pgl-4, 3,72 % – Pgl-1, 1,55 % – RET. У вищезгаданій роботі Н. Neumann та ін. ідеться про те, що мутації генів VHL, RET, SDHD, SDHB були наявні в 66 (24 %) із 271 хворого з феохромоцитомою/парагангліомою без ознак синдромної або сімейної приналежності [1]. У серії із 71 пацієнта при обстеженні 59 осіб мутації виявили у 8 (13,6 %) випадках [35]. У групах спадкових та спорадичних пухлин відмінностей за статтю, віком, розмірами новоутворень не спостерігали, але двосторонні та рецидивні пухлини частіше мали місце у групі спадкових. За даними Американського товариства

ендокринологів, що узагальнили відомості про 5031 випадок “спорадичної феохромоцитоми”, які було включено в 31 дослідження, різні варіанти генних мутацій виявили в 11–13 % хворих [97–102]. На сьогодні сумарна можлива спадкова схильність до розвитку хромафінних пухлин визначається у 20–35 %, що змушує розширювати показання до проведення генетичних досліджень у таких пацієнтів [4, 9, 22, 60, 67].

Через встановлення факту, що до однієї чверті й навіть третини пухлин хромафінної тканини мають спадковий характер і приблизно в дещо меншій кількості хворих із спорадичною феохромоцитомою/парагангліомою визначаються різноманітні генні мутації, виникла необхідність ідентифікації цих новоутворень з метою можливо ранньої діагностики, лікування та забезпечення ефективного довгострокового спостереження. Іншим важливим аспектом є пошук і виявлення мутантних генів у родичів хворих зі спадковими формами феохромоцитоми для проведення регулярного спостереження та раннього виявлення форм патології, зумовлених мутаціями тих чи інших генів, носіями яких вони є. При синдромних варіантах феохромоцитоми виявлення відповідних мутацій дозволяє передбачити розвиток інших компонентів цих синдромів і забезпечити їх своєчасну діагностику та лікування. І навпаки, виявлення характерних мутацій, що супроводжують окремі компоненти даних синдромів, дасть можливість передбачати ранній розвиток феохромоцитоми/парагангліоми.

З огляду на досить високу частоту випадків спадкової феохромоцитоми, виникає природне запитання, як визначити їх генетично зумовлене походження та диференціювати від спорадичних пухлин. Ідеальним варіантом було б проведення всім хворим з діагностованою феохромоцитомою/парагангліомою генетичного тестування, що включає дослідження близько двох десятків генів, мутації яких призводять до розвитку цих пухлин. Такої точки зору дотримується багато дослідників, але не менша частина висловлює незгоду. Наприклад, у Рекомендаціях American Society of Clinical Oncology пропонується виконувати генетичне тестування всім хворим з діагностованою феохромоцитомою/парагангліомою [60]. Однак слід врахувати, що процедура дорога, займає багато часу і велика кількість методик просто не доступна у значній частині лабораторій, у тому числі в Україні. Альтернативою є пропозиція піддавати генетичному тестуванню хворих з певним ризиком розвитку спадкової феохромоцитоми. Приймавши цю думку, необхідно відповісти на запитання, які саме гени або їх групи підлягають дослідженню в тих чи інших випадках феохромоцитоми/парагангліоми з певною клінічною картиною, підозрілих щодо спадкового походження, тобто визначити показання до проведення даних досліджень.

У клінічній практиці на цей час склалися певні показання до виконання досліджень з метою пошуку спадкових випадків хромафінних пухлин, але впорядковані схеми обстеження відсутні. До факторів і ознак, що дозволяють припустити спадковий характер феохромоцитоми/парагангліоми, належать двосторонні або

множинні позанаднирковозалозні симпатичні парагангліоми голови та шиї, злоякісні й рецидивні пухлини, вік хворих менше 45 років, випадки феохромоцитом в сім'ї, наявність ознак одного з описаних вище спадкових синдромів чи його окремих елементів. Украй важливим є особистий та сімейний анамнез пацієнта. За відсутності у членів сім'ї підтвердженої феохромоцитоми/парагангліоми підозрілими є випадки раптової смерті, які важко пояснити попередніми кардіоваскулярними порушеннями. Характерні для цих пухлин клінічні ознаки у хворого або членів його сім'ї можуть орієнтовно вказувати на необхідність дослідження “причинного” гена. З огляду на те, що у 35–40 % дітей феохромоцитом має спадкове походження, їм, майже всім, показане широке генетичне обстеження. Пухлини в молодих осіб із більшою ймовірністю, ніж у людей похилого віку, є спадковими. Локалізація пухлини, наявність метастазів, тип секреції дають змогу вибрати відповідні генетичні тести.

Хворі з ознаками описаних вище спадкових синдромів або члени їх сімей з підтвердженою наявністю останніх підлягають обстеженню з метою пошуку генних мутацій: VHL, RET, NF1, HIF-2 $\alpha$ . Наприклад, наявність у пацієнта з феохромоцитомою гемангіобластоми, характерної для синдрому Хіппель-Ліндау, або медулярного раку щитоподібної залози, який спостерігають при синдромі МЕН-2, спонукає досліджувати гени VHL і RET відповідно. Виявлені мутації відповідних генів підтверджують спадковий характер пухлини. Через наявність при феохромоцитомі висипу на шкірі в міжлопатковому просторі виникає підозра щодо мутації гена RET. Позанаднирковозалозні симпатичні абдомінальні й торакальні парагангліоми частіше асоціюються з мутаціями генів SDHB, SDHD, VHL. Парасимпатичні пухлини голови та шиї, особливо множинні, найчастіше бувають зумовлені мутаціями генів SDHD та SDHB, рідше – VHL, SDHC. За відсутності цих мутацій буває доцільним вивчення гена SDHAF2. Понад 30 % злоякісних феохромоцитом асоціюються з мутаціями гена SDHB. У разі негативного результату можна рекомендувати дослідження генів VHL, NF1, SDHD, MAX. У деяких випадках вибіркоче генетичне тестування може прискорити та здешевити процес діагностики. Наприклад, при синдромі Хіппель-Ліндау, асоційованому з феохромоцитомою, серед перших відбуваються мутації в кодоні 167 гена VHL.

Встановлення спадкового походження феохромоцитоми/парагангліоми дозволило чіткіше здійснювати діагностику, планувати лікування, визначати прогноз та проводити довгострокове спостереження. Це стосується як хворих, так і їх родичів. У випадках феохромоцитом на основі мутації гена RET (синдром МЕН-2) і в разі виявлення такої мутації у когось із родичів пацієнта є підстави для виконання профілактичної тиреоїдектомії, враховуючи 100 % пенетрантність медулярного раку при цьому синдромі. Високий ризик розвитку злоякісних пухлин, асоційованих з мутаціями гена SDHB, є приводом для проведення більш ретельного спостереження за такими хворими з метою можливої ранньої діагностики злоякісної феохромоцитоми та попередження розвитку метастазів.

Встановлення спадкового походження хромафінної пухлини передбачає проведення довічного нагляду за хворим після її хірургічного видалення. Обстеженню і спостереженню підлягають і родичі хворого, в яких виявляють відповідні генні мутації. Спостереження є комплексним і включає виконання, поряд із клінічним, низки гормональних та візуалізуючих досліджень через певні проміжки часу. Результати обстеження дають змогу вже в ранній період виявляти ознаки рецидивів у оперованих хворих, а щодо родичів з мутаціями вживати необхідних лікувально-профілактичних заходів. Пацієнтам із синдромними феохромоцитомами необхідно періодично проводити діагностичні дослідження, спрямовані на пошук компонентів відповідних синдромів. Це медулярний рак щитоподібної залози, гіперпаратиреоз, хвороба Гіршпрунга при синдромі МЕН-2. При синдромі Хіппель-Ліндау супутніми є карцинома нирки, гемангіобластоми сітківки та центральної нервової системи, рак нирки, деякі пухлини підшлункової залози. Супутні при феохромоцитомі складові нейрофіброматозу 1-го типу (нейрофіброми шкіри, внутрішніх органів, пігментні зміни шкіри, райдужної оболонки), як правило, лікуванню не підлягають. При позасиндромній сімейній феохромоцитомі на основі мутацій генів сімейства SDH слід пам'ятати, що за мутації гена SDHB можливий розвиток карциноми нирки та гастроінтестинальних стромальних пухлин. Останні можуть мати місце при мутаціях генів SDHD і SDHC. Слід зазначити, що феохромоцитома/парагангліома, в міру поширеності хромафінної тканини в організмі, є пухлиною підвищеного ризику рецидиву, який зростає при її злоякісному характері. Така ситуація виникає не лише при спадкових, а й спорадичних пухлинах.

Більшість гормоносекретувальних феохромоцитом/парагангліом, незалежно від їх походження (спорадичні або спадкові), підлягає хірургічному лікуванню за відсутності деяких протипоказань. Після операцій, особливо щодо спадкових пухлин, існує певний ризик розвитку рецидивів чи появи метастазів, зокрема за наявності мутацій генів групи SDHB. У зв'язку з цим, актуальним є питання організації та проведення довгострокового спостереження за такими хворими.

Через певні проміжки часу рекомендують проводити клінічне обстеження таких пацієнтів з обов'язковим контролем артеріального тиску та досліджувати рівень катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі. У разі зростання рівня останніх показане виконання візуалізуючих досліджень (комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія, сцинтиграфія). Таке спостереження буває невизначено тривалим, іноді – довічним. Приблизний перелік заходів, необхідних для обстеження і спостереження хворих, оперованих із приводу спадкових варіантів феохромоцитом/парагангліоми, а також їх обсяг та послідовність знайшли відображення в численних схемах, які пропонують різні автори [4, 9, 11, 25, 27, 61, 91, 95, 102, 103]. Одну з них наведено нижче (табл. 8.3). Таку схему рекомендовано для довгострокового спостереження за хворими груп ризику з певними генними мутаціями, в яких може виникнути феохромоцитома/парагангліома.

**Таблиця 8.3. Режими спостереження за хворими груп ризику зі спадковими варіантами феохромоцитоми/парагангліоми (M. Lefebvre, W. Foulkes)**

Рекомендація	SDHB	SDHC	SDHD	VHL	MEH-2	NF1
Вік початку обстеження, роки	5–10	5–10	5–10	5	8–20	5
Клінічне обстеження, місяці	6–12	6–12	6–12	12	12	12
Фракційні метанефрини в сечі, місяці	12	12	12	12	12	При підвищенні артеріального тиску
Комп'ютерна/магнітно-резонансна томографія – живіт, таз, грудна клітка	6–24 місяці	1–4 роки	1–4 роки	При підвищенні рівня метанефринів	При підвищенні рівня метанефринів	При підвищенні рівня метанефринів
Комп'ютерна/магнітно-резонансна томографія – основи черепа, шиї	2–4 роки	6–36 місяців	6–36 місяців	–	–	–
Сцинтиграфія	2–4 роки	1–4 роки	1–4 роки	–	–	–

Відкриття в останні десятиріччя певних форм ендокринної патології, які мають спадковий характер, сприяло формуванню нових, поглиблених знань про характер низки захворювань, зокрема пухлин хромафінної тканини. Результатом стало формування уточнених уявлень про їх етіопатогенез і клінічні характеристики, що, у свою чергу, дозволило розробити нові та розширити відомі діагностичні й лікувальні підходи для цього складного розділу ендокринної патології.

### Список літератури

1. Neumann H, Bausch b, McWhinney S, a. al. Germ-line mutation in nonsyndromic pheochromocytoma. *New. Engl. J. Med.* 2002;346:1459-1466.
2. Welander J, Söderkvist P, Jimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr. Related Cancer.* 2011;8:R253-R276.
3. Galan S, Kann P. Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clim. Endocrinol.* 2012;78(2):165-175.

4. Costa M, Ortiga-Carvalho T, Violante A, a. al. Pheochromocytomas and paragangliomas: Clinical and genetic approaches. *Front. Endocrinol.* 2015;6:125.
5. Crona J, Lamarca A, Ghosal S, a. al. Genotype – phenotype correlation in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr. Related Cancer.* 2019;26(5):539-550.
6. Carney J. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, functional extradrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *Cancer.* 1979;43(1):374-382.
7. Carney J. Carney triad: a syndrome featuring paraganglionic adrenocortical and possibly other endocrine tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(10):3056-3062.
8. Fishbein J, Leshchiner I, Walter W, a. al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer Cell.* 2017;31(2):181-193.
9. Burnichon N, Vescovo L, Amar L. a. al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum. Mol. Genet.* 2011;20:3974-3985.
10. Comino-Mendez I, Gracio-Arnarez F, Schiavi F, a. al. Exome sequencing identifies Max mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nat. Genet.* 2011;43:663-667.
11. Fishbein L, Merrill S, Fraker D, a. al. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing? *Ann. Surg. Oncol.* 2013;20:1444-1450.
12. Karasek D, Fryzak Z, Pacak K. Genetic testing for pheochromocytoma. *Curr. Hypertens. Res.* 2010;12(6):456-464.
13. Lopez-Jimenez E, Gomez-Lopez G, Leandro-Garcia L, a. al. Research resource. Transcriptional profiling reveals different pseudohypoxic signatures in SDHB and VHL related pheochromocytoma. *Mol. Endocrinol.* 2010;12:2382-2391.
14. Fishbein L, Nathanson K. Pheochromocytoma and paraganglioma understanding the complexities of the genetic background. *Cancer. Genet.* 2012;205(1-2):1-11.
15. Shah U, Giubellino A, Pacak K. Pheochromocytoma implications in tumorigenesis and the actual management. *Minerva. Endocrinol.* 2012;37:141-156.
16. Jochmanova I, Pacak K. Pheochromocytoma: The first metabolic endocrine cancer. *Clin. Cancer. Res.* 2016;22(20):5001-5011.
17. Crona J, Taieb D, Pacak K. New perspectives on pheochromocytoma and paraganglioma: toward a molecular classification. *Endocr. Reviews.* 2017;38(6):489-515.
18. Alrezk R, Suarez A, Tena I, a. al. Update pheochromocytoma syndromes: Genetics, biochemical evaluation and imaging. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018;9:515.
19. Petri D, van Eijck C, de Herder W. Pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Br. J. Surg.* 2009;96(12):1381-1392.
20. Rybicki E, Peezowska M, Golcher H, a. al. Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin. Cancer. Res.* 2009;15(20):6378-6385.
21. King K, Pacak K. Familial pheochromocytoma and paraganglioma. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014;386:92-100.
22. Britto J, Bancos A, Gionfrido M, a. al. Testing for germ-line mutations in sporadic pheochromocytoma / paraganglioma: a systemic review. *Clin. Endocrinol (Oxford).* 2015;82:338-345.
23. Sipple J. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am. J. Med.* 1961;31:163-166.
24. Raue F, Frank-Raue K, Multiple endocrine neoplasia type-2: 2007 update. *Hormone Res.* 2007;68(suppl 5):101-14

25. Erlic Z, Rybicki M, Peezkowaska M, a. al. Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin. Cancer. Res.* 2009;15(20):6378-6385.
26. Wohllk H, Schweizer H, Erlic Z. Multiple endocrine neoplasia type-2. *Clin. Endocrinol. Metab.* 219;24(3):371-387.
27. Liu P, Li M, Guan X, a. al. Clinical syndromes and genetic screening strategies of pheochromocytoma and paraganglioma. *J. Kidney Cancer.* 2018;5(4):14-22.
28. Mazzaglia P. Hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J. Surg. Oncol.* 2012;106;:580-585.
29. Tang K, Lin Y, Li L. Diagnosis and surgical treatment of multiple endocriner neoplasia type-2A. *World J. Surg. Oncology.* 2014;12:8.
30. Plaza-Menacho J. Structure and function of RET in multiple endocrine neoplasia type-2. *Endocr. Related Cancer.* 2018;25(2):T79-T90.
31. Pacak K, Ilias L, Adams K, a. al. Biochemical diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma: focus of multiple endocrine neoplasia type 2 in relation to other hereditary syndromes and sporadic forms of the tumour. *J. Int. Med.* 2005;257:60-68.
32. Cameron D, Spiro H, Landsberg L. Zollinger-Ellison syndrome with multiple endocrine adenomatosis type II. *New. Engl. J. Med.* 1978;299:152-153.
33. Carney J, Go V, Gordon H, a. al. Familial pheochromocytoma and islet cell tumor of the pancreas. *Am. J. Med.* 1980;68:515-521.
34. Jimenez C, Cote G, Arnold A, a. al. Review: should patients with apparently sporadic pheochromocytoma or paraganglioma be screened for hereditary syndromes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;9:2851-2858.
35. Iacobone M, Schiavi F, Bottussi M, a. al. Is genetic screening indicated in apparently sporadic pheochromocytomas and paragangliomas? *Surgery.* 2011;150:1194-1120.
36. Lenders J, Quan-Yang Duh, Eisenhofer G, a. al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(6):1915-1942.
37. Eisenhofer G, Goldstein D, Walther M, a. al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true from false-positive test results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:2656-2666.
38. von Hippel E. Über eine sehr seltene Erkrankung der netzhaut. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1904;59:83-106.
39. Lindau A. Studien über kleinhirncysten bau pathogenesis und beziehungen zur angiomatosis retinae. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1926'23(Suppl 1):1-
40. Melman K, Rosen S. Lindau's disease: Review of the literature and study of a large kindred. *Am. J. Med.* 1964;36:595-617.
41. O'Brien F, Danapal M, Jairmen M, a. al. Manifestation von Hippel Lindau syndrome. A retrospective national review. *Quart. J. Med.* 2014;107(4):291-296.
42. Chittiboina P, Lonser R. Von Hippel Lindau disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2015;132:139-156.
43. Santos P, Pimenta T, Taveria-Gomes G. Hereditary pheochromocytoma. *Int. J. Surg. Pathol.* 2014;22(5):393-400.
44. Maher E, Neumann H, Richard S. Von Hippel Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur. J. Hum. Genetic.* 2011;19(6):617-623.
45. Varshney N, Lather J, Kebede A. A review von Hippel Lindau syndrome. *J. Kidney Cancer.* 2017;4(3):20-29.



46. Nordström-O'Brien M, van der Luijt R, a. al. Genetic analysis of von Hippel Lindau disease. *Human. Mutat.* 2010;31(5):531-537.
47. Gossage L, Eisen T, Maher E. VHL. The story of tumor suppressor gene. *Nat. Rev. Cancer.* 2015;15(1):55-64.
48. Binderup M, von Hippel-Lindau disease. Diagnosis and factors influencing disease outcome. *Dan. Med. J.* 2018;6(3):B5461.
49. Richard S, Graff J, Lindau J, a. al. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2004;363(9416):1231-1234.
50. Yates B, Moore A. Clinical features and natural history of the von Hippel-Lindau disease. *Quat. J. Med.* 2012;77(2):1151-1163.
51. Gläsker S, Wergauwen E, Koch C, a. al. von Hippel-Lindau disease: current challenges and future perspectives. *Onco. Targets. Ther.* 2020;13:5669-5690.
52. Wind J, Lonser R. Management of von Hippel-Lindau disease – associated CNS lesions. *Expert. Rev. Neurother.* 2011;11(10):1433.
53. Bryant J, Farmer J, Kessler L, a. al. Pheochromocytoma: The expanding genetic differential diagnosis. *J. Nat. Cancer. Inst.* 2003;95;16:1196-1204.
54. Cassol C. Endocrine manifestation of the von Hippel-Lindau disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015;139(2):263-268.
55. Crespigio J, Berbel L, Dias M, a. al. Von Hippel-Lindau disease: a single gene several hereditary tumors. *J. Endocrinol. Invest.* 2018;41(1):21-31.
56. Zhao R, Zhang B, Jiang Y. Clinical features of von Hippel-Lindau syndrome and its ultrasonographic diagnosis of abdominal mass. *Zhoushuo Yi Xue Juang Xue Bao.* 2019;11(5):658-662.
57. Aronow M, Willey H, Gaudric A, a. al. von Hippel-Lindau disease update on pathogenesis and systemic aspects. *Retina.* 2019;39(12):2243-2253.
58. Antonio J, Golony-Bertollo E, Tridico L. Neurofibromatosis: chronological history and current issues *Ann. Bras. Dermatol.* 2013;88(3):329-343.
59. Zografos G, Vasiliadis G, Zagouri F, a. al. Pheochromocytoma associated with neurofibromatosis 1: concepts and current trends *World J. Surg. Oncol.* 2010;8:14.
60. Martins R, Bugallho M. Paragangliomas / pheochromocytomas: Clinically oriented genetic testing. *Int. J. Endocrinol.* 2014; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/794187>.
61. Lefebvre M, Foulkes W. Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update. *Curr. Oncol.* 2014;21(1):e8-e17.
62. Gruber L, Erickson D, Bavovic-Uksanovic D, a. al. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *Clin. Endocrinol (Oxford).* 2017;86(1):141-149.
63. Bausch B, Borozdin W, Neumann H. European-American Pheochromocytoma Study Group. Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. *New. Engl. J. Med.* 2006;354:2729-2731.
64. Ferner L, Huson S, Thomas N. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis type 1. *J. Med. Genet.* 2007;44(2):81-88.
65. Karagianis A, Mikhailidis D, Harsonlis E. Pheochromocytoma: An update of genetics and management. *Endocr. Related Cancer.* 2007;14(4):935-956.
66. Zinnamosca L, Petramala L, Cotesta D, a. al. Neurofibromatosis type 1 (NF-1) and pheochromocytoma. Prevalence, clinical and cardiovascular aspects. *Arch. Dermatol. Res.* 2011;303:317-325.

67. Burnichon N, Buffer A, Parfait B, a. al. Somatic NF-1 inactivation is a frequent event in sporadic pheochromocytoma. *Hum. Mol. Genetics*. 2012;21(26):5397-5405.
68. Petz E, Else T. Pheochromocytoma and paraganglioma in neurofibromatosis type 1: frequent surgeries and cardiovascular crisis indicate the screening. *Clin. Diab. Endocrinol*. 2018.;4:15.
69. Khan S, Fyyar B, Patel J. "Adrenal rush" in a patients with neurofibromatosis type-1. *J. Com. Hosp Int. Med. Perspectives*. 2020;10(3):250-254.
70. Greenberg S, Jacobs M, Wachtel M, a. al. Tumor detection rates in screening of individuals with SDHx-related hereditary paraganglioma – pheochromocytoma syndrome. *Genet. Med*. 2020;22:2105-2107.
71. Astuti D, Douglas F, Lennard. T a. al. Germline SDHD mutation in the familial pheochromocytoma. *Lancet*. 2001;357:1181-1182
72. Eng C, Kiuru M, Fernandez M, a. al. A role of mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond. *Nat. Rev. Cancer*. 2003;3:193-202.
73. Baysal B. On the association of succinate dehydrogenase mutation with hereditary paraganglioma. *Trend. Endocr. Metab*. 2003;14:453-459.
74. Mhatre A, Ly Y, Feng L a. al. SDHB, SDHC, SDHD mutation screen in sporadic and familial head and neck paraganglioma. *Clin. Genet*. 2004;66:461-466.
75. Gimenez-Roqueplo A, Dahia P, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma and associated hereditary syndromes. *Horm. Metab. Res*. 2012;44(5):328-333.
76. Astuti D, Latif F, Dallol A, a. al. Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am. J. Hum. Cancer*. 2001;69:44-54.
77. Gimenez-Roqueplo A, Favier J, Rustin P, a. al. Mutation in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and / or malignant pheochromocytoma. *Cancer Res*. 2003;63(17):5615-5621.
78. Gimenez-Roqueplo A, Lennert H, Manelli M, a. al. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 2006;65(6):699-705.
79. Benn D, Gimenes-Roqueplo A, Reilly J, a. al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma / paraganglioma syndromes. *J. Clin. Endocr. Metab*. 2006;91:827-836.
80. Bayley J, Devilee P, Taschner P. The SDH mutation database: an online resource for succinate dehydrogenase sequence variants involved in pheochromocytoma, paraganglioma and mitochondrial complex II deficiency. *BMC. Med. Genet*. 2005;6:39.
81. Gill A. Succinate dehydrogenase (SDH) and mitochondria driven neoplasia. *Pathology*. 2012;44:285-292.
82. McWinneny S, Pilarsky R, Forrester S. a. al. Large germline deletions of mitochondrial complex in subunits SDHB and SDHD in hereditary paraganglioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004;89:5694-5699.
83. Benn D, Croxson M, Tucker K, a. al. Novel succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) mutation in a familial pheochromocytomas and paragangliomas but an absence of somatic SDHB mutation in sporadic pheochromocytoma. *Oncogene*. 2003;22:1358-1364.
84. Allibhai Z, Rodriguez G, Brecevio E, a. al. Malignant pheochromocytoma associated with germline mutation of the SDHB gene. *J. Urol*. 2004;172:1409-1410.
85. Turchini J, Cheung V, Tischler A, a. al. Pathology of genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology*. 2018;72:97-105.

86. Pasini B, Stratakis C. SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumors. *J. Int. Med.* 2009;266(1):19-42.
87. Kantorovich V, King K, Pacak K. SDH-related pheochromocytoma and paraganglioma. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;24(3):415-424.
88. Guo Z, Lloyd R. Pheochromocytomas and paragangliomas : An update on recent molecular genetic advances and criteria for malignancy. *Advanc. Anat. Pathol.* 2015;22(5):283-293.
89. Megias M, Ruyol D, Rodrigez L, a. al. Pheochromocytoma – paraganglioma: biochemical and genetic diagnosis. *Nefrologia.* 2016;36(5):465-482.
90. Pillai S, Gopalan V, Smith R, a. al. Updates on the genetic and the clinical impact on pheochromocytoma and paraganglioma in a new era. *Clin. Rev.Oncol./Hematol.* 2016;100:190-208.
91. Muth A, Crona O, Gimm A, a. al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *J. Int. Med.* 2018;285(2):187-204.
92. Pereira B, Henrique V, Gonçalves A. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. – Paraganglioma: A multidisciplinary approach (Mariani-Costantini R. ed). – Brisbane (Au): Codon publication, 2019. Ch. 1.
93. Amar L, Bertherat J, Baudin E a. al. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:8812-8818.
94. Weber A, Hoffman M, Neumann H, a. al. Analysis of SDHB, SDHC, SDHD and Ret genes in the clinical assessment of sporadic and hereditary pheochromocytoma. *Horm. Cancer.* 2010;3:187-192.
95. Neumann H. Pheochromocytoma. – Harrison's Principles of Internal Medicine (D. Longo, A. Fauci, D. Kasper a. al. eds). – New York: McGraw Hill, 2011:2962-2968.
96. Jafri M, Maher E. The genetics of pheochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;166(2):151-158.
97. Crona A, Nordling M, Maharjan R, a. al. Integrative genetic characterization and phenotype correlation in pheochromocytoma and paraganglioma tumours. *PLoS One.* 2014;9(1):e86756.
98. Cascon A, Lopez-Jimenez E, Landa I, a. al. Rationalization of genetic testing in patients with apparently sporadic pheochromocytoma / paraganglioma. *Horm. Metab. Res.* 2009;41:672-675.
99. VanSlycke S, Gaiasso R, Pigny P, a. al. Local – regional recurrence of sporadic or syndromic abdominal extraadrenal paraganglioma: incidence, characterization and outcome. *Surgery.* 2009;146:986-992.
100. Koopman K, Gaal J, Kriger R. Pheochromocytomas and paragangliomas: New development with regard to classification genetics and cell origin. *Cancer.* 2019;11(8):1070.
101. Vicha A Muzil Z, Pacak K. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: new advances and future treatment options. *Curr. Opin. Endocrinol. Diab. Obesity.* 2013;20(3):186-191.
102. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, a. al. Pheochromocytoma: Recommendation for clinical practice from the First Internanional Symposium. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007;3(2):92-102.
103. Plouin P, Amar L, Dekkers O, a. al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow up of patients operated for pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur. J. Endocrinol.* 2016;174:G1-10.

## Хірургічне лікування феохромоцитом/парагангліоми

### 9.1. Основні види операцій. Показання та протипоказання

Хірургія хромафінних пухлин має майже сторічну історію. У 1926 р. відомий швейцарський хірург С. Roux та його американський колега Ch. Mayo з інтервалом у 8 місяців, у лютому та жовтні, вперше успішно видалили феохромоцитому. Перші три операції у колишньому СРСР виконали в 1940 р. хірурги С. І. Спасокукоцький, А. Н. Бакулев та О. В. Ніколаєв. Відтоді цей напрямок ендокринної хірургії почали успішно розвивати. Було розроблено та постійно вдосконалювали методики операцій, знеболювання, методи інтенсивної терапії, реабілітації хворих.

Необхідність проведення оперативного втручання з приводу феохромоцитоми висуває перед хірургом ряд тактико-технічних завдань, що підлягають розгляду і виконанню до, під час та після операції. До них належать: вибір оптимального доступу, оцінка виявлених операційних знахідок, визначення обсягу та можливості успішного проведення і завершення втручання, забезпечення його радикальності, технічне виконання операції, попередження можливих ускладнень та пошук способів їх усунення. Усі ці питання вирішують залежно від природи пухлини (доброякісна/злроякісна), локалізації, розмірів, поширеності, топографо-анатомічних взаємозв'язків з навколишніми органами та магістральними судинами, загального стану і віку хворого, наявності супутньої патології, досвіду та кваліфікації хірурга, який оперує.

Операції на надниркових залозах належать до складних, важкоздійсненних для хірурга і нелегко переносимих хворими з позицій їх безпеки, ведення інтра- та післяопераційного періодів. Складність і тяжкість операцій із приводу феохромоцитом, крім технічних особливостей, можна пояснити станами судинної нестабільності, що нерідко їх супроводжують, з розвитком виражених кардіоваскулярних і метаболічних розладів, особливо ускладнень артеріальної гіпертензії, та ряду супутніх патологічних синдромів, які описано в розділі 4. Усі вони повинні бути виявлені та, за можливості, компенсовані у процесі передопераційної підготовки. Сама операція ставить підвищені вимоги до організму хворого у зв'язку з частими гіпертензивними кризами, що виникають, купірування яких є складним завданням. Через недосконалість компенсаторних механізмів такі операції погано переносять діти та особи похилого віку.

Перелік негативних моментів збільшується при злоякісних поширених гіперваскулярних пухлинах великих розмірів з ознаками інвазії у навколишні тканини, судини, органи з наявністю метастазів. Існують два основних типи оперативних втручань на надниркових залозах: традиційні операції, які виконують відкритим методом з одного з численних і відомих доступів, та ендоскопічні операції, які проводять закритим способом за допомогою спеціальної апаратури й інструментарію через різні міні-доступи. З відкритих операцій власне і розпочиналася хірургія надниркових залоз. Протягом десятиліть розробляли доступи до надниркових залоз, пропонували та вдосконалювали різні технічні прийоми видалення залоз і пухлин, що виходять з них, методики попередження та лікування інтра- і післяопераційних ускладнень. Ці види оперативних втручань не втратили своєї значимості досі, оскільки існує значна кількість випадків хірургічної адреналової патології, при яких відкриті операції є методом вибору.

Ендоскопічна хірургія надниркових залоз виникла і набула поширення протягом останніх кількох десятиліть, точніше з 1992 р., коли американські хірурги М. Gagner та ін. виконали перші ендоскопічні операції щодо феохромоцитом і синдрому Кушинга [1–3]. Основний принцип ендоскопічної адреналектомії полягає в тому, що шляхом інсуфляції вуглекислого газу в черевну порожнину або заочеревинний простір створюється штучний пневмоперитонеум чи пневмоперинефрос. Далі у певних точках передньої або бічної стінки живота чи в ділянці нирок через невеликі розрізи до 1,0–1,5 см у черевну порожнину або заочеревинний простір вводять 3–4 троакари. Через них проводять спеціальні інструменти для адреналектомії, освітлювальний пристрій, відеокамеру. Остання дозволяє проектувати внутрішньопорожнинні зображення на телеекран. За допомогою маніпуляторів, що є “продовженням рук” хірурга, видаляють надниркову залозу з пухлиною. Залежно від локалізації, розмірів пухлини з метою забезпечення доступу до неї за показаннями виконують додаткові маніпуляції: справа – на печінці, нирці, нижній порожнистій вені, кишечнику, зліва – на селезінці, підшлунковій залозі, кишечнику. В більшості сучасних клінік, що займаються хірургією надниркових залоз, даний вид операцій став “золотим стандартом” хірургічного лікування

адреналової патології. За минулі 25 років досягнення в цій галузі знайшли своє відображення в багатьох сотнях монографій, статей, посібників. Проте не втратили свого значення класичні відкриті операції [4–10].

Крім цих двох основних видів операцій на надниркових залозах, існує комбінований підвид, що поєднує елементи відкритої операції та прийоми ендоскопічних втручань. Його використовує обмежена кількість клінік, і остаточної думки про нього не склалося. Окремо слід згадати про ще один вид втручань на надниркових залозах, які належать до розділу інтервенційної радіології, – міні-інвазивні. Суть їх полягає в деструкції надниркової залози (пухлина, метастаз) за допомогою низки технічних пристроїв та засобів. Процедури виконують шляхом зовнішнього дистанційного, пункційного або ендоваскулярного підведення до пухлини електромагнітних, ультразвукових коливань, склерозуючих засобів, засобів кровопливу, лазерного, термоелектричного випромінювання, ендоваскулярної емболізації судин, що живлять пухлину. Метою їх є часткова або повна девіталізація пухлини, пригнічення її гормональної активності, що буває необхідним при підготовці до операції чи в тих випадках, коли останньої не можна провести. Така процедура може бути й остаточним методом лікування невеликих феохромоцитом/парагангліом.

Наявність двох основних видів операцій на надниркових залозах – відкритих та ендоскопічних визначає роздільний вибір показань та протипоказань до використання кожного з них, а також відмінності тактичних підходів і техніки виконання.

*Показанням до проведення відкритих операцій* є встановлений діагноз феохромоцитомі/парагангліомі. Відкриті операції рекомендують при пухлинах великих розмірів, особливо з ознаками інвазії у навколишні органи та судини, наявністю регіонарних метастазів. Виняток можна зробити для нечастих випадків, коли фізичний стан хворого не дозволяє виконати відкриту операцію. Наявність поширеної пухлини та віддалених метастазів у певних випадках може бути протипоказанням до проведення оперативного втручання. У хірургії існує категорія “розвантажувальних” операцій (debulking surgery). При феохромоцитомі, за неможливості видалити її повністю, “розвантажувальна” операція дає можливість видалити певну частину пухлини і, тим самим, зменшити її гормональну активність. Очевидно, цьому сприятиме часткове або повне видалення метастазів у поєднанні з неповною резекцією пухлини чи без неї. За певної локалізації їх видалення також може сприяти відновленню прохідності кишечника, сечовода, нижньої порожнистої вени, зменшенню болю при кісткових локалізаціях та ін. Паліативні операції в обов’язковому порядку повинні супроводжуватися радіоізотопною (в основному  $^{131}\text{I}$ -MIBG), дистанційною променевою, таргетною, хіміотерапією. Збільшенню ефектів паліативних операцій сприяє застосування методик міні-інвазивних втручань.

Заслугує на увагу ставлення до випадково виявлених хромафінних пухлин – інсиденталом, кількість яких досягає 4–5 % серед інших інсиденталом надниркових залоз. Це випадково виявлені пухлини без ознак гормональної активності.

Вони підлягають хірургічному лікуванню. Хворі з доброякісними, гормонально-неактивними пухлинами розміром до 3,0–4,0 см за відсутності ознак злоякісності можуть перебувати під наглядом. Деякі клініцисти додатково виділяють інтервал 4,0–6,0 см як “сіру шкалу”, що допускає можливість маневру залежно від індивідуальних обставин (вік і стан хворого, сумнівні ознаки малігнізації та ін.), але слід пам’ятати, що в міру збільшення розмірів пухлини ризик її злоякісності зростає.

У клінічній практиці в останні роки сформувалося поняття про синдром субклінічної активності пухлин кори надниркових залоз, при яких зазвичай має місце незначне підвищення рівня гормонів, що продукуються, але клінічні ознаки відсутні або виражені вкрай слабо. Щодо тактики стосовно них – оперувати чи спостерігати остаточної думки ще не склалося. Відносно феохромоцитом цих питань взагалі не обговорювали. Певна частина феохромоцитом також може супроводжуватися невисокою секрецією катехоламінів, можливо, недостатньою, щоб викликати клінічні ознаки захворювання у повному обсязі. Зазвичай це невеликі пухлини з мінімальним рівнем секреції гормонів. При виявленні серед інсиденталом надниркових залоз феохромоцитомі із субклінічними ознаками чи без них і з незначно або помірно підвищеним рівнем катехоламінів таким хворим слід однозначно рекомендувати операцію незалежно від розмірів пухлини. Необхідно пам’ятати, що більшість феохромоцитом має нерегульовану і непередбачувану секрецію катехоламінів, і в будь-який момент їх мінімальний вміст у крові може різко змінитися з розвитком відповідної симптоматики, іноді критичної.

Викладені вище положення донедавна зберігали та зберігають свої позиції в хірургії надниркових залоз. В історичному аспекті відкриті операції з’явилися раніше і не втратили значення. Стосовно них повністю застосовується загальнохірургічний закон – наявність пухлини є показанням до проведення операції.

*Протипоказанням до виконання відкритих операцій*, втім як і ендоскопічних, є загальний тяжкий стан хворого, що виключає можливість використання наркозу та проведення операції (виражені серцево-судинні порушення – нещодавно перенесений інфаркт міокарда, інсульт, тяжка серцево-судинна недостатність, ниркова недостатність та ін.). Слід зазначити, що частину таких хворих можна прооперувати після відповідної підготовки. Інша група протипоказань визначається ступенем поширеності первинної пухлини та наявністю віддалених метастазів. Перша позиція включає наявність пухлини, частіше великих розмірів, з великою інвазією у навколишні органи та судини (печінку, нирку, нижню порожнисту вену, аорту), з поширенням на діафрагму та середостіння. Однак і тут можуть бути винятки. На даний час разом із видаленням пухлини надниркової залози можливе виконання резекції ділянки печінки, пластики нижньої порожнистої вени, нефректомії, спленектомії, якщо вони втягнуті в пухлинний процес, навіть на значному протязі. Тут слід ще раз згадати про “розвантажувальні” операції при феохромоцитомі.

Через появу альтернативних видів операцій на надниркових залозах – ендоскопічних природно виникають запитання, яким категоріям хворих вони можуть бути показані, які їх переваги та недоліки, в яких випадках їх проведення можливе, а



коли від них слід відмовитися. На сьогодні у всьому світі виконано багато тисяч ендоскопічних адреналектомій і практично доведено їх ефективність. Вони не поступаються за радикальністю відкритим операціям та мають ряд переваг, таких, як: менша травматичність і краща переносимість хворими, менші тривалість та об'єм крововтрати, скорочення термінів стаціонарного лікування, рання реабілітація хворих.

*Показання до проведення ендоскопічних операцій на надниркових залозах* зазнали суттєвої еволюції в міру розвитку та вдосконалення даного методу лікування. На сьогодні питання щодо них обговорюють практично в кожній публікації на цю тему. В перші роки були коливання від рекомендацій утриматися від даних операцій взагалі до переліку широкого кола захворювань, які могли б стати показаннями до їх виконання. Зокрема, деякі хірурги рекомендували ці операції переважно при гормонально-неактивних пухлинах надниркових залоз невеликих розмірів, інші – здебільшого при малих за розмірами гормонально-активних новоутвореннях із клінікою синдрому Кушинга, гіперальдостеронізму. Через наявність феохромоцитомі більшість хірургів заперечувала ендоскопічну адреналектомію. Це обґрунтовували небезпекою розвитку тяжких порушень гемодинаміки при накладенні пневмоперитонеуму, маніпуляціях на пухлині. Вважали, що лише при невеликих феохромоцитомах, з невисокою гормональною активністю, обмежено можна рекомендувати дані операції. Однозначно ендоскопічних операцій не радили проводити при злоякісних пухлинах. На даний час більшість підходів до виконання ендоскопічних операцій на надниркових залозах, у тому числі з приводу феохромоцитомі, переглянуто, й ендоскопічну адреналектомію, якщо вона технічно здійсненна, вважають показаною за будь-яких видів пухлин, включаючи злоякісні, незалежно від наявності або відсутності гормональної активності.

Доброякісні гормонально-активні пухлини, всі без винятку, після відповідної підготовки можна прооперувати ендоскопічним методом. Обмеження поки що стосуються технічних можливостей видалення пухлин, більших 8,0–10,0 см. Злоякісні пухлини надниркових залоз також можна прооперувати цим методом. Регульовальними моментами є їх розміри, зазначені вище, та поширеність (інвазія у навколишні структури). На сьогодні останній пункт також переглядають та допускають операції при обмеженій інвазії пухлини, іноді з резекцією ділянок прилеглих органів (печінка, нирка). Аналіз дев'яти серій лапароскопічних адреналектомій свідчить про можливість благополучного виконання операцій при пухлинах, більших 8,0 см, а в трьох з них – навіть до 13,0–14,0 см.

Показання до лікування гормонально-неактивних пухлин і деяких пухлиноподібних утворів регулюються їх розмірами та наявністю певних неспецифічних симптомів (біль, порушення пасажу кишечника, дизуричні явища). При утворах розміром до 4,0 см не рекомендують оперативного лікування у зв'язку з тим, що більшість є доброякісними і безсимптомними аденомами, поширеність яких у загальній популяції досить висока. У деяких випадках як виняток при таких пухлинах адреналектомію можна виконати. Це індивідуально стосується хворих із

вираженою канцерофобією, наявністю нечітких ознак субклінічної гормональної активності. Пухлини розміром 4,0 см і більше рекомендують оперувати через ризик їх злоякісності. Деякі хірурги вважають за можливе відсунути цей рубіж до 6,0 см. Невизначеність існує для новоутворень, розмір яких коливається в межах 4,0–6,0 см – так звана “сіра шкала”. У таких випадках рішення необхідно приймати індивідуально з урахуванням анамнезу, соматичного стану, віку хворого, наявності або відсутності ознак злоякісності пухлини за даними топічної діагностики.

Крім пухлин, ендоскопічну адреналектомію можна виконати при гіперплазії надниркових залоз – хворобі Іценка – Кушинга після невдалих операцій на гіпофізі та персистенції гіперкортицизму, деяких формах мікро-і макронодулярної гіперплазії надниркових залоз із клінікою синдрому Кушинга, паранеопластичному АКТГ-синдромі. Операція показана при гіперальдостеронізмі, зумовленому аденомою або односторонньою гіперплазією надниркової залози, підтвердженою гормональним дослідженням при селективному заборі проб крові, що відтікає від кожної залози, в деяких випадках – адреногенітальному синдромі.

Ендоскопічну адреналектомію рекомендують при деяких гормонозалежних захворюваннях та пухлинах позанаднирковозалозної локалізації (злоякісна гіпертензія, рак молочних залоз, яєчників та ін.). Метастази злоякісних пухлин у наднирковій залозі з пухлин інших органів можна видалити ендоскопічним способом за умови відсутності генералізованого метастатичного процесу і після видалення первинного вогнища. Якщо при видаленні, наприклад, туберкулом, невеликих кіст особливих проблем не виникає, то операції з приводу великих тонкостінних кіст, особливо паразитарних, ризиковані у зв’язку з можливими порушеннями цілості капсули та ризиком рецидивів.

*Протипоказання до проведення ендоскопічних операцій.* Обмеження для ендоскопічних втручань при пухлинах надниркових залоз пов’язані насамперед із розмірами новоутворення, про що сказано вище. Не показані ендоскопічні операції при деяких позиціях пухлини (під порожнистою веною, у воротах нирки). Ознаки поширеної інвазії пухлини в печінку, нирку, нижню порожнисту вену також обмежують, але не виключають можливості виконання операцій цим методом. Наявність спайкового процесу не дозволяє провести втручання трансабдомінальним доступом, але вони можливі з іншого доступу, наприклад поперекового.

Регіонарні метастази, особливо поширені, найчастіше є протипоказанням до проведення ендоскопічних втручань. У таких випадках необхідні широка ревізія заочеревинного простору, пошук і, за можливості, видалення всіх метастазів, а також широке радикальне висічення заочеревинної жирової клітковини, можливе лише при відкритих операціях. Очевидно, протипоказаннями є локальні рецидиви пухлин надниркових залоз або регіонарні метастази, що з’явилися в різні терміни після виконання первинних операцій. Такі аргументи, як порушення топографо-анатомічних взаємозв’язків, спайковий процес у зоні втручання, неможливість провести широку ревізію та безпечну мобілізацію пухлини, достатні, щоб від-

мовитися від ендоскопічної операції на користь відкритої, якщо вона можлива. У більшості випадків вік та соматичний стан хворого після відповідної корекції останнього не є обмежувальними моментами для проведення ендоскопічних адреналектомій. Навпаки, через малу травматичність вони є кращими. Загалом ендоскопічні втручання на надниркових залозах сьогодні по праву стали “золотим стандартом”, і їх однозначно рекомендують у більшості випадків.

Сумарно, резюмуючи питання щодо показань і протипоказань до проведення відкритих та ендоскопічних операцій, можна зробити деякі висновки і рекомендації. На сьогодні основним критерієм для вибору одного із зазначених методів є розміри пухлини і технічні можливості її видалення. Більшість хірургів вважає, що при пухлинах розміром до 5,0–6,0 см необхідно рекомендувати ендоскопічне втручання. При пухлинах великих розмірів слід вдатися до відкритої операції. На даний час цю тезу переглядають і з’являється все більше повідомлень про ендоскопічні операції з приводу пухлин великих розмірів – до 10,0–11,0 см. Зрештою, цей рубіж залежить від низки параметрів пухлини, перерахованих вище, і кваліфікації хірурга.

У хронологічному аспекті відкриті операції на надниркових залозах було зроблено раніше. Досвід проведення багатьох тисяч цих втручань при гіперпластичних та пухлинних захворюваннях надниркових залоз, у тому числі з приводу феохромоцитом, виконаних у багатьох клініках світу протягом кількох десятиліть, дозволив розробити досить чітку концепцію даного виду лікування. Було сформульовано показання та протипоказання до їх виконання, розроблено техніку різних видів операцій, визначено можливості, переваги, ефективність і недоліки.

Відкриті операції забезпечують переваги за рядом показників, таких, як широкий огляд вогнища патології, оцінка його характеристик, свобода маніпулювання в рані, велика радикальність, можливості розширення обсягу втручання, прийняття оптимального рішення у нетипових ситуаціях, що виникають. Ендоскопічні операції, у свою чергу, характеризуються меншою травматичністю, можливістю забезпечити легший перебіг післяопераційного періоду та прискорену реабілітацію хворих. І нарешті, хірург, який виконує ендоскопічну операцію, повинен бути готовий у будь-який момент перейти до відкритої операції при виникненні технічних труднощів або ускладнень. Не маючи такого досвіду, братися за ендоскопічні операції просто небезпечно. Отже, неодмінною умовою діяльності кваліфікованого хірурга, який займається адреналовою патологією, є володіння методиками відкритих і ендоскопічних операцій на надниркових залозах.

Пристаюючи до хірургічного лікування феохромоцитом, слід пам’ятати, що, як ні для якої іншої форми патології надниркових залоз, надзвичайно важливою є наявність злагодженої команди висококваліфікованих фахівців, які мають знання і володіють практичними навичками лікування цих пухлин. Вона повинна включати кваліфікованих хірургів з досвідом виконання таких операцій, анестезіологів,

реаніматологів, ендокринологів. Ретельно здійснені передопераційна підготовка та введення у наркоз дозволять звести до мінімуму або запобігти численним розладам, пов'язаним з надлишком катехоламінів, що надходять у кровотік під час операції. Хірурги, які оперують, повинні у повному обсязі мати навички виконання стандартних, відкритих та ендоскопічних операцій на надниркових залозах, а також досвід проведення загальнохірургічних та онкологічних операцій. Хворим, які надходять після операції у відділення інтенсивної терапії або реанімації, необхідно забезпечити ретельний моніторинг та лікування за показаннями. До цього слід додати, що хворих з феохромоцитомою потрібно оперувати у спеціалізованих центрах ендокринної хірургії, які мають кваліфікований персонал та відповідне матеріальне забезпечення.

## **9.2. Передопераційна підготовка, знеболювання, інтраопераційний період**

Передопераційна підготовка має винятково важливе значення для результатів хірургічного лікування хромоафінних пухлин. Основним патогенетичним компонентом феохромоцитом є різні варіанти гіпертензивного синдрому, зумовленого високим рівнем циркулюючих катехоламінів, та пов'язані з ним кардіоваскулярні порушення, а також ряд вторинних ускладнень з боку різних органів і систем. Виявлення та усунення їх шляхом проведення інтенсивної передопераційної терапії, насамперед антигіпертензивної, дозволяють ліквідувати наявні розлади і забезпечити нормальний перебіг наркозу й операції з приводу феохромоцитомі. Головніми складовими, за якими визначають ефективність передопераційної підготовки, є:

- загальна оцінка здоров'я хворого та його функціональних резервів;
- ретельне дослідження стану серцево-судинної системи;
- оцінка ефективності антигіпертензивної терапії;
- зняття відчуття страху та напруженості перед операцією.

Недотримання цих положень, як правило, супроводжується високим рівнем ускладнень та летальності [11, 12].

Дослідження та оцінка стану серцево-судинної системи передбачають ретельний збір анамнезу, фізичний огляд, виконання аналізів крові й сечі, визначення основних біохімічних показників, повторні електрокардіо- та ехокардіографію. Підвищення рівня катехоламінів при феохромоцитомі й артеріальна гіпертензія, що супроводжує його, зазвичай проявляються на електрокардіограмі зростанням артеріальної резистентності, спазмом коронарних артерій, тахіаритмією, мають місце ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, можливо – кардіоміопатії. Ехокардіографія дозволяє встановити наявність та ступінь вираження кардіоміопатії. За змінами показників цих досліджень можна судити про ефективність терапії, яку проводять.

Показниками передопераційної кардіоваскулярної стабільності та результативності передопераційної підготовки, яких досягають переважно за рахунок адекватної  $\alpha$ -адренергічної блокади, є критерії M. Roizen [13], “узаконені” в Рекомендаціях Американського товариства ендокринологів [14]:

- артеріальний тиск  $>160/90$  мм рт. ст. як мінімум протягом 24 год до операції;
- ортостатична гіпотензія  $>80/45$  мм рт. ст.;
- на електрокардіограмі повинні бути відсутні зміни сегмента ST упродовж щонайменше 1 тижня;
- допустимо не більше однієї шлуночкової екстрасистоли протягом 5 хв.

*Антигіпертензивна терапія.* Передопераційна антигіпертензивна терапія показана при будь-якій формі гіпертензії, що супроводжує феохромоцитому (пароксизмальну, змішану постійну), а також хворим з нормотензією. Стандарти антигіпертензивної терапії при феохромоцитомі досі остаточно не склалися. Проте існують найбільш уживані комбінації гіпотензивних препаратів, які включають використання поєднань блокаторів  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренергічних рецепторів і блокаторів кальцієвих каналів [12, 14–16].

Феноксифензамін та інші  $\alpha$ -адренергічні блокатори є препаратами першої лінії, які рекомендують для контролю артеріального тиску в передопераційний період. Препарат однаково блокує  $\alpha_1$ - та  $\alpha_2$ -адренергічні рецептори, пригнічуючи ефекти циркулюючих катехоламінів. У адекватних дозах він зменшує судинний спазм та попереджує інтраопераційні кризи. Приймання феноксифензаміну може супроводжуватися помірно ортостатичною гіпотензією, рефлекторною тахікардією, запамороченням, відчуттям закладеності в носі. При збереженні тахікардії рекомендують додатково використовувати  $\beta$ -адреноблокатори. Феноксифензамін призначають у передопераційний період не менше ніж за 10–14 днів до операції, починаючи з 10,0 мг 1–2 рази на добу. Дозу збільшують під контролем артеріального тиску до його нормалізації, трохи більше 1,0 мг/кг на добу: зазвичай – 20,0–100,0 мг на добу, максимум – 240,0 мг на добу. Хірургічне лікування можливе при досягненні викладених вище критеріїв стабілізації гемодинаміки. Якщо досягти їх не вдається, рекомендують додатково застосовувати  $\beta$ -блокатори, блокатори кальцієвих каналів, замінити феноксифензамін іншими препаратами [11, 12, 17–23].

Селективні  $\alpha_1$ -блокатори, які можна призначати замість феноксифензаміну, мають більш короткий період дії і не викликають післяопераційної гіпотензії. Додатковою їх перевагою є можливість уникнути рефлекторної тахікардії. При використанні цих блокаторів у передопераційний період немає потреби призначати антагоністи  $\beta$ -адренорецепторів. В інтраопераційний період іноді буває необхідним спільне призначення блокаторів  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренорецепторів, враховуючи підвищений викид катехоламінів у судинне русло при маніпуляціях на пухлині. До селективних  $\alpha_1$ -адренергічних блокаторів належать празозин, теразозин, доксазін, урапідил. Доксазін має найбільш тривалу дію (до 12 год), його призначають зазвичай двічі на день по 1,0–2,0 мг і титрують до 16,0 мг на добу під контролем

артеріального тиску. Найчастіше призначають празозин, починаючи з 0,5–10,0 мг кожні 4–6 год. Дозу збільшують до 2,0–5,0 мг на 2–3 прийоми; максимальна добова доза – 20,0–24,0 мг. Теразозин має коротший термін дії, вимагає частішого приймання. Початкова доза – 1,0 мг на добу з поступовим збільшенням до 2,0–5,0 мг на добу, максимум – 20,0 мг на добу. До побічних ефектів селективних  $\alpha$ -блокаторів належать запаморочення, тремтіння, головний біль, шлункові розлади [12, 24, 25]. Результати спостережень свідчать про те, що немає істотних відмінностей у виборі неселективних і селективних блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів. Усе ж таки до- та інтраопераційну гемодинаміку краще контролювати за допомогою феноксibenзаміну. Застосування селективних  $\alpha_1$ -адреноблокаторів не виключає проведення інтраопераційної антигіпертензивної терапії [18, 20–24].

Блокатори кальцієвих каналців, такі, як амлодипін, ніфедипін, нікардипін, верапаміл, належать до іншої групи препаратів, які застосовують для контролю артеріального тиску під час передопераційної підготовки. Вони особливо ефективні у хворих з нормотензією або злегка підвищеним тиском, мають нетривалу дію і дозволяють уникнути обмежень для використання  $\alpha$ -адреноблокаторів. Приймання цих препаратів не супроводжується ортостатичною гіпотензією, тахікардією і має кардіо- та ренопротекторний ефект. Механізм цієї протекторної дії полягає в попередженні коронарного вазоспазму та міокардиту. Блокатори кальцієвих каналців знижують артеріальний тиск шляхом інгібування норадреналіно-опосередкованого трансмембранного надходження кальцію до гладких м'язів судин. Антагоністи кальцієвих каналців можна застосовувати як засіб монотерапії або в комбінації з блокаторами  $\alpha$ -адренергічних рецепторів, якщо не вдається задовільно контролювати артеріальний тиск. Істотної різниці ефективності передопераційної підготовки блокаторами кальцієвих каналців (нікардипін та ін.) або феноксibenзаміном не спостерігають. Амлодипін призначають по 10,0–20,0 мг на добу, нікардипін – 60,0–90,0 мг на добу, ніфедипін – 30,0–90,0 мг на добу, верапаміл – 180,0–540,0 мг на добу [18, 21, 23, 25–33].

До передопераційної підготовки хворих з феохромоцитомою за наявності катехоламініндукованої тахікардії включають  $\beta$ -адренергічні блокатори. Лікування ними ніколи не повинно передувати призначенню  $\alpha$ -адренергічних блокаторів або застосовуватися як монотерапія через ризик спровокувати розвиток гіпертензивного кризу. Збереження чутливості  $\alpha$ -адренорецепторів може сприяти підвищенню артеріального тиску. Застереження також слід дотримуватися у хворих з катехоламіновою кардіоміопатією. Призначення  $\beta$ -адренергічних блокаторів може спричинити некупіровану гіпотензію, брадикардію та зупинку серця. Препарати цього ряду – атенолол (100,0 мг на добу), метопролол (50,0–200,0 мг на добу) та неселективний  $\beta$ -блокатор пропранолол (40,0–240,0 мг на добу) призначають 1–3 рази на добу. Дозування титрують за частотою пульсу, яка повинна становити 60–80 за 1 хв [11, 12, 15, 20, 21].

Вибір препаратів для введення в наркоз зазвичай залежить від установок клініки та особистих переваг анестезіолога з урахуванням стану хворого. Найчастіше



використовують тіопентал, етомідат, реміфентаніл, пропафол. Останній є кращим, оскільки має судинорозширювальний ефект, попереджує підвищення артеріального тиску при інтубації. Застосування препаратів, що підвищують симпатичний тонус і можуть спровокувати гіпертензивний криз, таких, як кетамін, ефедрин, дроперидол, панкуроніум, слід уникати.

Загальне знеболювання з використанням різних видів анестетиків є “золотим стандартом” під час операцій із приводу феохромоцитом. Вибір анестезувального агента визначається можливістю досягти за його допомогою глибокого знеболювання, пригнічення адренергічних та кардіоваскулярних реакцій у ході операції, підтримувати стабільну гемодинаміку. Враховуючи специфіку феохромоцитом, коли будь-якої миті під час операції очікується некерований викид катехоламінів пухлиною з подальшою небезпекою розвитку тяжких ускладнень, вкрай важливим є гнучке проведення знеболювання з кваліфікованим забезпеченням стабільності гемодинаміки. Критичними моментами операції можуть бути інтубація, розріз, мобілізація пухлини, перев’язування центральної вени. У різних клініках, залежно від стану хворого, досвіду анестезіологів, технічного забезпечення, застосовують як інгаляційні анестетики закис азоту, десфлюран, ізофлюран, енфлюран. Наприклад, у клініці Мейо кращим вважають севофлюран, беручи до уваги його позитивний вплив на гемодинаміку, зокрема аритмогенну дію [23]. Ізофлюран знижує периферичний опір та артеріальний тиск, що важливо. Галотан і десфлюран можуть викликати підвищення симпатичної активності, зростання артеріального тиску, тахікардію, подразнення дихальних шляхів, погіршення показників гемодинаміки, їх не рекомендують як препарати першої лінії [34]. Описано можливість проведення загального знеболювання пропафолом. Аналгезії зазвичай досягають за допомогою опіоїдів (фентаніл, реміфентаніл, суфентаніл), які вводять з урахуванням толерантності хворого, доступу, який застосовують, стану гемодинаміки. Використання морфіну слід уникати через його здатність стимулювати продукування гістаміну. Не рекомендують застосовувати препарати, що можуть стимулювати продукування катехоламінів, збудження симпатичної нервової системи (кетамін, ефедрин, мепередин), вивільнення гістаміну (морфін) [20, 23, 25, 30, 32–35].

Різні міорелаксанти можна використовувати під час операцій із приводу феохромоцитом без особливих обмежень. Обмеження для них існують такі ж, як для внутрішньовенних анестетиків. У клініці Мейо кращим вважають векуроніум; застосовують також ророніум. Рекомендують утримуватися від використання сукцинілхоліну, атракуроніуму, панкуроніуму через їх здатність стимулювати виділення гістаміну, продукування катехоламінів, викликати ваголітичний ефект, що може проявлятися тахікардією та підвищенням артеріального тиску. Є нечисленні повідомлення про операції, проведені під спинномозковою анестезією з добрими результатами. Однак цей тип знеболювання досить складний і вимагає високої точності при виконанні. Ускладненням може бути виражена гіпотензія, яка є небезпечною при вихідній гіповолемії у хворих з феохромоцитомою [20, 21, 23].



Інтраопераційний період, навіть при адекватному знеболюванні та кваліфіковано виконуваний операції, може супроводжуватися низкою ускладнень і критичних ситуацій, ліквідувати які нерідко буває важко. Найчастішими та найнебезпечнішими з них є різкі коливання артеріального тиску, аж до розвитку гіпертензивного кризу, аритмії, різке зниження серцевого викиду, лівошлуночкова систолічна дисфункція. Характер розладів гемодинаміки пов'язують з видом катехоламінів, які переважно секретує пухлина.

Існують дві точки зору на розвиток розладів гемодинаміки при операціях із приводу феохромоцитом. Згідно з першою, такі провокуючі фактори, як ларингоскопія, інтубація трахеї, розріз шкіри, інсуфляція газу в черевну порожнину під час ендоскопічних операцій, ревізія черевної порожнини, викликають різку гіпертензію в результаті вивільнення великої кількості катехоламінів з адренергічних нервів. Адекватна глибина наркозу може запобігти або усунути це ускладнення. Згідно з другою точкою зору, грубі маніпуляції з пухлиною (різкі тракції, здавлення, накладання затискачів) при її мобілізації призводять до надходження у кров великих запасів адреналіну та норадреналіну з подальшим розвитком кризи. Ретельні, атравматичні маніпуляції при видаленні пухлини можуть запобігти розвитку кризи. Дотримання зазначених умов у першому та другому випадках у поєднанні з грамотною гіпотензивною терапією може забезпечити стабільність гемодинаміки під час операції [14–16, 19, 25, 36–38].

Підвищення тиску під час операції добре усувається за допомогою вазодилаторів. Застосовують різні поєднання кількох препаратів, частіше в режимі титрування. Можливі комбінації включають нітропрусид натрію, нітрогліцерин, фентоламін, реміфентаніл, есмолол, сірчанокислу магнезій, нікардипін, клевідіпін. Найчастіше використовуваними препаратами при інтраопераційному гіпертонічному кризі або небезпечному зростанні артеріального тиску є нітропрусид натрію і нітрогліцерин [12, 39–41]. Вони мають короткий термін дії, легко титруються. Ефект дії настає майже одночасно з їх введенням. Нітропрусид натрію вводять внутрішньовенно в початковій дозі 0,5 мкг/кг маси тіла, може титруватися до 5,0 мкг/кг маси тіла; рекомендований темп введення – трохи більше 3,0 мкг за 1 хв. При великих дозах нітропрусиду натрію є небезпека побічної токсичної дії ціаніду та тіоціаніду. Нітрогліцерин, введений внутрішньовенно, діє аналогічно протягом 3–5 хв [12, 20, 21, 23, 30, 37].

Для усунення інтраопераційної тахікардії та тахіаритмії можна рекомендувати селективний  $\beta$ -адренергічний блокатор есмолол. Ефект його настає протягом 1–2 хв і триває приблизно 9 хв. Додатковою перевагою препарату є те, що він знижує систолічний тиск і не впливає на діастолічний. З-поміж блокаторів кальцієвих каналів застосовують нікардипін, що володіє сильним вазодилаторним ефектом. Його дія починається через 1–5 хв, але недоліком є тривалість, що зберігається протягом 5–6 год. Порівняно недавно привернув до себе увагу сульфат магнезії завдяки встановленим його антиаритмічним властивостям та вазодилаторному ефекту. Позитивно оцінюють його використання під час операцій, які проводять дітям, вагітним жінкам, при супутній кардіальній недостатності та на

етапах операції, коли можна передбачити підвищений викид катехоламінів (інтубація, розріз шкіри) [15, 18, 25, 30, 32, 38–42].

Серйозним інтраопераційним ускладненням може бути різка гіпотензія. У таких хворих на тлі вихідної гіповолемії, зумовленої тривалою попередньою вазоконстрикцією, “вимикання” пухлини (перев’язування центральної вени) призводить до припинення надходження катехоламінів у кровотік з розвитком вазоплегії. Певний ефект має залишкова дія передопераційної підготовки  $\alpha$ - та  $\beta$ -блокаторами і блокаторами кальцієвих каналців. Ще одним несприятливим моментом може стати інтраопераційна кровотеча. Для попередження такого стану велике значення має чітка взаємодія хірурга та анестезіолога. Останній, отримавши інформацію про майбутнє “вимкнення” пухлини, починає інтенсивну інфузійну терапію колоїдними або кристалоїдними розчинами. При необхідності інфузійну терапію підсилюють введенням адреналіну, норадреналіну, вазопресину, допаміну, ефедрину. Зазвичай достатнім буває введення 2–3 л розчинів для заповнення судинного об’єму до показників центрального венозного тиску не більше 10–12 мм рт. ст. Без заповнення судинного об’єму дія пресорних препаратів (норадреналін, вазопресин, допамін) при гіпотензії в більшості випадків є неефективною [23, 35, 40–44].

Гіперглікемія, що виникає внаслідок пригнічення секреції інсуліну надлишком катехоламінів, є частою ознакою феохромоцитомі, яку спостерігають ще в передопераційний період у 10–15 % хворих. Походження її пояснюють інгібуючою дією катехоламінів на вироблення інсуліну. Під час операції, до видалення пухлини, очікують ще більш вираженого пригнічення продукування інсуліну через значний викид катехоламінів з пухлини. Протилежна ситуація виникає після видалення пухлини. Спостерігають зворотний феномен (rebound phenomena), коли припинення надходження катехоламінів має наслідком виникнення гіперінсулінемії та гіпоглікемії. У зв’язку із цим, пропонують постійний контроль глікемії під час операції. Корекцію гіперглікемії зазвичай рекомендують при зростанні рівня глікемії понад 180,0 мг/дл. Лікують гіпоглікемію шляхом дозованого введення розчину глюкози [23, 35, 40, 45, 46]. Таким чином, забезпечення знеболювання та нормального перебігу інтраопераційного періоду є вкрай складним і відповідальним етапом лікування феохромоцитомі, що залежить від низки об’єктивних та суб’єктивних факторів.

### 9.3. Класичні відкриті операції при феохромоцитомі

Автори більшості посібників з адреналової хірургії обмежуються перерахуванням 3–5 основних видів доступів при відкритих операціях на надниркових залозах без їх деталізації, а опис процесу видалення пухлин зводять до короткої фрази: “Пухлину надниркової залози ідентифікують (виявляють) і видаляють”. Така інформація стосовно техніки виконання операції вкрай не достатня. Детальне ознайомлення з технікою різних варіантів видалення надниркових залоз і пухлин, що

виходять з них, є необхідним для хірургів різного профілю – ендокринних, абдомінальних, нейрохірургів, урологів. Значна частина читачів таких посібників – молоді хірурги, які потребують детального опису цих втручань, засвоєння загальних навичок у хірургії, зокрема методик видалення пухлин надниркових залоз. Досить корисною така інформація буває і для більш кваліфікованих хірургів, тому що, крім розширення їх кругозору, дає можливість урізноманітнити варіанти підходів та техніку видалення пухлин надниркових залоз при різних конкретних, часто неординарних, ситуаціях, які трапляються в практиці. Технікою класичної відкритої адреналектомії повинні володіти хірурги, які займаються ендоскопічною хірургією, бо іноді обставини змушують їх перейти від ендоскопічної операції до відкритої.

*Вибір адекватного доступу* є однією з основних умов забезпечення успішного виконання операції з приводу пухлини надниркової залози, враховуючи її розташування у важкодоступній зоні людського організму. Основними вимогами до хірургічних доступів є мінімальна травматичність і безпека, можливість повного та детального огляду вогнища патології і топографо-анатомічних взаємозв'язків у рані, забезпечення вільного маніпулювання та радикального видалення пухлини, виключення несприятливих безпосередніх і віддалених наслідків. У недалекому минулому однією з умов адекватного доступу вважали можливість одномоментної ревізії та видалення за необхідності обох надниркових залоз. На даний час завдяки появі досконалих методів топічної діагностики така необхідність практично відпала, а потреба в одномоментному видаленні обох надниркових залоз виникає при двосторонніх пухлинах, що дуже рідко трапляються.

Вибір хірургічного доступу до надниркових залоз визначається низкою факторів. До них належать вид пухлини (злаякісна/доброякісна), характер її гормональної активності, розміри й органозалежність, статура і загальний стан хворого, наявність ускладнень, особисті вподобання хірурга, який оперує. Потрібно враховувати можливість наявності пухлин великих розмірів з ознаками інвазії у навколишні органи і структури, метастазами, що може вимагати виконання розширених доступів та втручань. Характер доступу визначає положення хворого на операційному столі. Оптимальним є положення на спині, яке полегшує проведення знеболювання, підтримує адекватне дихання, заходи щодо стабілізації діяльності серцево-судинної системи та здебільшого створює сприятливі умови для маніпуляцій хірурга. Положення хворого на боці з перерозігнутим хребтом і валиком під попереком та на животі не завжди бажані, оскільки створюють низку додаткових труднощів і небезпеку розвитку ускладнень. Ризикованими є лапаротомні та трансторакальні доступи через наслідки можливих інфекційних ускладнень, порушень дихання, необхідність проведення маніпуляцій в інших органах. Технічно складним буває видалення великих пухлин, особливо правосторонніх, з лапаротомного доступу. Впливають на вибір доступу конституційний тип статури, загальний соматичний стан хворого, вік. Особи похилого віку, особливо із супутніми легеневидами, серцево-судинними захворюваннями, погано переносять розтин плевральної порожнини. Через наявність у дітей пухлин великих розмі-

рів нерідко постає питання щодо можливості зробити адекватний розріз відповідної довжини. І нарешті, вибір доступу визначається досвідом та кваліфікацією хірурга. Зазвичай хірурги, які часто оперують на надниркових залозах, віддають перевагу одному або декільком видам доступів, з яких у кожному конкретному випадку вибирають оптимальний залежно від характеру патології і власного досвіду.

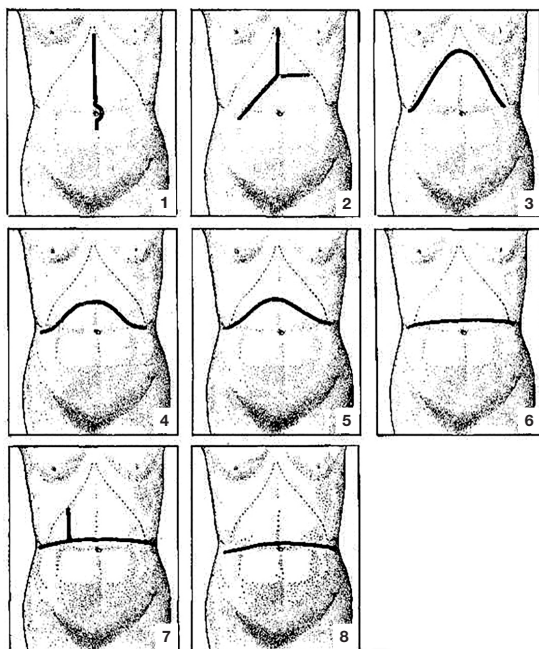
Існують понад 50 видів доступів до надниркових залоз та кілька десятків варіантів операцій при різних видах патології. Відомі кілька класифікацій хірургічних доступів, які створено з урахуванням визначення виду просторів/порожнин, через які здійснюють доступ. Одна з перших класифікацій, розроблена залежно від положення хворого на операційному столі, належить В. Сме та П. Дер [47]. Вони виділяли такі види доступів:

1. Передньоабдомінальні (хворий лежить на спині):
  - черезочеревинні;
  - позаочеревинні.
2. Задньопоперекові, заочеревинні (хворий лежить на животі):
  - піддіафрагмальні;
  - черездіафрагмальні.
3. Бічні заочеревинні (хворий лежить на боці):
  - задньолатеральні черездіафрагмальні;
  - піддіафрагмальні.
4. Трансплевральні (хворий лежить на животі або на боці):
  - задні черездвоплевральні, бічні, черезплевральні.

На даний час більшість хірургів користується спрощеним поділом усіх відомих доступів за такими основними категоріями, як: I – лапаротомні, II – транслюмбальні, екстраперитонеальні, III – трансторакальні, IV – комбіновані. Їх описано в численних посібниках, атласах, статтях [4, 8, 10, 47–55].

Черезочеревинні (лапаротомні) доступи є привабливими з огляду на можливість одночасної ревізії і маніпуляцій на обох надниркових залозах, пошуку та видалення метастазів, ревізії всього заочеревинного простору, включаючи малий таз. При цьому положення хворого залишається природним – на спині з валиком під попереком, що забезпечує оптимальне ведення знеболювання та операції без ускладнень. Для підходу до надниркових залоз використовують класичний верхній серединний розріз та кілька варіантів поперечних і конфігуральних розрізів (рис. 9.1). Після виконання розрізу оперативні прийоми для видалення надниркової залози/пухлини мають певні відмінності, що залежать від її право- або лівосторонньої локалізації, розмірів, взаємозв'язків з навколишніми органами та судинами. Особливості анатомічних позицій правої та лівої залоз представлено в розділі 2 (рис. 2.3, 2.4). Ознайомлення з ними дозволяє уявити характер та послідовність дій при видаленні пухлини надниркової залози.

При правосторонній адреналектомії з пухлиною з лапаротомного доступу насамперед звільняють “плацдарм” втручання. Для цього петлі тонкої кишки та печінковий кут поперечно-ободової кишки зміщують вниз і медіально. У деяких



**Рис. 9.1.** Розрізи для передньо-абдомінальних, черезочеревинних доступів до надниркових залоз: 1 – Elisson (1960); 2 – Aird-Helman (1955); 3 – River (1953); 4 – McKeown-Ganguli (1956); 5 – Hume (1960); 6 – Kvale (1954); 7 – Brady-Flandeau (1958); 8 – Galante (1957) [48].

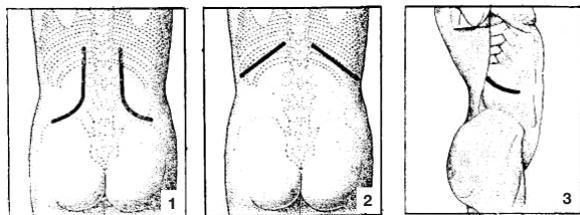
випадках при великих пухлинах латеральна частина lig. gastrocolicum розділяється. Печінку широким ретрактором відтісняють догори до діафрагми. При необхідності перетинають серпоподібну та трикутну зв'язки. Нирку відводять донизу. В типових випадках відкривають пухлину у вигляді “випинання” (горбка) різних розмірів, покритого парієтальною очеревиною і розташованого латеральніше нижньої частини дванадцятипалої кишки. Іноді при великих пухлинах, щоб полегшити доступ до них, доводиться виконувати мобілізацію дванадцятипалої кишки. Над пухлиною в поперечному напрямку розсікають очеревину, візуалізують її, оцінюють параметри та приступають до мобілізації. Процедура мобілізації пухлини зазвичай залежить від її розмірів та взаємозв'язків з навколишніми органами та судинами. При її невеликих розмірах починають з мобілізації по нижньому контуру і відводять нирку донизу. Можливі варіанти від мануального відведення нирки донизу до необхідності нефректомії з пухлиною одним блоком при великих розмірах новоутворення. Відповідальними моментами є маніпуляції з метою мобілізації пухлини за медіальним контуром, відокремлення від нижньої порожнистої вени, візуалізація центральної вени надниркової залози, перев'язування або накладання кліпсів із наступним пересіканням. Ці моменти є ключовими під час операції. Припинення відтоку від пухлини крові з високим вмістом катехоламінів може спричинити ризик розвитку тяжких гемодинамічних розладів, про що сказано вище, й операційна бригада повинна бути заздалегідь готова до цього. Полегшити підхід до центральної вени можна за рахунок часткової мобілізації пухлини

латеральним і верхнім контурами. Після виконання цих дій видалити пухлину неважко. Технічно складним є видалення пухлин великих розмірів, і перебіг операції в таких випадках залежить від топографо-анатомічних взаємозв'язків у рані та майстерності хірурга. Загалом чітко прописаних “програм” адреналектомії з пухлиною практично не існує. У кожному випадку хід операції визначається цілою низкою факторів, про які сказано вище.

Відомі кілька видів доступів до пухлини після розкриття черевної порожнини для виконання черезочеревинної лівосторонньої адреналектомії: через печінково-шлункову або шлунково-ободову зв'язку, парієтальну очеревину. Відносно зручним є доступ за селезінковим кутом товстої кишки, який краще попередньо мобілізувати. Останній зміщується вниз та медіально. Орієнтиром є нирка. Медіальніше її верхнього полюса розсікають очеревину. Нирка зміщується донизу. Хвіст підшлункової залози, що відкрився, разом із нависаючим нижнім полюсом селезінки відводять догори і медіально. Виявлення надниркової залози (пухлини) не становить особливих труднощів. При доступі через шлунково-ободову зв'язку останню розділяють на протязі 15,0–20,0 см із супутнім перев'язуванням судин. За допомогою широких черевних гачків або ретрактора шлунок відтісняють догори, поперечно-ободову кишку – донизу, селезінку – латерально. Край підшлункової залози зміщують донизу. За рахунок поздовжнього розрізу заднього листка очеревини за верхнім краєм лівої половини підшлункової залози оголюється ліва надниркова залоза з пухлиною. Недоліком цього доступу є ризик поранення навколишніх органів та великих судин при великих пухлинах, особливо селезінкових. Ще одним варіантом є шлях до надниркової залози через брижу поперечно-ободової кишки. Розріз роблять над черевними судинами й обережно розширюють у напрямку до брижової вени. За таких умов центральна вена надниркової залози, розміщена на передньо-медіальній поверхні залози, стає легкодоступною для перев'язування. Труднощі при видаленні пухлини таким шляхом можуть виникнути за наявності короткої брижі. Доступ через печінково-шлункову зв'язку використовують рідко. Для цього відводять догори ліву частку печінки, розділяють зв'язку на протязі 10,0–12,0 см. Лігують судини, в тому числі ліву шлункову артерію, і відводять шлунок донизу та латерально. Після розрізу парієтальної очеревини відтісняють донизу та медіально край підшлункової залози й у клітковині знаходять надниркову залозу. Незручністю є вузька рана, що обмежує свободу дій та створює проблеми з видаленням великих пухлин.

Описано кілька видів трансторакальних (трансплевральних) доступів до надниркових залоз, ставлення до яких не однозначне (рис. 9.2). Основним їх недоліком є необхідність відкриття плевральної порожнини з ризиком розвитку розладів дихання та інфекційних ускладнень у післяопераційний період. У хворих з невеликими пухлинами, без виражених ознак розладів гемодинаміки ці доступи є відносно безпечними і малотравматичними. Можливе виникнення технічних труднощів при видаленні великих пухлин, особливо праворуч. До недоліків слід віднести необхідність надання хворому неприродного положення під





**Рис. 9.2.** Розрізи для черезплевральних доступів до надниркових залоз: 1 – Hayes – Goldenberg (1961); 2 – Gottesman (1967); 3 – Grimson (1951) [48].

час операції, яке негативно впливає на перебіг втручання, особливо при феохромоцитомі. Трансплевральні доступи до надниркової залози виконують у IX–X–XI міжребер'ях при положенні хворого на животі або на боці.

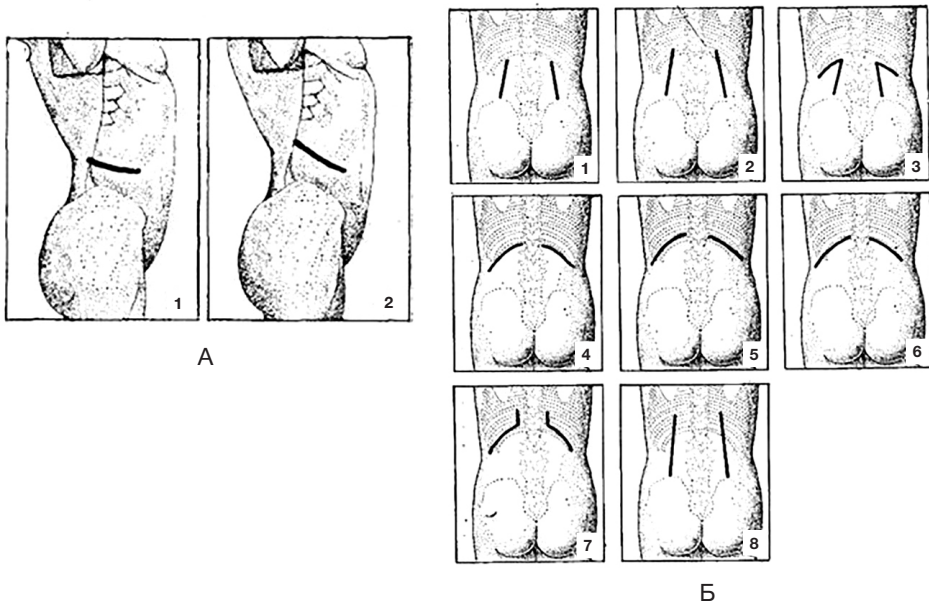
У стандартних випадках при лівосторонньому втручанні розріз роблять на рівні X міжребер'я від краю довгих м'язів спини до передньої пахвової лінії або навіть прямого м'яза живота з частковим перетином найширшого м'яза спини, міжреберних і косих м'язів живота. Діафрагму розсікають на протяжі 10,0–12,0 см у ділянці задньої поверхні реберно-діафрагмального синуса вздовж реберного краю, відступивши від нього на 2,0–3,0 см. При необхідності перетинають селезінково-ободову зв'язку, X ребро поблизу груднини. Черевної порожнини не розкривають. Розсікають навколонишкову фасцію, ідентифікують і зміщують нирку донизу. В зоні її верхнього полюса знаходять надниркову залозу/пухлину та виконують її мобілізацію. Після розкриття грудної клітки краї рани зручніше фіксувати торакальним ретрактором, а краї розсіченої діафрагми – печінковими дзеркалами.

При правосторонній операції перевагу слід віддавати розрізу в XI міжребер'ї, який дозволяє зменшити глибину рани та частково полегшити маніпуляції в ній у зв'язку з передлежанням правої частки печінки. Найбільш серйозним етапом операції є забезпечення цілості нижньої порожнистої вени та перев'язування центральної вени. Для цього після часткової мобілізації частки печінки знаходять нижню порожнисту вену, праву нирку і над нею надниркову залозу з пухлиною. Далі обережно оголюють передню поверхню надниркової залози, яка часто прилягає до нижньо-задньої поверхні печінки та печінкових вен і відокремлюється від них шаром жирової клітковини. Проходячи з цього шару, звільняють передню поверхню надниркової залози. Потім рекомендують звільнити частину стінки нижньої порожнистої вени вище і нижче надниркової залози та гирло впадання в неї центральної вени, що дозволяє візуалізувати взаємозв'язки даних судин. Центральну вену перев'язують або накладають кліпси і перетинають, а після цього проводять мобілізацію пухлини по всьому периметру та видаляють її. Зашивають діафрагму з утворенням дуплікатури. Плевральну порожнину дрениують у X міжребер'ї по задньоплахвовій лінії. Пошарово герметично зашивають плевральну порожнину з обов'язковим розправленням легені на вдиху та евакуацією повітря. Дренаж із плевральної порожнини за відсутності газу і при незначному екссудаті видаляють через 36–48 год, а із заочеревинного простору – на 2–3 добу.



Для ізолюваного доступу до паранефрального простору було запропоновано ряд позапоперекових позаочеревинних доступів (рис. 9.3). При їх виконанні рана зазвичай буває порівняно неглибокою, і доступ до пухлини та судин полегшується. Вони зручніші при пухлинах малих та середніх розмірів. Положення хворого – на животі з підкладеними під грудну клітку і таз валиками та злегка опущеними ножним і головним кінцями столу, що не завжди бажано та безпечно. Варіантами цього виду доступів є піддіафрагмальний, черездіафрагмальний або їх комбінації. Загальним для більшості з них вважають виконання варіантів підреберних, вертикальних чи конфігуральних розрізів. Їх вибір є прерогативою і вподобанням хірурга, який оперує. При використанні цих методик роблять розріз, що починається від зовнішнього краю розгинача хребта під XII ребром і йде поздовжньо до середньої пахвової лінії. Інший варіант передбачає виконання вертикального розрізу від середини XII ребра вздовж і латеральніше поперекових м'язів до гребеня клубової кістки, відступаючи від лінії остистих відростків хребта на 8,0 см.

Певну частину операцій на надниркових залозах із приводу феохромоцитом виконують з бічних екстраперитонеальних, позаплевральних доступів (див. рис. 9.3). Перевагою їх насамперед є відсутність необхідності розкриття черевної або плевральної порожнини, що дає змогу уникнути низки ускладнень та значно

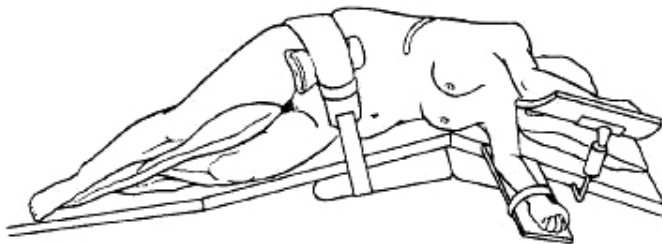


**Рис. 9.3.** Розрізи для бічних (А) та задньопоперекових (Б) доступів до надниркових залоз: А: 1 – Huggins (1952), 2 – Hartenbach (1963); Б: 1 – Crile (1932), 2 – Young (1936), 3 – Scardino (1953), 4 – Franksson (1956), 5 – Roberts (1961), 6 – Lapidus (1958), 7 – Nissen (1952), 8 – Debeyre (1955) [48].

полегшує перебіг післяопераційного періоду. Хірург може зробити досить широку ревізію відповідної половини заочеревинного простору, видалити метастази за їх наявності. Обмежені ушкодження очеревини або плеври, що рідко виникають у ході операції, легко ліквідовують без наслідків. Як базовий варіант цього доступу використовують методику, яку запропонували С. Huggins і D. Bergenstal [56]. Розріз шкіри роблять від зовнішнього краю розгинача хребта під XII ребром до передньої пахвової лінії. Далі пошарово розсікають підшкірну клітковину, широкий м'яз спини, зовнішній косий, задній нижній зубчастий і внутрішній косий м'язи спини. Перед розсіченням глибокого листка тораколумбальної фасції та поперечного м'яза живота здухвинно-поперековий нерв зміщується медіально. Розріз поперечної фасції живота дозволяє проникнути у заочеревинний, паранефральний простори. Як варіант цього доступу W. Hartenbach [57] запропонував робити розріз у вигляді бумеранга з резекцією XII і, частково, XI ребер (див. рис. 9.3).

Модифікований варіант цього доступу застосовують у клініці Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України. Клініка має сорокарічний досвід проведення понад 3000 відкритих операцій на надниркових залозах, виконаних із приводу хвороби Іценка – Кушинга та пухлин надниркових залоз, з них більше 600 – з приводу феохромоцитомі. На даний час у клініці успішно проводять також і ендоскопічні втручання на надниркових залозах.

Адреналектомію з пухлиною виконують у клініці переважно з бічного люмботомного позаочеревинного доступу в кілька послідовних етапів. Слід наголосити на важливості правильного укладання хворого на боці з валиком під попереком, опущеним ножним і помірно головним кінцями столу. Хворий має бути трохи “завалений” назад і фіксований двома обмежувачами з боку передньої черевної стінки та сідниць. Реберна дуга і вертлюги стегна повинні перебувати на прямій лінії; допускається деякий нахил плеча назад. Пальпаторно має визначатися достатній натяг поперекових м'язів. При такому укладанні збільшується відстань між реберною дугою та крилом здухвинної кістки. Дотримання цих умов дозволяє широко розкрити заочеревинний простір та зменшити глибину рани (рис. 9.4).



**Рис. 9.4.** Положення хворого для виконання поперекового екстраперитонеального доступу до надниркової залози.

Розріз починають від зовнішнього краю прямого м'яза живота або відступивши на кілька сантиметрів латерально залежно від розмірів пухлини та конституції хворого. Далі його ведуть нижче XII ребра та паралельно до нього. Не досягаючи 3,0–4,0 см до лінії остистих відростків хребців, розріз повертають у вигляді “ключки” догори на 3,0–5,0 см у кут між XII ребром та хребтом. При пухлинах великих розмірів доступ доцільно доповнювати піднадкисничною резекцією XII і навіть XI ребра. У цих випадках розріз роблять по проекції ребра. Розтинають шкірні покриви, фасцію та м'язи: ззаду – *m. latissimus dorsi*, *fascia lumbodorsalis*, спереду – *m.m. obliquus abdominis externus, internus et m. transversus abdominis*. Розсікають останню групу м'язів до зовнішнього краю прямого м'яза живота, при необхідності його також перетинають. У задніх відділах рани розріз роблять через *m. serratus posterior, inferior et m. quadratus lumborum* і попереково-грудну фасцію у напрямку головки XII ребра. Частково надсікають піхву випрямляючого м'яза спини. М'язи розсікають пошарово, краще за допомогою електроножа, а в медіальній частині рани тупо роз'єднують. При цьому слід прагнути зберегти в задній третині рани судинно-нервовий пучок, що проходить по нижньому краю XI або XII ребра, щоб попередити порушення іннервації м'язів передньої черевної стінки. Для зупинки кровотечі з більших судин рекомендують прошивати ділянки м'язів, що кровоточать, на протязі 1,5–2,0 см, щоб уникнути їх ішемізації і забезпечити адекватне зіставлення при зашиванні рани. Після розведення м'язів розтинають *capsula Gerota*, проникають у заочеревинний простір та відшуковують пухлину. Очеревинний мішок відтісняють медіально. Для забезпечення свободи доступу та маніпуляцій велике значення має розведення країв рани, особливо за рахунок верхнього клаптя, цього досягають за допомогою широких гачків, які тримає другий асистент.

Виконавши доступ, на першому етапі необхідно ідентифікувати нирку та локалізувати пухлину. При її розмірах понад 3,0–4,0 см це зробити легко. Зазвичай пухлина визначається як округлий, щільний утвір у жировій клітковині над верхнім полюсом нирки. Враховуючи те, що частина феохромоцитом на момент діагностики має розмір 1,0–2,0 см, такий пошук може бути утрудненим. Найчастіше, “тупо” розсовуючи затискачем жирову клітковину в зоні можливої локалізації пухлини, останню вдається знайти. При великих розмірах пухлини виявити її не становить труднощів.

На наступному етапі слід орієнтовно визначити характер пухлини (доброякісна чи злоякісна) та можливість виконання радикального втручання. Необхідно зазначити, що отримані дані про можливу природу пухлин надниркових залоз досить не достовірні для феохромоцитом, враховуючи її сучасні класифікації. Проте за низкою загальноприйнятих ознак малігнізації можна судити про природу феохромоцитом. Оцінку проводять за такими параметрами, як розміри, форма, забарвлення, характер поверхні, консистенція, ознаки інвазії у навколишні органи та судини. Додатково враховують вихідні клініко-лабораторні показники та дані топічної діагностики.

Сучасні методи візуалізації дозволяють визначити просторове розташування пухлини, її розміри, взаємозв'язки з навколишніми органами, судинами та побічно судити про її природу. Як свідчить досвід, справжні розміри новоутворень при візуальній оцінці в багатьох випадках на 15–17 % більші від отриманих при топічній діагностиці. Цей факт не має істотного значення при малих і середніх розмірах пухлини – до 6,0–7,0 см, але важливий при великих – понад 10,0–12,0 см. Така “добавка” може реально негативно вплинути на операбельність пухлини. Пухлини, більші 10,0–14,0 см у поперечнику, відтісняючи нирку донизу, іноді в малий таз, не завжди дають можливість чітко визначити загальну топографію, ступінь їх зв'язку з навколишніми структурами та ін. Візуально не завжди вдається встановити, якою пухлина є – доброякісною чи злоякісною. Більшість умовно-доброякісних феохромоцитом малих та середніх розмірів має характер щільного або щільно-еластичного, овоїдного, солітарного вузла в капсулі. Забарвлення їх варіює в межах різних відтінків – від жовтого, охряно-жовтого до світло-коричневого. Злоякісні пухлини зазвичай мають темно-коричневе, сіре забарвлення, бувають представлені конгломератом вузлів різної величини з розширеною судинною мережею на поверхні, характерними вогнищами її розм'якшення, ознаками інвазії пухлини у навколишні органи, судини, м'язи.

Після попереднього визначення характеру патології за наведеними параметрами хірург повинен оцінити операбельність пухлини, тобто можливість її радикального видалення. Зазвичай така необхідність виникає при пухлинах великих розмірів – понад 10,0–12,0 см, особливо правосторонньої локалізації. При лівосторонній локалізації звертають увагу на ступінь та протяжність зрощення пухлини з ниркою, підшлунковою залозою, селезінкою, м'язами спини, судинами, діафрагмою, очеревиною, плеврою. При пухлинах праворуч слід уточнити взаємозв'язки з ниркою, печінкою, нижньою порожнистою веною, плеврою, очеревиною, діафрагмою, м'язами. В основному багато цих характеристик можна з'ясувати до операції за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії. Однак при безпосередньому огляді остаточно визначаються можливість мобілізувати пухлину і необхідність виконати додаткові втручання на навколишніх органах, судинах та інших структурах.

Наступним етапом є уточнення стану нирки та її мобілізація, що дає можливість у подальшому виділити пухлину. Дії хірурга на цьому етапі однотипні при право- і лівосторонній локалізації пухлини. Нирка є органом, найчастіше втягнутим до “пухлинної агресії”. Ступені контактів пухлини надниркової залози та нирки мають кілька градацій. Невелика пухлина надниркової залози може лежати вільно, будучи відділеною від нирки шаром жирової клітковини. Зв'язки можуть мати характер тісного прилягання до органа або зрощення з капсулою нирки, або проростання в паренхіму нирки. Слід зазначити, що справжня інвазія пухлини в капсулу та паренхіму нирки відбувається досить рідко. Проте різної інтенсивності та протяжності зрощення її з капсулою нирки спостерігають набагато частіше. Переважно вдається відокремити пухлину і, за необхідності, провести резекцію

ділянки капсули нирки. Іноді нирка зміщується великою пухлиною донизу і повертається верхнім полюсом назовні. При розмірі пухлини до 5,0–6,0 см зв'язок її з ниркою або відсутній, або має місце на невеликому протязі в ділянці верхнього полюса, а роз'єднання їх частково гострим та тупим шляхами не становить труднощів. Далі нирку зміщують униз, очеревинний мішок широкими тупими гачками відводять медіально, після цього можна приступати до маніпуляцій на пухлині. Неприятлива ситуація складається при розповсюдженні пухлини вниз і медіально в напрямку до ниркової ніжки, що певною мірою зумовлено розташуванням лівої надниркової залози. В окремих випадках при великих пухлинах ділянка воріт нирки разом із мискою, судинами, сечоводом буквально “запаяна” в пухлинному конгломераті у вигляді муфти, і звільнити їх без ушкодження зазначених елементів у край складно або взагалі неможливо. Положення ускладнюється частою появою у лімфовузлах цієї зони метастазів, що досягають кількох сантиметрів. Коли вся нирка залучена до пухлинного конгломерату, доводиться вдаватися до нефректомії з пухлиною одним блоком.

При правосторонній локалізації основними моментами, що визначають можливість успішного завершення операції, є взаємозв'язки пухлини з нижньою порожнистою веною, печінкою, ниркою, діафрагмою, очеревиною, плеврою, м'язами. При лівосторонній локалізації труднощі можуть виникнути в разі виділення пухлини від підшлункової залози, селезінки, воріт нирки. Ріст правосторонньої пухлини вгору супроводжується появою часто протяжного її контакту із задньо-нижньою поверхнею VII сегмента печінки. Розташування правої надниркової залози в більшості випадків назовні від нижньої порожнистої вени зумовлює за наявності пухлини центральне зміщення, можливе здавлення вени під нею. При подовженій центральній вені надниркової залози і більшому куті її впадання в нижню порожнисту вену можливий контакт залози з бічною і задньою поверхнями вени, і в такому випадку вона розпластується на пухлині. При цьому відокремити тонкостінну нижню порожнисту вену від пухлини дуже важко. Мобілізація пухлини від печінки є не менш важким завданням. Крім труднощів обробки кровоточивої печінкової паренхіми, розташовані тут травмовані короткі печінкові вени бувають джерелом профузної кровотечі. У зв'язку з цим, при дуже великих пухлинах доводиться в деяких випадках вимушено залишати ділянки капсули пухлини в підпечінковому просторі, на стінці нижньої порожнистої вени.

Виконавши доступ, ревізію зони втручання та ідентифікувавши пухлину, хірург приступає до її мобілізації. Цю процедуру проводять поетапно, з урахуванням стану пухлини, її розмірів, взаємозв'язків з навколишніми органами та судинами.

При лівосторонній локалізації пухлини після звільнення нижнього полюса, тобто відділивши її від нирки, хірург починає поступово просуватися вгору по латеральному і медіальному контурах, звільняючи пухлину від паранефральної клітковини, до її верхнього полюса. При феохромоцитомі послідовність мобілізації дещо змінюється з урахуванням необхідності якнайшвидшого виходу на центральну вену для її перев'язування. Якщо рухатися нижньо-медіальним краєм пухлини,

нерідко вдається порівняно швидко виявити центральну вену надниркової залози і пересікти її, попередньо перев'язавши або накладши кліпси. Вена зазвичай відходить від пухлини в зазначеній зоні, йде косо вниз медіально і впадає у ниркову або нижню діафрагмальну вену. Довжина її досягає 2,5–3,0 см. Подальшу мобілізацію пухлини проводять поетапно із супутнім гемостазом. Слід пам'ятати, що надниркова залоза отримує до 30–40 артеріальних гілочок з різних джерел, а за наявності пухлини, особливо великих розмірів, васкуляризація її значно зростає. Кожну ділянку тканини, що підходить до пухлини після відсікання, перев'язують або обробляють за допомогою діатермокоагуляції. Зараз ця процедура спростилася і стала надійнішою завдяки використанню апарата LigaSure. Деякі хірурги починають мобілізацію з верхнього полюса і, просуваючись донизу, поступово знаходять центральну вену, обробляють її, а потім повністю видаляють пухлину. При правосторонній локалізації хірург, мобілізувавши нижній полюс пухлини, намагається “вийти” на нижню порожнисту вену і, просуваючись догори по її стінці, відокремити її від пухлини. При цьому можливим є виконання часткової мобілізації по латеральному та верхньому контурах, щоб звільнити пухлину і зробити її мобільнішою. Просуваючись угору по нижній порожнистій вені, досягають місця впадання в неї центральної вени надниркової залози (пухлини). Центральна вена зазвичай дуже коротка, не більша 5,0–10,0 мм. Вона йде косо вгору і під гострим кутом впадає в нижню порожнисту вену. Гирло її часто розташоване на задньобічній поверхні порожнистої вени. Обробка центральної вени праворуч є найбільш складним і відповідальним етапом операції. Кровотечі з нижньої порожнистої вени, що виникають при цьому, мають профузний характер і загрожують життю хворого. Після перев'язування та перетину центральної вени завершують мобілізацію пухлини по латеральному і верхньому контурах та видаляють її. Враховуючи специфіку феохромоцитом, що регулярно “постачає” організму надмірну кількість катехоламінів з наслідками, основним етапом операції є виявлення, перев'язування і пересікання центральної вени надниркової залози. Цей процес називають “золотим ключем” операції з приводу феохромоцитом. Ставлення до паранефральної клітковини буває неоднозначним. При пухлинах мінімальних розмірів та частині середніх її зазвичай залишають, при пухлинах величиною 7,0–8,0 см і більше – видаляють, враховуючи ризик злоякісності та наявності метастазів.

Завершальними етапами операції з приводу пухлини надниркової залози є дренирування та зашивання операційної рани. Дренування краще виконувати товстою трубкою з бічними отворами, помістивши її ліворуч навкіс попереду воріт нирки верхнім кінцем у піддіафрагмальний простір, праворуч – попереду нирки, відступивши від порожнистої вени і вздовж неї у бік підпечінкового простору. Зовнішній кінець трубки виводять через окремий розріз у нижньому краю рани та з'єднують з вакуумним аспіратором. Кількість кров'янистого ексудату, що виділяється по трубці, дозволяє судити про наявність та інтенсивність кровотечі з рани в перші години після операції. Зазвичай об'єм ексудату становить 100,0–250,0 мл, він перестає надходити через 1,5–2 год. Перевищення цих показників потребує



підвищеної уваги та вжиття додаткових заходів. При гладкому перебізі дренаж видаляють через 24–48 год. Дуже важливим є ретельне зашивання операційної рани. Його рекомендують виконувати пошарово окремими вузловими або П-подібними швами. При недостатньо ретельному зшиванні м'язів у подальшому може спостерігатися пролабування черевної стінки, що набуває характеру післяопераційної грижі, хоча грижових воріт виявити не вдається. Щоб уникнути цього явища, пропонують зшивати м'язи шляхом утворення м'язової дуплікатури.

У процесі видалення феохромоцитомою можливий розвиток низки інтраопераційних ускладнень, які суттєво впливають на результат операції. До них належать ушкодження судин і кровотеча, травмування органів та структур (печінка, підшлункова залоза, селезінка, нирка, очеревина, кишечник, плевра, діафрагма), що оточують пухлину. Іншу групу ускладнень становлять специфічні патологічні розлади з боку різних органів та систем, насамперед серцево-судинної. Вони бувають зумовлені різкими змінами гормонального фону в ході операції (надлишок катехоламінів під час проведення знеболювання, здійснення доступу, мобілізації пухлини та різке припинення їх надходження після видалення новоутворення). Ускладнення можуть проявлятися у вигляді підвищення артеріального тиску, аж до розвитку гіпертензивного кризу, аритмії, серцевої недостатності, набряку легень, гіперглікемії, після видалення пухлини – гіпотонії, гіповолемії, гіпоглікемії.

Джерелами кровотечі можуть бути судини, починаючи з м'язових та закінчуючи магістральними, а також капсулярні судини самої пухлини. Факторами ризику виникнення кровотечі є розміри і поширеність пухлини та низька кваліфікація хірурга, який оперує. Виділяють інтраопераційні й ранні післяопераційні кровотечі. Останні, у свою чергу, розглядають як продовжені та вторинні. Найбільш небезпечними бувають кровотечі при ушкодженні магістральних судин – нижньої порожнистої вени, ниркової вени та артерії, селезінкових судин. Вони мають профузний характер, і їх зупинка нерідко є складною проблемою. Іноді джерелом кровотечі буває кукса центральної вени надниркової залози, особливо правої, внаслідок зісковзування з неї лігатури або кліпса. Іншими джерелами є новоутворені судини пухлини, частіше – розширені капсулярні вени або гілки артеріальних судин, що в нормі живлять надниркові залози. Така значна кількість потенційних джерел кровотечі змушує гранично ретельно ставитися до питань забезпечення гемостазу в ході операції. Необхідними є обов'язкове перев'язування всіх судин, що входять у пухлину або виходять з неї, накладання, за можливості, двох лігатур/кліпсів на центральну вену надниркової залози, прецизійне препарування нижньої порожнистої та ниркової вен у процесі мобілізації пухлини, обережне використання діатермокоагуляції. У разі ушкодження магістральних судин потрібно накласти судинний шов. При великій травмі ниркових, селезінкових судин як крайній захід вимушено виконують нефректомію, спленектомію. Тяжка ситуація виникає при значному ушкодженні нижньої порожнистої вени, коли спроби зашити дефект стінки виявляються невдалими. У деяких посібниках ідеться про те, що можна зробити пластику вени за допомогою протеза, але до цього слід бути



готовими: мати необхідне матеріальне забезпечення, залучити до участі в операції судинного хірурга. Варіантом інтраопераційної кровотечі є дифузна кровотеча з м'язів, печінки, нирки після відокремлення від них пухлини. При нерадикальних операціях кровотеча може виникнути з поверхні залишку пухлини. У таких випадках можна намагатися прошити ділянки, що кровоточать, обвивними швами, використовувати гемостатичні плівки, губки, адгезиви та/або, як крайній захід, зробити тугу тампонаду рани.

Про кровотечу, що не зупиняється після завершення операції і зашивання рани, свідчить надходження по дренажах кров'янистого ексудату. Темп його виділення та об'єм можна визначити за кількістю і швидкістю закінчення виділення ексудату (струменем, кількість крапель за хвилину), а також при дослідженні в ньому вмісту гемоглобіну й еритроцитів. Отримувана інформація є орієнтиром щодо відповідної терапії: введення гемостатиків, гемотрансфузія, ревізія рани. При об'ємі ексудату до 300,0–350,0 мл, стабільній гемодинаміці, зниженні темпів його виділення по дренажах (у разі забезпечення їх прохідності), контрольних аналізах крові можна обмежитися консервативними заходами. Показання до ревізії операційної рани з метою зупинки кровотечі встановлюють індивідуально за наявності ознак кровотечі, що не зупиняється, при неефективності гемостатичної терапії, зменшенні вмісту еритроцитів і гемоглобіну в крові, зниженні артеріального тиску, тахікардії, підвищенні вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів в ексудаті. Вторинні кровотечі зазвичай виникають через 6–48 год після операції. Причинами їх можуть бути різні коагулопатії, відрив тромбу або сповзання лігатури із судини при напруженні, кашлі, видаленні тампона з рани. Іноді вони стають небезпечними.

Ушкодження поблизу розташованих або втягнутих у пухлинний процес органів становлять суттєву за своїми наслідками групу ускладнень. При лівосторонніх пухлинах можливі поранення нирки, товстої кишки, підшлункової залози, селезінки, при правосторонніх – печінки, нирки, дванадцятипалої кишки, товстої кишки. Про травми нирки сказано вище. Слід розрізняти ятрогенні, вимушені травми, які нанесено в результаті мобілізації пухлини, що проростає в той чи інший орган, і випадкові ушкодження, зумовлені в більшості випадків низькою кваліфікацією хірурга. Перелічені ускладнення частіше виникають при використанні абдомінальних доступів, рідше – бічних та задніх позаочеревинних і, звичайно, при видаленні великих пухлин.

Абдомінальні доступи також небезпечні з огляду на ризик інфікування черевної порожнини. Іншим несприятливим наслідком лапаротомії є розвиток післяопераційного парезу кишок або навіть кишкової непрохідності.

Інтраопераційні ушкодження плеври при використанні задніх і бічних позаочеревинних доступів переважно мають місце в ділянці синуса, особливо під час операцій із приводу великих пухлин, що супроводжуються резекцією XI або XII ребра. Праворуч вони бувають частіше, бо синус розташований нижче. У разі наявності легенево-плевральних зрощень можливі також поранення паренхіми легені. При проведенні штучної вентиляції легень вони не становлять особли-

вої небезпеки, але своєчасно не помічені й не ліквідовані, спричиняють серйозні ускладнення в післяопераційний період (напружений пневмоторакс, зміщення середостіння, серцево-судинні порушення, пневмонія, інфікування плевральної порожнини). Усувають розриви плеври шляхом ушивання з роздмухуванням легені на вдиху для ліквідації скупчення повітря у плевральній порожнині. Іноді лінію швів укріплюють м'язом. За відсутності впевненості в герметичності ушитого дефекту рекомендують дренажування плевральної порожнини. Дренаж вводять через окремих розріз у VII–VIII міжребер'ях по задньоаксиллярній лінії. Ушкодження очеревини переважно мають випадковий характер, небезпеки не становлять, ушивають їх без труднощів.

У ході операції можуть виникати питання тактичного характеру, що вимагають негайного вирішення. При проведенні заходів щодо забезпечення радикальності операції постає питання про ставлення хірурга до макроскопічно незміненої частини надниркової залози, що збереглася. Зазвичай це буває при маленьких пухлинах, що не перевищують 2,0–4,0 см. Деякі хірурги вважають за можливе проводити енуклеацію невеликих пухлин або резекцію надниркової залози з пухлиною, зберігаючи частину залози. Ця думка мотивується тим, що можливі випадки двосторонніх пухлин, які властиві феохромоцитомі. Зберігши частину надниркової залози при першій операції, можна буде уникнути довічного гіпокортицизму після другої, навіть після видалення всієї залози. Таке питання є дискусійним лише для пухлин мінімальних розмірів.

При багатьох середніх та майже всіх великих пухлинах надниркова залоза, зазвичай структурно, не зберігається і часто не диференціюється. У кращому разі визначаються невеликі “острівці” адренкортикальної тканини, розпластані на капсулі пухлини, які неможливо зберегти. Враховуючи те, що майже чверть феохромоцитом є спадковими, зберігаючи частину надниркової залози, хірург залишає “плацдарм” для розвитку рецидиву. Вивчення макроскопічної картини стану надниркової залози за наявності в ній пухлини дозволило визначити три ступені збереження залози: I – зовні структурно збережено не менше половини залози, центральна вена розміщена поза пухлиною; II – залишки залози, розташовані по одному з контурів пухлини у вигляді гребеня або трикутника, не менші 1,0–2,0 см; III – залоза не диференціюється або є вкраплення кіркової тканини в капсулі пухлини у вигляді окремих острівців до 0,5–1,0 см у поперечнику. Ступінь збереження надниркової залози залежить від того, з якого її відділу розвивається пухлина і яких вона досягає розмірів. У тих випадках, коли пухлина виходить із центральних відділів надниркової залози, вже при її малих і часто середніх розмірах збереження залози не перевищує II–III ступенів. При пухлинах з периферичних відділів полюсів збереження надниркової залози може досягати I–II ступенів.

Серйозним аргументом проти резекційних операцій є відсутність точних доопераційних даних про природу феохромоцитом. Під час залишення частини залози ризик рецидиву підвищується. Технічно виконання резекції надниркової залози більш складне і ризиковане через труднощі забезпечення гемостазу. З ура-

хуванням викладеного операцією вибору при феохромоцитомі слід вважати адреналектомію з пухлиною.

В останні роки розвивається напрямок – adrenal sparing surgery, тобто методики резекційних втручань на надниркових залозах при феохромоцитомі зі збереженням частини залози. З огляду на викладене вище, такі підходи не є доцільними. Враховуючи суто технічні причини і сучасну класифікацію феохромоцитоми, хірург не може визначити під час операції, якою є пухлина – доброякісною чи злоякісною, якщо немає віддалених метастазів. У такій ситуації ризик виникнення рецидивів феохромоцитоми зростає, особливо за наявності певних генних мутацій. У зв'язку з цим, на нашу думку, як операцію вибору при феохромоцитомі слід рекомендувати адреналектомію з пухлиною.

У ході операції слід прагнути зберегти цілість капсули пухлини. Це особливо важливо при злоякісних пухлинах, багато з яких має стоншену капсулу, що легко рветься. У частини пухлин є щільна фіброзна капсула з мережею розширених судин, яка нерідко щільно фіксується до нирки, нижньої поверхні печінки, очеревини. У такій ситуації буває складно визначити, що має місце – зрощення капсули з органом чи інвазія. Спроби їх роз'єднання можуть закінчитися інтенсивною кровотечею, ушкодженням капсули пухлини чи прилеглого органа. У такому випадку можна рекомендувати “проникнути” під капсулу нирки або печінки, здійснити мобілізацію та видалити ділянку капсули з пухлиною. Аналогічно проводять резекцію частини очеревини чи плеври, інтимно спаяної з пухлиною. Для збереження цілості капсули не рекомендують різких зміщень, підтягування пухлини, накладання на неї затискачів типу Мюзо, прошивання пухлини для створення “тримачів”. При накладанні затискачів на судини слід намагатися, щоб до них не потрапляли елементи капсули. Потрапляння в рану пухлинних мас різко підвищує небезпеку рецидиву, навіть за доброякісних пухлин. Якщо це сталося, рекомендують двічі-тричі ретельно промити рану будь-яким антисептичним розчином.

Різні хірурги неоднозначно ставляться до регіонарних лімфатичних колекторів при пухлинах надниркових залоз. Викладені нижче підходи в основному застосовні для пухлин кори надниркових залоз, коли до і під час операції можна отримати чітку інформацію про їх злоякісну або доброякісну природу. Одні вважають, що при підтвердженні злоякісного характеру пухлини слід проводити широку дисекцію лімфатичних вузлів заочеревинного простору незалежно від наявності в них метастазів. Представники іншого напрямку рекомендують виконувати цю процедуру лише при виявленні реальних регіонарних метастазів, підтверджених морфологічно. Кожна з точок зору має свої аргументи за і проти. Профілактична дисекція лімфовузлів, виконана за відсутності клінічно або інструментально виявлених метастазів, може відіграти позитивну лікувальну роль. Проте ця сама процедура, проведена за відсутності метастазів, необґрунтовано підвищує тривалість, травматичність операції, ризик розвитку ускладнень. До- або інтраопераційне підтвердження злоякісності пухлини не завжди можливе, і дисекція, виконана при пухлині, яка виявилася доброякісною, може бути марною. Очевидно, слід визнати

раціональнішою другою точкою зору і рекомендувати втручання на регіонарних лімфовузлах при верифікованих метастазах. Для реалізації такої тактики необхідно здійснити до- або інтраопераційне підтвердження злоякісної природи пухлини і наявності метастазів, що можна зробити на основі даних клініко-інструментального обстеження хворого, інтраопераційного експрес-гістологічного дослідження пухлини та вибірково взятих лімфовузлів. Абсолютної достовірності цей підхід також не гарантує.

Об'єм лімфодисекції визначається характером лімфовідтоку від надниркових залоз. Основними колекторами для лівої надниркової залози є латеро- та преаортальні вузли, меншою мірою – інтераорто-, пре- і ретрокавальні; для правої – преаортальні, інтераорто- та ретрокавальні, праві латероаортальні вузли. Як видно, існують групи вузлів, які одночасно приймають лімфу від обох залоз, що теоретично свідчить про можливість появи в них метастазів без чіткої залежності від локалізації пухлини. Високий також ризик розвитку метастазів у лімфовузлах паранефральної клітковини. Таким чином, при виявленні регіонарних метастазів, крім висічення клітковини з лімфовузлами в зоні зазначених колекторів на протязі від діафрагми до біфуркації аорти, обов'язковим є широке видалення ретроперитонеальної клітковини. Остання процедура виправдана і за доброякісних пухлин. При феохромоцитомі, враховуючи відсутність точних критеріїв злоякісності, крім віддалених метастазів, лімфодисекцію рекомендують виконувати лише за наявності клінічно визначених регіонарних лімфовузлів, підтвердивши їх природу за допомогою експрес-біопсії.

На окремий розгляд заслуговують оперативні втручання з приводу рецидивів злоякісних пухлин. Складність або неможливість технічного виконання радикальної операції через виражене порушення топографо-анатомічних взаємозв'язків у рані, поширеність пухлинного процесу, часті метастази, відсутність ефективних засобів хіміо- та променевої терапії донедавна вважали протипоказанням до проведення повторних операцій. Питання щодо оперативного лікування хворих із рецидивними пухлинами необхідно вирішувати індивідуально з урахуванням поширеності пухлинного процесу, загального стану хворого, досвіду клініки. Слід враховувати такий момент, що в частини пацієнтів питання стосовно операбельності пухлини можна вирішити лише в ході втручання. Виконання резекційних операцій (“розвантажувальних”) у поєднанні з використанням спрямованої хіміо-терапії, променевої, таргетної терапії може подовжити життя хворих. Операції з приводу рецидивних пухлин, крім технічних труднощів, часто мають розширений характер і супроводжуються високим ризиком розвитку ускладнень. Для хворих з феохромоцитомою проведення “розвантажувальних” операцій, первинних чи повторних, має ще один позитивний момент. Зменшення об'єму секреторно-активної тканини пухлини призводить до зниження рівня циркулюючих катехоламінів і, відповідно, зменшення їх негативного впливу на організм хворого.

## 9.4. Ендоскопічні операції при феохромоцитомі

### 9.4.1. Роль ендоскопічних операцій у хірургії феохромоцитомі

Ендоскопічні операції з приводу феохромоцитомі та синдрому Кушинга, які розробили і вперше виконали в 1992 р. американський хірург М. Gagner та ін., ознаменували початок нової епохи в адреналовій хірургії [1–3]. У розпорядженні хірургів з'явився сучасний малотравматичний ефективний метод лікування, що вигідно відрізнявся за рядом характеристик від раніше застосовуваних відкритих класичних операцій на надниркових залозах.

Значення та роль ендоскопічних операцій у хірургії надниркових залоз, зокрема хірургії феохромоцитомі, за минулі три десятиліття зазнали істотної еволюції. Жваві дискусії викликали питання щодо показань до їх застосування. Спочатку вони стосувалися визначення показань до проведення ендоскопічних операцій і обмежувались технічними можливостями видалення, допустимими розмірами пухлин, наявністю гормональної активності. Відсутність достатнього досвіду, недосконалість інструментарію та методики загалом стримували хірургів від виконання втручань при пухлинах великих розмірів. Поступово склалася думка, що ендоскопічні операції можна проводити при пухлинах розміром до 5,0 см. Іншим істотним протипоказанням була наявність злоякісних пухлин. Протипоказанням також вважали наявність ознак гормональної активності пухлини. У міру вдосконалення методу з'явилися можливості усунути ці недоліки. Хірурги почали виконувати операції при пухлинах розміром >5,0 см незалежно від наявності або відсутності ознак гормональної активності зі сприятливими наслідками, це стало можливим і для злоякісних новоутворень. Обмеженнями для останніх були великі розміри, ознаки інвазії у навколишні структури, технічні труднощі забезпечити радикальність операції. На даний час розміри пухлин є стримувальним моментом для проведення ендоскопічних операцій. У літературі є численні повідомлення про видалення пухлин розміром до 10,0–12,0 см. У такому випадку питання розглядають з точки зору технічних можливостей забезпечення безпеки та радикальності операції, кваліфікації хірурга, який оперує. Вони є взаємозалежними.

Питання щодо виконання ендоскопічних операцій при феохромоцитомі спочатку розглядали негативно. Крім усіх перелічених труднощів, на заваді був клінічний характер патології. Наслідки гіперкатехоламінемії, зумовлені пухлиною, створювали додатковий ризик, що загрожує здоров'ю та життю хворих. Вважали, що наркоз, накладання пневмоперитонеума, інструментальні маніпуляції на пухлині створюють умови для додаткового підвищеного викиду катехоламінів у кровотік із наступними, іноді погано керованими, ускладненнями. Однак досвід показав, що при ретельно виконаній передопераційній підготовці, вмілому проведенні знеболювання та обережних маніпуляціях під час мобілізації і видалення феохромоцитомі є можливість уникнути всіх цих негативних моментів та завершити операцію. На сьогодні діагноз феохромоцитомі не є протипоказанням до

проведення ендоскопічних операцій, і в літературі наявні численні повідомлення про успішне виконання багатьох сотень втручань.

Починаючи з перших років застосування ендоскопічних адреналектомій, практично всі хірурги проводили порівняльну оцінку основних характеристик цих видів втручань із класичними відкритими. Крім зіставлення суто технічних аспектів (доступ, мобілізація пухлини, обробка судин, профілактика і зупинка кровотечі, збереження цілості навколишніх органів, судин та ін.), аналізували ряд параметрів, що об'єктивно характеризують тривалість операційного та післяопераційного періодів, ускладнення, результати.

Практично в кожній публікації протягом останніх 30 років наводяться дані про технічні деталі, тривалість ендоскопічних операцій, об'єм крововтрати, частоту ускладнень, витрату наркотичних засобів, терміни післяопераційного перебування в стаціонарі, темпи реабілітації хворих. За багатьма характеристиками ендоскопічні операції мають ряд переваг порівняно з відкритими. Порівнювати ендоскопічні операції з відкритими слід, враховуючи характер патології (розміри, природа, поширеність пухлини) та кваліфікацію хірурга, який оперує. Загалом доведено, що ендоскопічні операції є менш травматичними, ніж відкриті, й супроводжуються меншою крововтратою в більшості випадків. У початковий період освоєння ендоскопічних операцій за тривалістю вони зазвичай не мали переваги над відкритими, але потім, у міру набуття досвіду хірургами, вдосконалення інструментарію, ці втручання зрівнюються і можуть скорочуватися.

Одним з головних позитивних моментів на користь ендоскопічних операцій є їх доведена менша травматичність порівняно з відкритими. Після проведення цих втручань набагато легше перебігає післяопераційний період: швидше стабілізується загальний стан хворих, значно менше виражений больовий синдром та знижується витрата наркотичних засобів, раніше відновлюється рухова активність і значно скорочується термін післяопераційної госпіталізації. Реабілітація хворих проходить протягом кількох тижнів. Важливе значення має косметичний ефект операції – відсутність рубця на передній черевній стінці або в ділянці нирок та ризику розвитку великих післяопераційних гриж. І нарешті, слід пам'ятати, що виконання великої травматичної відкритої операції, нерідко ослабленим хворим, супроводжується важкими порушеннями вітальних функцій (ускладненнями) під час самого втручання та в післяопераційний період, для ліквідації яких потрібні чималі зусилля. Ендоскопічні операції значною мірою позбавлені цих недоліків. Слід також зважати на моменти психологічного страху, шоку у хворих перед великою відкритою операцією. У літературі оцінку ефективності ендоскопічних операцій та порівняння їх з відкритими в більшості випадків проводять за збірними статистиками, які включають різні види пухлин надниркових залоз, у тому числі феохромоцитоми. Певною мірою це виправдано, бо технічно виконання операції щодо глюкостероми або, наприклад, феохромоцитоми відрізняється мало. І в тому, і в іншому випадку перебіг операції визначається розмірами пухлини, її топографічними характеристиками, наявністю або відсутністю інвазії у навколишні структури, станом тканин



пацієнта, кваліфікацією хірурга. Наприклад, кровотечі бувають тим частіше, чим більша пухлина, а операцію виконує молодий хірург. Відмінності ж стосуються тих патофізіологічних порушень в організмі хворого, які виникають протягом операції і залежать від природи пухлини (гормональна активність або її відсутність, вихідний стан хворого, якість передопераційної підготовки та ін.).

У зв'язку з наявністю великої кількості інформації з цих питань, доцільно обмежитися деякими зведеними даними. S. Вуррее та ін. підбили порівняльні підсумки першого десятиріччя застосування ендоскопічних операцій при пухлинах надниркових залоз із використанням різних методик [58]. Вони узагальнили дані стосовно 1052 хворих з пухлинами надниркових залоз, які навели 27 авторів. Операції виконували з приводу альдостероми (42,7 %), глюкостероми із синдромом Кушинга (18,6 %), феохромоцитоми (14,7 %), інсиденталоми (16,9 %). Розміри пухлин, які видаляли, коливалися в межах 0,5–14,0 см. Латеральний трансперитонеальний відкритий доступ було використано у 88,0 % випадків, задній, ендоскопічний, екстраперитонеальний – у решті випадків. Так, тривалість відкритих операцій становила в середньому 149 хв (127–270) проти 195 хв (116–300) при ендоскопічних. Значно меншою була крововтрата при ендоскопічних операціях (у середньому 153 мл (100–183)) порівняно з відкритими (355 мл (263–500)). Середній термін перебування у стаціонарі після виконання відкритих операцій (6,5 доби; 5,7–9,0) був більшим, ніж після проведення ендоскопічних (2,5 доби; 1,7–3,4). Частота розвитку ускладнень після виконання відкритих операцій (24 %) була втричі вищою, ніж після проведення ендоскопічних (7 %). Спостерігали досить суттєві відмінності окремих показників у різних серіях спостережень, але з часом відзначалася загальна тенденція до покращення наведених показників. Завдяки накопиченню досвіду виконання ендоскопічних операцій, появі нової апаратури, інструментарію, зростанню майстерності хірургів відбувалися чіткі зміни показників ефективності ендоскопічних втручань у бік поліпшення. У цьому відношенні цікава робота Н. Лі та ін. [59]. Вони розглянули за деякими параметрами результати операцій із приводу феохромоцитоми протягом трьох відрізків часу. Ендоскопічні операції виконали з ретроперитонеального доступу. Перша група складалася з 10 хворих. Середні розміри пухлини дорівнювали 4,2 см, тривалість операції – 105 хв, крововтрата – 450,0 мл. До другої групи (другий період) входили 72 пацієнти. Названі показники в них дорівнювали 5,6 см, 85 хв, 140,0 мл відповідно. У 49 хворих третьої групи (третьій період) ці параметри становили 6,7 см, 75 хв, 70,0 мл. Кількість лапароскопічних операцій серед втручань на надниркових залозах зросла з 37 до 83 % у зазначені періоди.

Найбільший інтерес становлять роботи з аналізом результатів ендоскопічних операцій у групах хворих з феохромоцитомою. М. Walz та ін. повідомили про результати оперативного лікування 126 хворих, у яких було видалено 134 феохромоцитомы (24 – двосторонні) та 27 абдомінальних парагангліом [60]. Операції виконали з лапаротомного (16) та екстраперитонеального (110) доступів. У 57 випадках провели резекцію надниркової залози з пухлиною, в інших – адреналекто-



мію. Розміри видалених пухлин у середньому дорівнювали  $(3,5 \pm 1,9)$  см  $(0,5-12,0)$ . Середня тривалість операції з приводу феохромоцитом з екстраперитонеального доступу –  $(82 \pm 49)$  хв  $(20-300)$ , при парагангліомі –  $55-600$  хв. Тривалість госпіталізації в середньому становила 4 доби. Післяопераційні ускладнення мали місце в 17 % випадків, в одному – виникла потреба в конверсії. У 9 хворих розвинулися рецидиви феохромоцитом, в одного – парагангліоми. Останній показник ставить під сумнів доцільність виконання резекції надниркової залози з пухлиною.

Qu Li та F. Li представили ще одну групу з 99 хворих з феохромоцитомою, оперованих з екстраперитонеального (59) і трансперитонеального (40) доступів [61]. Отримані результати свідчать про переваги використання екстраперитонеального доступу порівняно з лапаротомним. Тривалість операції в першій групі хворих становила  $(84 \pm 17)$  хв, крововтрата в середньому – 200,0 мл, тривалість госпіталізації – 4,8 доби, кількість ускладнень – 12 %. У другій групі ці показники дорівнювали  $(117 \pm 24)$  хв, 340,0 мл, 7,8 доби, 6,7 % відповідно.

Говорячи про особливості ендоскопічних та традиційних відкритих операцій на надниркових залозах, слід ще раз повторитися і сказати, що попереднє оволодіння методикою проведення відкритої адреналектомії однозначно необхідно хірургу. Цей тип втручань сприяє виробленню загальнохірургічних навичок виконання таких складних операцій, розвитку просторового мислення, здатності до прийняття швидких рішень у неординарних ситуаціях відкритої операції. Найбільш серйозним ускладненням ендоскопічних операцій є кровотеча, яку не вдається зупинити за допомогою інструментів, і для її зупинки необхідно перейти до відкритої операції (конверсія). Про доцільність конверсії слід згадати також у разі неможливості повністю мобілізувати пухлину при широкій її інвазії у навколишні органи та судини, виявленні метастазів та ін. Від своєчасності конверсії до відкритого втручання безпосередньо залежать результат операції і життя пацієнта.

У більшості сучасних статистик розглядають ускладнення операцій, які виконують із приводу різних форм пухлинної патології надниркових залоз, у тому числі феохромоцитом. Істотних відмінностей кількості ускладнень, крім специфічних, не відзначено. Так, L. Brunt проаналізував 50 публікацій англомовних авторів, що містять відомості про 1522 ендоскопічні операції, та 48 робіт з даними щодо 2273 відкритих втручань із приводу пухлин надниркових залоз, частину яких становили феохромоцитом [62]. Загальна частота ускладнень становила: після відкритих операцій – 10,9 %, ендоскопічних – 25,2 %. Після відкритих адреналектомій кровотечі мали місце у 3,7 % хворих, ушкодження внутрішніх органів – у 2,4 %, серцево-судинні ускладнення – в 1,6 %, легеневі – в 5,5 %, інфекційні – в 5,8 %, з боку рани – в 6,9 %; летальність – 0,9 %. Після ендоскопічних операцій кровотечі спостерігали в 4,7 % випадків, ушкодження внутрішніх органів – в 0,7 %, ускладнення з боку рани – в 1,4 %, легеневі – в 0,9 %, серцево-судинні – в 0,3 %, інфекційні – в 1,6 %; летальність – 0,3 %.

Насамкінець слід зазначити, що на сьогодні виконання ендоскопічних операцій в Україні залишається досить дорогим, хірурги не завжди забезпечені необхідним

обладнанням та витратними матеріалами. Залишається потреба у кваліфікованому персоналі. Однак зберігається перспектива, що при поліпшенні економічного становища в країні ендоскопічні операції на надниркових залозах, як і на інших органах, стануть загальнодоступним “золотим стандартом”. Резюмуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що ендоскопічні втручання на надниркових залозах, зокрема з приводу феохромоцитомі, на сьогодні є операцією вибору. Їм властиві високі ефективність і радикальність, тому вони не поступаються традиційним, класичним відкритим втручанням. Крім того, ендоскопічні операції мають ряд переваг, такі, як менша травматичність, краща переносимість хворими та ін.

#### **9.4.2. Види ендоскопічних операцій при феохромоцитомі**

Існує кілька видів ендоскопічних операцій на надниркових залозах, які відрізняються один від одного вибором доступу до вогнища патології та його локалізацією (праворуч або ліворуч), технікою виконання. На кшталт доступу виділяють лапароскопічні, тобто трансперитонеальні, та екстраперитонеальні (позаочеревинні). У свою чергу, лапароскопічні (трансперитонеальні) операції можна виконувати з переднього або бічного (латерального) доступу, екстраперитонеальні – з бічного та заднього. Крім цього, розроблено трансплевральні, комбіновані доступи, але значного поширення вони поки що не отримали. Як зазначено вище, вперше адреналектомію з приводу феохромоцитомі з бічного лапаротомного доступу виконали в 1992 р. М. Gagner та ін. [1], з переднього – Е. Higashihara та ін. [63]. Методику проведення бічної ретроперитонеальної адреналектомії розробили в експерименті в 1993 р. L. Brunt та ін. [64], уперше застосували в клініці D. Whittle та ін. [65]. Методику виконання задньої ретроперитонеальної адреналектомії запропонували М. Walz та ін. [66].

Більшість хірургів віддає перевагу лапароскопічним, трансперитонеальним доступам, а серед них – бічному. Тактично ці доступи, передній і бічний, вважають зручнішими, вони дозволяють достатньою мірою оглянути зони втручання, дають свободу маніпуляцій, можливість провести одномоментну ревізію обох надниркових залоз, виконати симультантні операції, але технічно складніші, й у деяких випадках ризик розвитку ускладнень вищий. За необхідності проведення двосторонньої адреналектомії немає потреби перекладати хворого.

Екстраперитонеальні доступи відрізняються від трансабдомінальних більш легкою можливістю безпосереднього підходу до надниркових залоз, меншим ризиком розвитку ускладнень. При їх виконанні немає необхідності в мобілізації навколишніх органів та судин, але зона оперативної дії менша. На можливості проведення цих операцій не впливає наявність спайкового процесу в черевній порожнині. Відповідно, існує менший ризик розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень. Слід зазначити, що доступ дозволяє здійснити ревізію тільки однієї надниркової залози. Можна зменшити кількість троакарів, які вводять, і склад

операційної бригади до двох осіб. При задньому ретроперитонеальному доступі значно легше виконувати маніпуляції на центральній вені надниркової залози. Торакоскопічна трансдіафрагмальна адреналектомія пов'язана з необхідністю проникнення в грудну порожнину, порівняно обмеженою свободою маніпуляцій, більшою небезпекою розвитку ускладнень.

Підходи до вибору доступу до надниркової залози повинні мати індивідуальний характер. Вони визначаються низкою місцевих та загальних факторів. До них належать вік, стать, характер статури хворого, розміри та сторона локалізації пухлини, ступінь поширеності, природа (доброякісна, злоякісна), характер гормональної активності. Слід враховувати взаємозв'язки пухлини з навколишніми структурами, які нерідко виявляють у процесі передопераційного обстеження. Наприклад, при пухлинах із клінікою синдрому Кушинга, у зв'язку з вираженим ожирінням більшості хворих, зниженим імунним статусом, лапаротомні доступи не особливо бажані, а показані переважно ретроперитонеальні. Положення хворого з феохромоцитомою на животі при задньому ретроперитонеальному доступі є небезпечним через можливість розвитку тяжких гемодинамічних порушень. Ретроперитонеальні доступи більш зручні при невеликих пухлинах, наприклад альдостеромах. І нарешті, вибір доступу залежить від кваліфікації хірурга, який оперує і краще опанував ту чи іншу модифікацію.

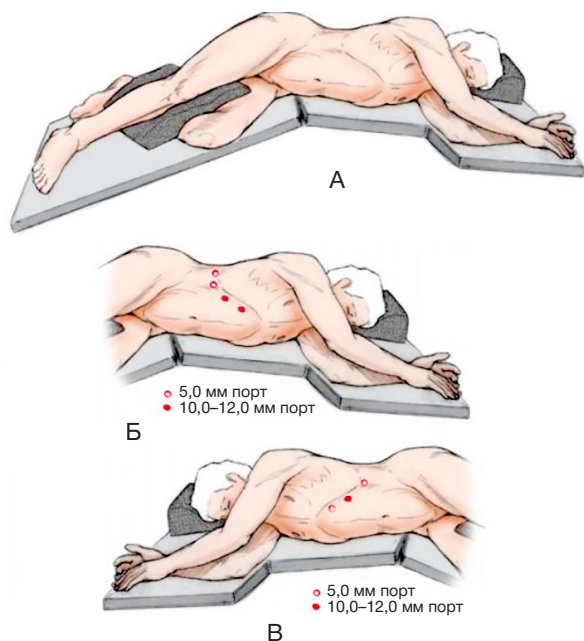
Відповідно до вибору трансперитонеального (бічного/переднього) або екстраперитонеального (бічного/заднього) доступу, вкладають хворого, визначають точки введення троакарів, склад та розміщення операційної бригади. Процеси пошуку пухлини, маніпуляції на прилеглих органах і структурах з метою полегшення підходу до неї, мобілізації власне пухлини, здійснення гемостазу, видалення новоутворення різняться при право- і лівосторонній локалізації новоутворення. Передопераційна підготовка до ендоскопічної адреналектомії не відрізняється від такої, яку проводять перед відкритими операціями.

При проведенні ендоскопічної адреналектомії використовують стандартний набір інструментів, кількість та види яких варіюють залежно від типу доступу до надниркової залози, розмірів пухлини, конституції хворого. Для успішного виконання ендоскопічної адреналектомії важливим є правильний вибір троакарів, через які у черевну порожнину або заочеревинний простір вводять необхідні інструменти. Просвіт їх має бути достатнім для відповідних інструментів і забезпечення свободи маніпуляцій. Часто використовуваними є троакари діаметром 10,0 і 5,0 мм. Нині з'явилися троакари діаметром 12,0, 4,0 та 3,0 мм, для яких запропоновано відповідні інструменти. Обов'язковим є інструмент для розтину тканин та коагуляції судин. Найбільш позитивно для цих цілей зарекомендував себе інструмент LigaSure, що успішно поєднує можливості безкровного розсічення тканин та зупинки кровотечі шляхом коагуляції. Для діатермічної коагуляції дрібніших судин можна скористатися спеціальним діатермічним гачком, який під'єднують до апарата для коагуляції. У комплект інструментів входять також різні види гачків, ножиць, затискачів, ретракторів, призначених для мобілізації надниркової залози/

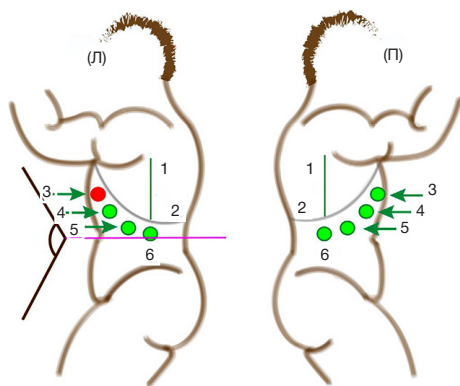
пухлини, а також прилеглих органів. З метою накладання гемостатичних кліпсів на магістральні судини пухлини використовують спеціальний затискач – кліпатор із вигнутими браншами для зручності підведення кліпса до судини. Кутовий лапароскоп (30–45°), світловод і камера забезпечують освітлення операційного поля, огляд та можливість виконання ендоскопічних маніпуляцій. Спеціальний контейнер призначений для поміщення в нього видаленої пухлини та вилучення її. Кількість та види інструментів можуть змінюватись залежно від виду операції, вибору доступу, переваг хірурга.

Основні тактичні принципи ендоскопічних адреналектомій суттєво не відрізняються від таких, які прийнято для відкритих операцій. Після виконання доступу, ідентифікації пухлини та з'ясування взаємозв'язків з навколишніми структурами приступають до її мобілізації. Останню виконують строго екстракапсулярно, поетапно, прецизійно. Слід уникати грубого захоплення, тракцій пухлини інструментами, щоб запобігти розриву капсули, виникненню кровотечі, імплантації пухлинних клітин у навколишні тканини. Особливо важливим є дотримання “ніжного режиму” поведінки стосовно феохромоцитомі. Грубі маніпуляції призводять до підвищення викиду катехоламінів у кровотік із небезпекою розвитку серйозних ускладнень (кризи артеріальної гіпертензії, нестабільність гемодинаміки). У разі виникнення несприятливих ситуацій (кровотеча, порушення цілості пухлини, прилеглих органів) рекомендують оцінити обстановку з можливим переходом до відкритої операції. За необхідності, залежно від локалізації пухлини, щоб полегшити доступ до неї, праворуч виконують додаткові маніпуляції на печінці, нирці, нижній порожнистій вені, кишечнику, ліворуч – на нирці, кишечнику, селезінці, підшлунковій залозі. Як і при відкритих операціях, важливою складовою втручання є забезпечення гемостазу. Гемостаз у ході операції здійснюють постійно, не залишаючи поза увагою навіть найменших судин. Контролювати стан судин можна за допомогою коагуляції, перев'язування чи накладання спеціальних металевих кліпсів. Особливо відповідальним етапом є обробка центральної вени надниркової залози/пухлини. Її проводять шляхом перев'язування чи накладання кліпсів. Акуратне і ніжне захоплення та розведення навколишньої клітковини дозволяють забезпечити достатню мобілізацію пухлини. Після завершення останньої пухлину поміщають у спеціальний контейнер і видаляють через один із портів. Увагу необхідно приділити забезпеченню ефективного дренивання ложа пухлини. Нижче наведено характеристики основних ендоскопічних операцій при феохромоцитомі.

*Бічна правостороння лапароскопічна адреналектомія.* Положення хворого на операційному столі відповідає такому при виконанні відкритої екстраперитонеальної адреналектомії бічним доступом на лівому боці (рис. 9,5, 9,6). Після розміщення пацієнта накладають пневмоперитонеум. Місцем для накладання карбоксиперитонеуму та введення першого троакара, зазвичай діаметром 10,0 мм, є точка Пальмера, розташована по середньоключичній лінії на 1,0–2,0 см нижче краю реберної дуги, латеральніше від прямого м'яза. Інші троакари діаметром 2,0–3,0 і 5,0 мм розміщують по краю реберної дуги правіше і лівіше першого, який зазвичай вико-



**Рис. 9.5.** Положення хворого для виконання бічної трансперитонеальної адреналектомії: А – стандартне укладання; Б – положення для операції справа; В – положення для операції зліва; точки введення троакарів.



**Рис. 9.6.** Розміщення портів для виконання ліво- та правосторонньої бічної лапароскопічної адреналектомії: Л – лівосторонньої; П – правосторонньої: 1 – середня аксилярна лінія, 2 – край реберної дуги, 3 – допоміжний порт (можна не розміщувати при лівосторонній операції), 4 – порт для лапароскопа, 5 та 6 – робочі порти; лінія – місце перегину столу.

ристовують для введення лапароскопа. Можливе застосування ще одного троакара діаметром 10,0 мм замість одного діаметром 5,0 мм. Зазвичай усі троакари розташовують приблизно по одній лінії на 2,0–3,0 см нижче краю реберної дуги.

Для оптимального визначення місць розташування троакарів потрібно уявити робочу зону: лапароскоп (зазвичай посередині) та дві руки з інструментами, що йдуть до ділянки розміщення пухлини, яку на момент введення першого троакара ще не видно, а також кути, під якими інструменти будуть підходити до нього. Мінімальна відстань між троакарами й інструментами, які вводять через них, може зумовити труднощі для їх взаємного розташування. Вони можуть заважати одні одним. Велика відстань може бути незручною для положення рук хірурга. Оптимальні параметри такого розташування виробляються з часом у міру накопичення досвіду. Описане розміщення троакарів також є вдалим у разі необхідності виконання конверсії.

Для накладання карбоксиперитонеуму використовують голку Вереша, що дозволяє мінімізувати ризик ушкодження органів черевної порожнини та забезпечує ефективне введення газу. Надалі в точці на 2,0 см нижче вліво або вправо від пупка вводять перший троакар

діаметром 10,0 мм. У цьому місці роблять розріз шкіри довжиною 10,0–12,0 мм та поштовхоподібними рухами вводять вертикально в напрямку до черевної порожнини голку Вереша з відкритим клапаном. Процес введення голки у черевну порожнину відчувається як два проколи: перший – при проходженні апоневрозу, другий – власне очеревини. Інсуфляцію газу здійснюють поступово, доки не буде досягнуто необхідного тиску в черевній порожнині. Зазвичай достатньо 14,0–15,0 мм рт. ст. Для пацієнта середньої статури необхідно приблизно 1,5–2,0 л газу. Переконавшись, що газ надійшов у черевну порожнину в достатньому обсязі, голку Вереша витягують і розміщують у точці її введення перший троакар діаметром 10,0 мм. Процедуру виконують наосліп. Вказана довжина розрізу шкіри оптимальна, оскільки менший розмір ускладнюватиме проходження троакара при його введенні, а більший може спричинити витік газу з черевної порожнини в процесі роботи. Клапан троакара необхідно закрити, стилет зафіксувати. Докладаючи рівномірних зусиль, троакар обертальним рухом просувають у черевну порожнину. Відчуття зменшення опору та зусилля для його просування свідчить про потрапляння у черевну порожнину. Через троакар вводять у черевну порожнину лапароскоп, за допомогою якого всі наступні дії хірурга можна контролювати візуально.

Наступним кроком є загальна ревізія щодо виключення можливого ушкодження внутрішніх органів та орієнтування для визначення підходу до надниркової залози/пухлини. Визначивши напрямок запланованих хірургічних дій, вводять додаткові троакари. Найчастіше перший троакар із лапароскопом розміщують посередині, а праворуч і ліворуч від нього – два троакари діаметром 10,0 та 5,0 мм для робочих інструментів хірурга. Іноді додатково вводять латерально троакар діаметром 5,0 мм для відведення печінки відповідним інструментом – ретрактором. Можливе введення двох додаткових троакарів по передній і середній аксилярних лініях нижче XII ребра та вище крила клубової кістки. Відстань між лапароскопом та інструментами повинна дозволяти зручно розміщувати їх, що можна адекватно оцінити, лише визначивши робочу ділянку та уявляючи, куди будуть направлені інструменти. Наступні троакари вводять візуально під контролем лапароскопа, що полегшує процедуру.

У кінцевому варіанті для правосторонньої операції зазвичай використовують чотири троакари, розташовані під реберною дугою на 1,0–2,0 см нижче від неї. Перший застосовують для лапароскопії. Через правий троакар діаметром 10,0 мм зазвичай вводять інструмент LigaSure для основних маніпуляцій мобілізації пухлини. Лівий троакар діаметром 5,0 мм використовують для необхідних у ході операції інструментів, зокрема затискача, який утримує пухлину. Четвертий латеральний троакар призначений для печінкового ретрактора. Бажано, щоб введений правий від лапароскопа троакар дозволяв інструменту LigaSure зайти під нижній край печінки. Іноді при зручному розташуванні пухлини і невеликих розмірах печінки вдається виконати всі етапи адреналектомії без печінкового ретрактора. У цих випадках тубус інструмента LigaSure опускається вертикально і відводить



нижню поверхню печінки. Така маніпуляція дозволяє отримати адекватний доступ до нижньої порожнистої вени, надниркової залози та її центральної вени. Низько розташований троакар не дасть можливості виконати цю дію, оскільки підходитиме до нижньої поверхні печінки більш полого і не забезпечить одночасно її відведення та проведення маніпуляцій на наднирковій залозі. У деяких випадках до введення четвертого троакара здійснюють мобілізацію печінкового кута товстої кишки. Вдаватися до мобілізації дванадцятипалої кишки за Кохером доводиться рідко, в основному при великих пухлинах.

Орієнтиром для пошуку надниркової залози/пухлини є простір, обмежений нижньою порожнистою веною, верхньою поверхнею горизонтальної частини дванадцятипалої кишки, медіальним краєм правої нирки та нижньою поверхнею печінки. Наступний крок після введення троакарів – звільнення латерального краю печінки, який зазвичай фіксований зв'язками до бічної черевної стінки. Розсікти їх можна діатермічним гачком, але краще інструментом LigaSure (рис. 9.7). Потім піднімають латеральний край печінки та ідентифікують пухлину, яка зазвичай просвічується через очеревину. При достатніх розмірах пухлини вона виступає



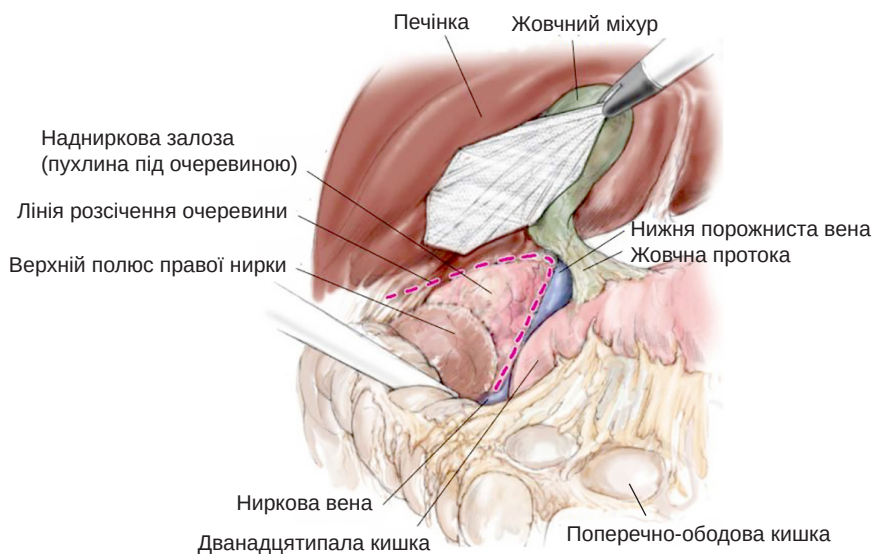
**Рис. 9.7.** Розсічення трикутної зв'язки печінки.

у просвіт черевної порожнини як “горбок” (виступ), покритий очеревиною. Медіальніше пухлини зазвичай просвічується нижня порожниста вена. Іноді за наявності великої кількості жирової клітковини візуалізація надниркової залози/пухлини та порожнистої вени може становити деякі труднощі. У таких випадках розсікають парієтальну очеревину вздовж нижнього краю печінки. Тут мається на увазі край печінки, яким очеревина переходить із неї в парієтальну по задній черевній стінці. Побачити цей перехід можна, лише попередньо піднявши печінку ретрактором або тубусом самого інструмента LigaSure.

Якщо розсікати очеревину по нижньому краю печінки, то вхід у заочеревинний простір буде виконаний на рівні нирки, що ускладнить подальші етапи операції. При заглибленні у навколониркову жирову клітковину високий ризик травмування

ниркової миски, що може залишитися непоміченим; також є небезпека прийняти верхній полюс нирки за пухлину. Слід наголосити на тому, що зона розсічення очеревини під печінкою повинна проходити безпосередньо під місцем переходу з неї в парієтальну очеревину (рис. 9.8).

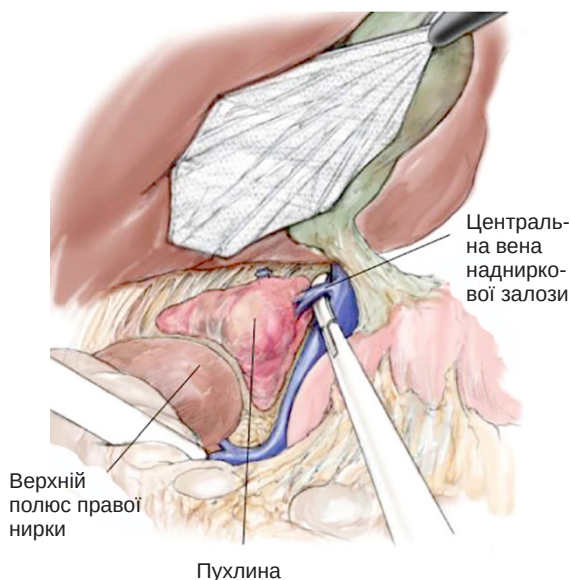




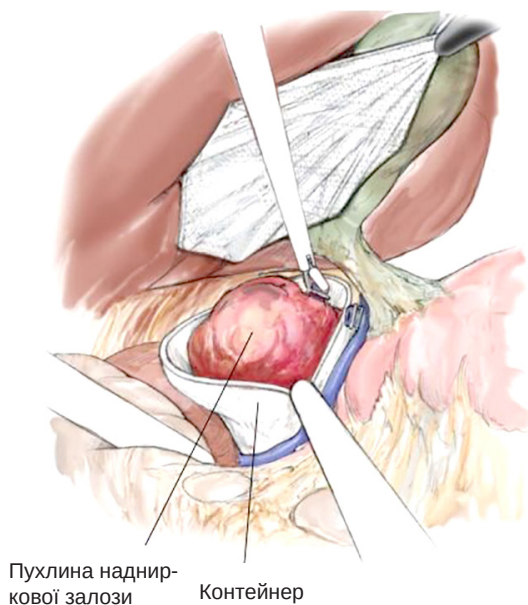
**Рис. 9.8.** Пухлина правої надниркової залози та структури, які її оточують.

Подальший хід операції передбачає після розтину очеревини спочатку акуратне виділення нижньої порожнистої вени вгору вздовж її латерального краю до ідентифікації центральної вени правої надниркової залози. Іноді при цьому частково необхідно мобілізувати нижній край пухлини. Просуваючись уздовж нижньої порожнистої вени і відтісняючи пухлину латерально, досягають місця впадання в неї центральної вени надниркової залози. Центральна вена надниркової залози йде зазвичай косо знизу вгору під кутом близько  $45^\circ$  від надниркової залози/пухлини до нижньої порожнистої вени (рис. 9.9). Ширина просвіту центральної вени найчастіше становить 2,0–4,0 мм; іноді трапляється розсипний тип відтоку. Більш суттєвою є довжина судини, яка не перевищує 8,0–10,0 мм, нерідко – 5,0–6,0 мм. Цей фактор визначає складність накладання кліпсів на центральну вену або її перев'язування. Після відсепарування вени на неї накладають спеціальним інструментом – кліпатором три кліпси: два – на центральний кінець, один – на периферичний. Потім вену перетинають і приступають до мобілізації надниркової залози з пухлиною, що зручніше починати знизу від нирки, потім по латеральному контуру і по задній поверхні, ретельно виконуючи гемостаз, коагулюючи навіть дрібні судини. Вкрай обережно слід працювати біля нижньої порожнистої вени.

За іншою методикою маніпуляції на центральній вені надниркової залози проводять після мобілізації більшої частини пухлини по нижньому від нирки латеральному контуру і по задній поверхні. Виділяють вену частіше шляхом тупого препарування тупфером. Коли пухлина досить мобілізована, можлива ніжна тракція її в латеральному напрямку, при цьому візуалізується центральна вена. Її



**Рис. 9.9.** Пухлина правої надниркової залози. Ідентифікована центральна вена.

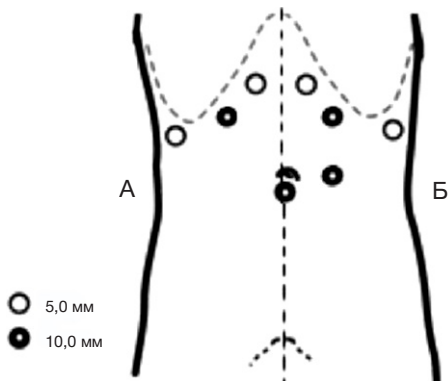


**Рис. 9.10.** Поміщення пухлини в контейнер перед видаленням.

виділяють, кліпують і перетинають за описаною методикою. Цей підхід при феохромоцитомі не виправданий, оскільки завданням операції насамперед є блокада центральної вени пухлини для припинення надходження катехоламінів у кровотік. Після повної мобілізації надниркової залози з пухлиною її поміщають у спеціальний контейнер і видаляють із черевної порожнини через троакар діаметром 10,0 мм (рис. 9.10). Проводять ретельний контроль гемостазу. З черевної порожнини через троакари витягують інструменти, видаляють троакари. На розрізи шкіри й апоневрозу накладають шви. Ложе надниркової залози дрениують поліхлорвініловою трубкою, проведеною через троакар.

*Передня правостороння лапароскопічна адреналектомія* відрізняється розташуванням троакарів і положенням пацієнта. Хворий лежить на спині зі злегка піднятим правим боком. Допустимим є помірний перегин столу, що забезпечить більший робочий простір. Перший троакар діаметром 10,0 мм для камери вводять у ділянці пупка. У хворих з ожирінням рекомендують цього точку на половині відстані між пупком та реберною дугою. Три-чотири інші троакари діаметром 5,0 і 10,0 мм розміщують на 1,0–2,0 см нижче вздовж реберної дуги медіально від мечоподібного відростка до передньої – середньої аксиллярної лінії (рис. 9.11).

Операцію починають із розсічення очеревини латерально від



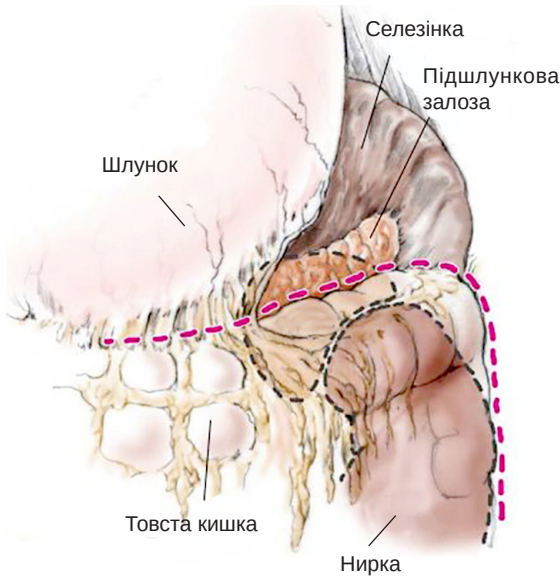
**Рис. 9.11.** Точки для введення троакарів при виконанні передньої лапароскопічної адреналектомії: А – правосторонньої; Б – лівосторонньої.

нижньою порожнистою веною. Враховуючи необхідність якнайшвидшої блокади центральної вени надниркової залози/пухлини, мобілізацію починають з її нижньо-медіального контуру, просуваючись по нижній порожнистій вені до виявлення центральної вени. На останню накладають кліпси та перетинають. Подальшу мобілізацію пухлини проводять традиційним способом, після завершення її поміщають у контейнер і витягують. Видаляють інструменти і троакар. Вводять дренаж. Накладають шви.

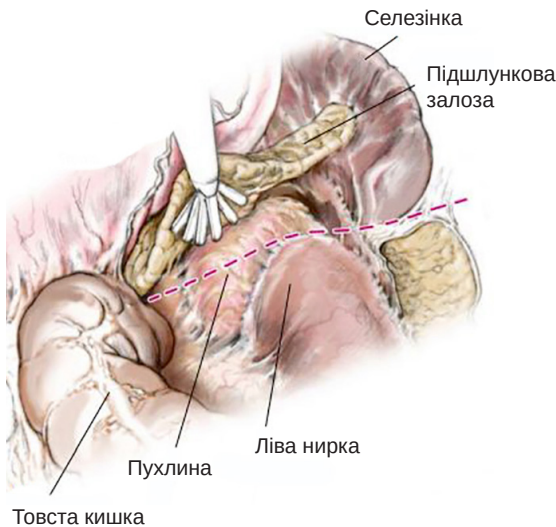
*Бічна лівостороння лапароскопічна адреналектомія.* Положення хворого – на правому боці. Пневмоперитонеум накладають через точку на 3,0 см нижче реберного краю по передній аксилярній лінії. Надалі через неї вводять перший троакар діаметром 10,0 мм та лапароскоп. Другий троакар діаметром 10,0 мм розміщують по задній аксилярній лінії, третій троакар діаметром 5 мм – по середньоключичній. Останній вводять обережно, бо тут може бути фіксований селезінковий кут товстої кишки, який потрібно попередньо звільнити. Первинна ревізія після проникнення у черевну порожнину має значення (рис. 9.12), тому що в більш ніж половині випадків надниркову залозу і пухлину спочатку не видно, і локалізація їх дуже варіабельна – від знаходження під селезінкою вгорі до воріт нирки внизу. Зв'язка очеревини, що йде до селезінкового кута товстої кишки, заважає доступу до надниркової залози, і розтинають її діатермічним гачком. Далі за допомогою інструмента LigaSure приступають до мобілізації селезінки по її латеральному краю. Розсікають сплено-ренальну та сплено-діафрагмальну зв'язки. Слід зберегти ділянку зв'язки на селезінці, щоб була можливість переміщати її, не захоплюючи паренхіми. У результаті селезінку вдається відвести медіально, звільняючи доступ до надниркової залози. Нирку ідентифікують як щільний утвір, розташований нижче селезінки. Місцем входу в заочеревинний простір слугує лінія

висхідного відділу ободової кишки, що дозволяє мобілізувати та змістити донизу печінковий вигин товстої кишки. При великих пухлинах, за методикою Кохера, мобілізують дванадцятипалу кишку, її разом із головкою підшлункової залози відводять медіально. Тут можуть бути великі судини, які слід ретельно обробити.

Праву частку печінки піднімають ретрактором після розтину очеревини та перетину трикутної зв'язки. Цей прийом дозволяє оголити передньо-зовнішній край нижньої порожнистої вени, яка покрита тонким шаром жирової тканини. Після розкриття фасції Герота виявляють надниркову залозу з пухлиною. При її невеликих розмірах вона може бути під



**Рис. 9.12.** Мобілізація селезінкового кута товстої кишки, оголення верхнього полюса нирки та підшлункової залози.

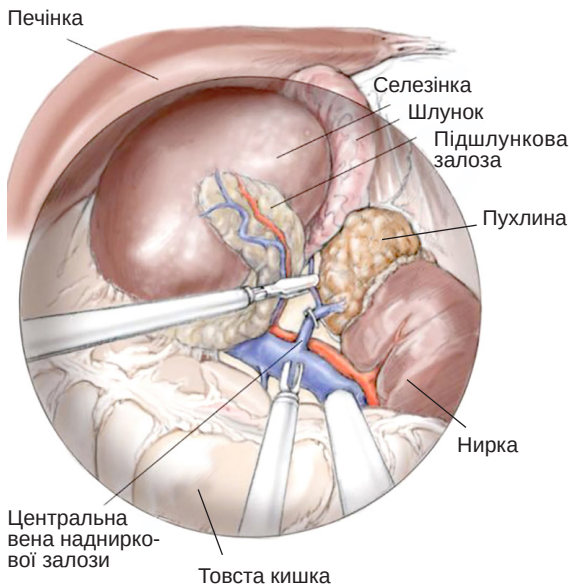


**Рис. 9.13.** Мобілізація задньої поверхні підшлункової залози, нижнього полюса селезінки, оголення пухлини.

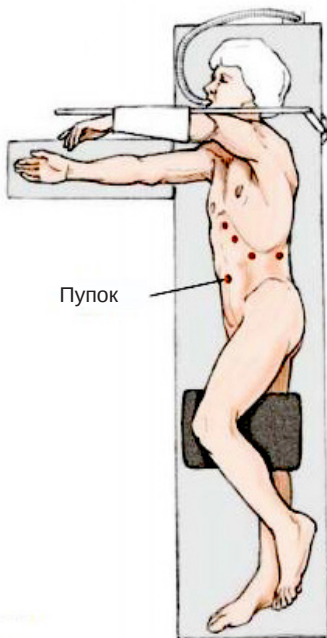
між приблизно однаково відведеною догори селезінкою і верхнім полюсом нирки. Лінія розсічення парієтальної очеревини латерально доходить майже до бічної поверхні черевної стінки, а медіально не повинна досягати ободової кишки (рис. 9.13).

Інструментом LigaSure розсікають парієтальну очеревину і відкривають доступ до заочеревинного простору. Відразу виявити надниркову залозу або маленьку пухлину вдається не завжди. Оптимальним є напрямок пошуку від бічної поверхні черевної стінки, беручи до уваги, що вниз і медіально можна бачити підшлункову залозу та ворота нирки. Просуваючись у цьому напрямку медіально та вниз, до ниркової ніжки, можна виявити надниркову залозу/пухлину. Обережно мобілізують хвіст підшлункової залози, що прикриває передню поверхню надниркової залози до медіального краю останнього, і зміщують його медіально. Тут розміщені артеріальні судини, що входять у залозу, – гілочки аорти, лівої діафрагмальної артерії, ниркової артерії. Усіх їх візуалізує та обробляє інструмент LigaSure (рис. 9.14). Далі можливі два варіанти. Латеральну і верхню поверхню пухлини відокремлюють від жирової клітковини, потім її від'єднують від верхнього полюса нирки. У нижньо-медіальному напрямку від пухлини виявляють тонкостінну центральну вену, яка впадає у ниркову. Зазвичай вона довшя, ніж аналогічна судина праворуч. Іноді в центральну вену наднирко-





**Рис. 9.14.** Лінія мобілізації пухлини, центральна вена (кліпс), ниркові судини.

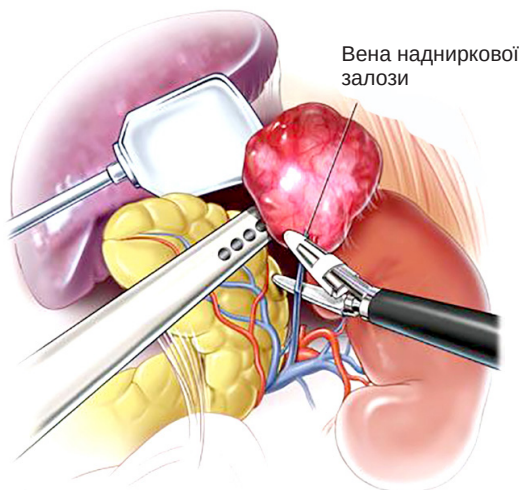


**Рис. 9.15.** Положення хворого для виконання передньої лівосторонньої лапароскопічної адреналектомії.

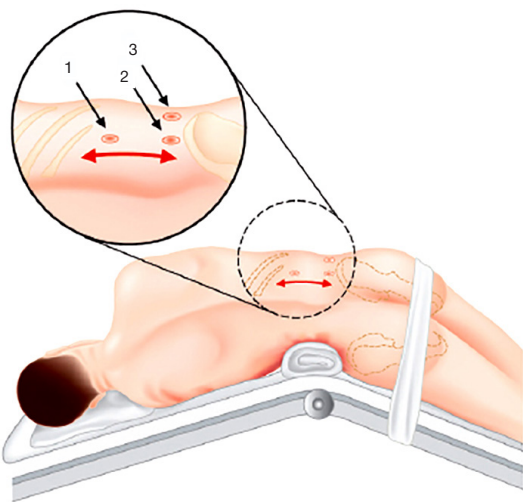
вої залози, до її з'єднання з нирковою, впадає нижня діафрагмальна вена. Ідентифікувавши центральну вену, накладають два кліпси на центральну частину та один – на периферичну, потім перетинають її. За іншою методикою, яку найчастіше використовують при феохромоцитомі, виявивши пухлину, відразу намагаються відшукати і блокувати центральну вену, а потім виконують мобілізацію надниркової залози з пухлиною. У процесі мобілізації пухлини постійно звертають увагу на дрібні судини та обробляють їх інструментом LigaSure. Завершивши мобілізацію пухлини, поміщують її у контейнер та видаляють через троакар діаметром 10,0 мм. Порожнину дренують. Видаляють усі троакари. Накладають шви.

При виконанні *передньої лівосторонньої лапароскопічної адреналектомії* хворого вкладають на правий бік, як для бічного лапароскопічного доступу (рис. 9.15).

Перший троакар для камери вводять у ділянці пупка, решта чотири – вздовж краю реберної дуги: перший – по середній лінії, інші три – з інтервалом 5,0 см. Усі троакари діаметром 10,0–12,0 мм, крім останнього, який може бути розміром 5,0 мм. Досягнути надниркової залози/пухлини ліворуч із переднього доступу складніше, ніж праворуч. З цією метою можна використати кілька підходів: через печінково-шлункову зв'язку, брижу поперечно-ободової кишки, шлунково-ободову зв'язку, шля-



**Рис. 9.16.** Виконання лівосторонньої передньої адреналектомії; обробка центральної вени.



**Рис. 9.17.** Положення хворого для виконання бічної правосторонньої екстраперитонеальної ендоскопічної адреналектомії: 1 – розріз нижче кінця XII ребра для створення ретроперитонеального простору та введення першого троакара; 2, 3 – точки введення решти троакарів.

хом розсічення очеревини позаду селезінкового кута ободової кишки. Останній є найоптимальнішим. Етапи виконання адреналектомії з цього доступу практично ідентичні таким, які застосовують з бічного. Після введення троакарів та загальної ревізії проводять мобілізацію селезінкового кута товстої кишки, експозицію верхнього полюса нирки та підшлункової залози. Далі мобілізують по нижньому контуру підшлункову залозу та нижній полюс селезінки й оголюють пухлину надниркової залози. Останню виділяють по медіальній межі, де судин менше, потім – по задній поверхні та верхньому полюсу. Найбільш відповідальними є мобілізація по нижньому контуру та вихід на центральну вену (рис. 9.16). Вона йде донизу від нижнього полюса пухлини і впадає у ниркову вену. Зліва довжина центральної вени становить 2,0–4,0 см, тому її обробка, порівняно з правою, менш складна. Після накладання кліпсів вену перетинають. Потім завершують остаточну мобілізацію пухлини з гемостазом, видаляють її, помістивши в контейнер. Рану дрениують. Троакари видаляють.

*Бічна правостороння екстраперитонеальна ендоскопічна адреналектомія.* Троакари для право- та лівосторонньої бічної екстраперитонеальної адреналектомії вводять у дзеркально ідентичних точках з кожного боку. Положення хворого – на боці, протилежному локалізації пухлини, як і для бічної лапароскопічної адреналектомії (рис. 9.17).

Перший троакар вводять зі шкірного розрізу завдовжки 2,0 см нижче кінця XII ребра по середньоключичній лінії. Прилеглі м'язові шари тупо розділяють пальцем, проникають у ретроперитонеальний простір. Наосліп круговими рухами під поперечною фасцією створюють зону для розміщення балонного дилатора. Вводять у нього приблизно 800,0 мл газу для створення робочого простору. Потім з балона частково випускають повітря, воно просувається вздовж поперекового м'язу до рівня діафрагми. Балон повторно роздмухують, з нього частково випускають газ, після цього його виймають. Ввівши лапароскоп через перший троакар, під візуальним контролем розміщують два додаткових троакари діаметром 5,0 мм: один – по передній пахвовій лінії на половині відстані між реберним краєм і крилом здухвинної кістки, другий – ззаду між XII ребром і крилом здухвинної кістки. Іноді вводять четвертий троакар діаметром 5,0 мм, призначений для відведення нирки. Його розміщують вище від першого по передній пахвовій лінії. Слід пам'ятати, що плевральний синус справа розташований часто нижче, ніж зліва, і в таких випадках потрібно вносити корективи при виборі місць введення троакарів. Окремі хірурги допускають різні варіанти розміщення троакарів, що в основному стосуються відхилень локалізації зазначених вище точок. Після введення троакарів та створення операційного простору розсікають фасцію Герота ззаду в напрямку до верхнього полюса нирки. При збільшенні протяжності дисекції нирка відходить донизу, залишаючи надниркову залозу на своєму місці. Слід пам'ятати про наявність додаткових ниркових судин, які можуть бути ушкоджені.

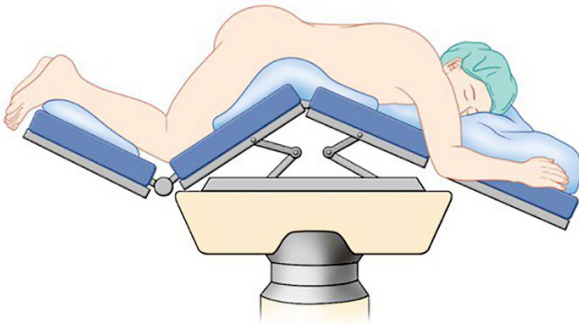
При операціях праворуч після розтину ендоабдомінальної фасції знаходять пухлину, яка зазвичай розташовується в куті між поперековою частиною діафрагми, задньо-нижньою поверхнею правої частки печінки та верхнім полюсом нирки. Після розтину фасції Герота утворюється простір між ниркою та пухлиною. Ідентифікують нижню порожнисту вену і, просуваючись по її латеральному краю догори, досягають місця впадання у неї центральної вени надниркової залози. Останню перетинають між заздалегідь накладеними кліпсами. Мобілізацію надниркової залози проводять знизу, латерально і завершують угорі. При мобілізації нижньої поверхні надниркової залози слід пам'ятати про нижню артерію надниркової залози, що виходить з верхньої ниркової. Лігувати її слід ближче до поверхні залози. При звільненні верхньої поверхні пухлини звертають увагу на обробку нижніх діафрагмальних судин. Зрідка виникає потреба у використанні ретрактора для відсування печінки. Після повної мобілізації пухлину поміщають у контейнер та видаляють.

При бічній лівосторонній екстраперитонеальній ендоскопічній адреналектомії після введення троакарів здійснюють пошук надниркової залози/пухлини, орієнтуючись на зовнішній край розгинача спини в напрямку до верхнього полюса нирки. Після розтину ретроабдомінальної фасції на верхньо-медіальній поверхні нирки знаходять пухлину. Проводять ідентифікацію основних ниркових судин, не наближаючись до воріт нирки. Обережно розділяють тканини в шарі між хвостом підшлункової залози та наднирковою залозою/пухлиною, які необхідно чітко диференціювати. Продовжуючи дисекцію вздовж ниркової вени, виявляють

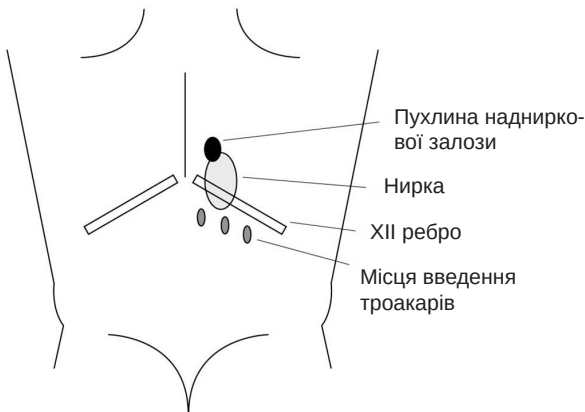


центральної вену надниркової залози, яку перетинають після накладання кліпсів. Потім проводять мобілізацію надниркової залози догори, обробляють невеликі нижні діафрагмальні судини інструментом LigaSure. Частково мобілізацію здійснюють тупо, але слід пам'ятати про можливість травмування селезінкових судин. Після повної мобілізації надниркову залозу з пухлиною поміщають у контейнер та видаляють. Видаляють троакари. Вводять дренаж. Накладають шви.

*Задня екстраперитонеальна ендоскопічна адреналектомія.* Хворого укладають на живіт з розведеними руками, опущеними донизу під кутом 90° стегнами, зігнутими гомілками (положення напіврозкритого кишенькового ножа) (рис. 9.18). Через



**Рис. 9.18.** Положення хворого для виконання задньої екстраперитонеальної ендоскопічної адреналектомії.

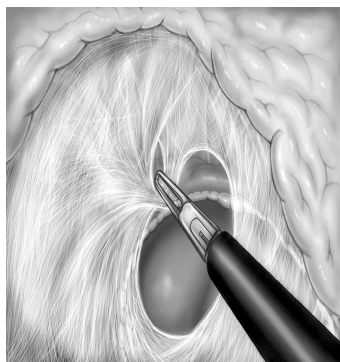


**Рис. 9.19.** Точки для введення троакарів при виконанні задньої екстраперитонеальної ендоскопічної адреналектомії.

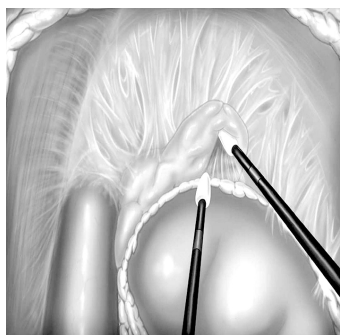
розріз до 2,0 см нижче краю XII ребра по середньолопатковій лінії проникають у ретроперитонеальний простір, як описано вище, і тупо розводять м'язи пальцем. Після розведення м'язів розтинають поперечну фасцію. Цим каналом вводять троакар для балона в напрямку до реберно-хребетного кута й інсуфлюють 600,0–800,0 мл газу. Надалі цей троакар використовують для лапароскопа.

Після створення ретропневмоперитонеуму вводять додаткові троакари діаметром 5,0 мм латерально і медіально від першого: в XI міжребер'ї на 2,0 см назовні від лопаткової лінії і з паравертебральної лінії нижче XII ребра. Опасистим хворим іноді вводять додатковий троакар по задньо-аксиллярній лінії на 2,0 см нижче XII ребра (рис. 9.19).

Орієнтиром для пошуку надниркових залоз є верхній полюс нирки. Нирку відводять донизу через середній троакар і виконують дисекцію через два бічні троакари. Дисекцію починають з верх-



А



Б

**Рис. 9.20.** Виконання задньої екстраперитонеальної ендоскопічної адреналектомії: А – вхід у заочеревинний простір; Б – піднята надниркова залоза, зміщена донизу нирка.

ньої та передньої поверхні пухлини з обох боків. Деякі хірурги рекомендують починати її по латеральному контуру, де менше судин. При операціях праворуч центральна вена найчастіше визначається по задньо-медіальній частині пухлини, ліворуч – по середньо-нижній. Необхідності в ретракції печінки праворуч або селезінки ліворуч зазвичай не виникає. Мобілізацію, обробку судин та видалення пухлини виконують, як і за інших методик (рис. 9.20).

Ендоскопічна хірургія надниркових залоз отримала подальший розвиток і вдосконалення у вигляді *роботизованої адреналектомії*. Слід відразу вказати, що не йдеться про якийсь принципово новий напрямок у цьому розділі ендокринної хірургії. Роботизована адреналектомія стала кроком уперед у технічному виконанні та забезпеченні операцій на надниркових залозах, підвищенні їх безпеки, профілактиці розвитку можливих ускладнень та полегшенні фізичних зусиль хірурга, не знімаючи відповідальності за проведення втручання. За тактичними принципами роботизована адреналектомія, як і ендоскопічна або відкрита, передбачає виконання низки послідовних дій, таких, як: вибір та проведення доступу до вогнища патології – надниркової залози/пухлини, ідентифікація її характеристик, виконання маніпуляцій з метою мобілізації та видалення. Усі ці дії виконують на більш високому технічному рівні, ніж зазначені вище типи операцій, що, зрештою, забезпечує ефективність лікування.

На даний час ендоскопічні операції на надниркових залозах переважно проводять за допомогою роботизованого хірургічного комплексу Da Vinci виробництва фірми Intuitive Surgical, Sunnyvale (США). Комплекс складається з трьох основних частин: ендохірургічної стійки, консолі хірурга, маніпуляційного блоку. Ендохірургічна стійка, як і стандартна лапароскопічна стійка, має ендокристалічний монітор, пристрій передачі та запису відеозображення, інсуфлятор вуглекислого газу, електрохірургічний блок та хірургічний аспіратор – іригатор. Консоль хірурга є блоком управління, який складається із системи огляду InSite Vision System, що забезпечує природне зображення операційного поля, а також джойстиків і педалей, за допомогою яких передаються рухи рук хірурга на маніпуляційний блок. Блок маніпуляторів складається з чотирьох електромеханічних “рук”, що управляють інструментами Endo Wrist.

Основними перевагами роботизованої хірургії є усунення чи пом'якшення недоліків лапароскопічної техніки. Комплекс Da Vinci має тривимірну систему візуалізації з ефектом реальної глибини одержуваного зображення. Система забезпечує чітку візуалізацію операційного поля завдяки програмі автоматичного маневрування зображення залежно від зміни положення голови хірурга та локалізації об'єкта хірургічного втручання. Точність хірургічних процесів забезпечується шляхом усунення ефекту природного тремтіння людських рук. Комплекс дозволяє виконувати необхідні дії зі збільшеною свободою рухів робочої частини в семи площинах. Хірург отримує можливість працювати не двома, а кількома маніпуляторами (“руками”) і гнучкішими шарнірними інструментами. І нарешті, протягом операції він перебуває в більш сприятливому положенні – сидить у зручній позі з опорою для передпліч, що значно зменшує ефект втомлюваності, розсіювання уваги. Це суттєво при довготривалих операціях. Роботизовані операції є більш тривалими, ніж лапароскопічні, але цей момент певною мірою залежить від підготовки хірурга.

Перші роботасистовані операції з приводу пухлин надниркових залоз було виконано в кінці 90-х років. Поступово накопичений порівняно невеликий обсяг інформації про переваги та недоліки цих операцій ще не дозволяє зробити остаточних висновків про їх місце в хірургії пухлин надниркових залоз. Узагальнюючи наведені дані, можна констатувати, що більшість операцій виконували з приводу доброякісних пухлин надниркових залоз невеликих розмірів (до 5,0 см), як гормонально-активних, так і неактивних. Спірними залишаються питання щодо показань та можливостей для операцій при злоякісних новоутвореннях, як первинних, так і метастатичних. Діагноз феохромоцитом не є протипоказанням, і навіть спостерігають переваги резекційних операцій (adrenal sparing) при деяких формах цих пухлин, наприклад спадкових. Роботизовані операції при пухлинах надниркових залоз не є більш небезпечними, ніж лапароскопічні або відкриті. До стримувальних моментів належать висока вартість цих установок і самих операцій та необхідність ретельної підготовки хірургів, які оперують.

#### **9.4.3. Міні-інвазивні інтервенційні методи лікування пухлин надниркових залоз**

Розвиток медичної техніки протягом останніх кількох десятиліть сприяв появі нових, альтернативних інтервенційних методів лікування пухлин, зокрема надниркових залоз. У клінічній практиці застосовують різні варіанти абляції пухлин – пряме, спрямоване руйнування вогнищ пухлинної тканини, якого досягають за допомогою термічного, хімічного/електрохімічного, лазерного та інших видів впливу. До них належать способи девіталізації пухлини шляхом емболізації судин або введення хімічних засобів (спирт), що викликають коагуляцію білків і загибель пухлинних клітин. На даний час використовують два основні способи абляції: термічну та хімічну.

В основі методу термічної абляції пухлин лежить руйнівний ефект на живі тканини високих або низьких температур. Відповідно, розроблено методики гіпер- та гіпотермічної абляції. Принцип гіпертермічної абляції базується на створенні за допомогою різних джерел енергії теплового поля (зони впливу), до якого потрапляє пухлинна тканина. Локальна дія температури до 45–50 °С призводить до необоротної денатурації білка та ушкодження клітин. При 70 °С настає коагуляційний некроз, а при 100 °С – повне руйнування тканини. Для гіпертермічної абляції використовують температурні режими інтервалу – 70–100 °С. Для нагрівання пухлини існують різні енергетичні джерела. Розроблено методики радіочастотної, лазерної, мікрохвильової, ультразвукової абляції. Створено численні моделі апаратів, за допомогою яких забезпечується доставка до пухлини теплової енергії, що виробляється одним із зазначених способів. Спеціальні пристрої забезпечують дозування енергії, що надходить, обмеження зони її поширення.

Подібну ушкоджувальну дію на тканини мають низькі температури, що знаходять реалізацію в методиках кріоабляції. Під впливом низьких температур відбуваються пряме заморожування та денатурація клітинних білків, розрив клітинних мембран кристалами льоду, що утворилися, судинний стаз і тромбоз, ішемія та загибель тканини. Такі процеси спостерігають при температурі -150–175 °С, яку за допомогою спеціальних установок утворюють у тканинах, що підлягають деструкції.

Методика електрохімічного лізису передбачає руйнування пухлинної тканини за рахунок електрохімічної дисоціації середовища навколо введених у пухлину платинових електродів (анод – катод), до яких підводять постійний струм. У результаті відбувається значне зрушення рН середовища, що викликає поширений асептичний некроз клітин. Додаткову деструктивну дію проявляє з'єднання платини та хімічних продуктів електролізу.

Ін'єкційна склеротерапія, або хімічна абляція шляхом введення 96° етанолу, набула значного поширення, починаючи з 80-х років минулого століття, при лікуванні вузлових утворів щитоподібної залози, переважно вузлових форм зоба. В обмеженому обсязі вона знайшла застосування для лікування пухлин надниркових залоз та метастазів у надниркових залозах. Введення 96° етанолу в тканину пухлини викликає коагуляційний некроз із подальшим розвитком фіброзної тканини. Додатковим фактором, що травмує, є геморагічний інфаркт, зумовлений тромбозом судин пухлини. Як склерозуючі агенти, крім етанолу, випробовували різні сполуки: дипропан, тетрациклін, гіпертонічний розчин натрію хлориду, оцтову кислоту, тетрадецилсульфат. Найбільш ефективними виявились етанол та 50 % розчин оцтової кислоти. Використовують дві методики хімічної абляції: введення склерозанту шляхом пункції пухлини під контролем ультразвукового дослідження/комп'ютерної томографії або при ангіографії через судини, які живлять пухлину. Останню методику називають хіміоемболізацією. Перевагами ін'єкційного методу є нескладність виконання процедури, відсутність потреби у складній апаратурі, низький ризик розвитку ускладнень.

У клінічній практиці все ширше застосовують методики черезкатетерної емболізації судин різних видів пухлин. Мета таких втручань полягає в тому, щоб шляхом блокади судин, які живлять пухлину, домогтися її повної або часткової ішемізації, що призводить до розвитку деструктивно-некротичного процесу, припинення росту, зменшення розмірів новоутворення і послаблення його негативних ефектів (біль, порушення прохідності судин, кишечника та ін.). Стосовно гормонально-активних пухлин надниркових залоз є можливість зменшити обсяг гормонального продукування за рахунок часткової або повної загибелі секреторної паренхіми. У результаті вдається досягти ремісії захворювання, подовження життя хворих. Емболізаційні методики використовують для зупинки внутрішніх кровотеч, коли з тих чи інших причин не можливе чи протипоказане хірургічне втручання. І нарешті, виконана в передопераційний період процедура дозволить полегшити технічне проведення операції, уникнути можливих ускладнень, зменшити обсяг крововтрати, а в деяких випадках – перевести пухлину з інооперабельного в операбельний розряд. Як емболізуючі агенти застосовують кілька класів речовин і сполук. До них належать абсорбуючі (аутогемозгустки, гемостатична желатинова губка – геліфоам, масляні контрастні речовини, оксигелюлоза) і неабсорбуючі засоби (партикулярні – аутом'яз, івалон, метилакрилатові або металеві кульки; непартикулярні – металеві спіралі, знімні балони). Технологія методу основана на попередньому вивченні при діагностичній ангіографії судинного русла пухлини, оцінці судинного малюнка і зон васкуляризації пухлини відповідними судинами та подальшому виконанні лікувальної процедури шляхом введення катетерів, через які за допомогою спеціальних пристроїв подають емболізуючі препарати. Безпосередні результати враховують за ступенем припинення кровотоку в пухлині, повнотою оклюзії судин, що живлять її. Надалі оцінюють динаміку клінічних симптомів, розмірів пухлини, гормональних показників.

Такі пріоритетні розробки в адреналовій хірургії вперше в нашій країні виконали в хірургічній клініці та рентгенологічному відділенні Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України. Було розроблено оригінальний метод лікування хвороби Іценка – Кушинга шляхом черезкатетерної черезвенозної деструкції надниркових залоз. Суть рентгенендоваскулярного втручання на надниркових залозах полягала в механічному руйнуванні структурних елементів паренхіми і строми гіперплазованих надниркових залоз за допомогою екстравазації та депонування рентгеноконтрастного засобу – 76 % розчину верографіну, введеного під дозованим тиском через катетер. Застосування цієї методики більш ніж у 200 пацієнтів із хворобою Іценка – Кушинга в поєднанні з медикаментозними методами або односторонньою адреналектомією дозволило досягти довгострокової ремісії або одужання в 71,5 % випадків.

У клініці також було використано вдосконалену методику передопераційної емболізації судин гормонально-активних пухлин з метою пригнічення їх гормональної активності, проведення передопераційної підготовки, забезпечення безпеки оперативного втручання. Семи хворим зі злюкисними пухлинами кори наднирко-

вої залози і клінікою синдрому Кушинга виконали передопераційну емболізацію судин, що живлять пухлину. До цієї групи входили 5 жінок та 2 чоловіки віком від 10 до 51 року. Первинна пухлина була в 5 осіб, рецидивна з віддаленими метастазами – у 2. Хворим одномоментно виконували діагностичну і лікувальну процедуру: діагностичну ангиографію та емболізацію пухлинних судин. Такий підхід визначено як рентгенодіапевтику, тобто поєднання діагностичної та лікувальної процедур. Використовували техніку селективної катетеризації надниркових артерій та малих гілок аорти, що кровопостачають залози. Правостороння локалізація пухлини була в 4 хворих, лівостороння – в 3. Як підходи для діагностики та подальшого ендovasкулярного втручання застосували праву та ліву нижню діафрагмальну артерію (3 випадки), праву і ліву середню наднирковозалозну артерію (3 випадки). Деяким хворим маніпуляцію проводили кількома шляхами. Після визначення локалізації, розмірів, поширеності, характеру кровопостачання пухлини виконували ендovasкулярне втручання, зокрема, вводили емболізуючий агент у судини пухлини (96° етиловий спирт, поліметилсилоксан, мікросфери активованого вугілля). Емболізуючий засіб вводили повільно, малими порціями, контролюючи процес редукції кровотоку в пухлині за допомогою рентгеноконтрастної речовини. У процесі маніпуляції спостерігали блокування кровотоку спочатку в дистальних відділах судинної мережі, потім – відкриття ряду колатералей і нарешті – блок стовбурового відділу судини. Чотирьом хворим із пухлинами великих розмірів (13,0, 19,0, 24,0, 26,0 см) емболізацію провели в процесі передопераційної підготовки з метою покращення технічних можливостей виконання операції, зменшення крововтрати. Пацієнтів прооперували через 3, 5, 10, 14 днів після процедури. У зв'язку з невеликими термінами від емболізації до операції, оцінити вплив емболізації на загальний стан хворих було важко, але у двох із них рівень 17-оксикортикостероїдів у сечі знизився у 2 рази, 17-кетостероїдів – у 8,5 рази. Зазначено, що операція завжди технічно перебігала легше. Відзначали ущільнення тканини пухлини, меншу кровоточивість, легшою була мобілізація пухлини. Об'єм крововтрати не перевищував 7,0–8,0 мл/кг маси тіла, що відповідало такому при операціях із приводу пухлин середніх розмірів. Одна хвора з правосторонньою глюкостеромою розміром 14,0 см загинула від тромбоемболії легеневої артерії через 15 днів після емболізації. Тромб сформувався у просвіті центральної вени і виходив у просвіт нижньої порожнистої вени. Вочевидь, стався відрив частини тромбу з розвитком емболії легеневої артерії. При аутопсії було зазначено, що більшість пухлини зазнала тканинного розпаду і мала характер безструктурного детриту. У 2 хворих з рецидивними пухлинами та віддаленими метастазами після емболізації спостерігали позитивну динаміку: значне зменшення – в одного, повне зникнення ознак гіперкортицизму – в другого. Рівень екскреції 17- й 11-оксикортикостероїдів та 17-кетостероїдів протягом періоду спостереження знизився: в одного пацієнта – у 2, 7 і 5 разів, у другого – у 70, 3 та 9 разів. Хворі прожили 11 та 34 місяці й померли від генералізації пухлинного процесу за відсутності загострення ознак гіперкортицизму. Проконтролювати стан і розміри пухлин після емболізації було



неможливо. Таким чином, невеликий власний досвід та дані літератури свідчать про хороші лікувальні можливості методик ендоваскулярної хірургії. Вони значно зросли у зв'язку з появою вдосконаленого технічного обладнання для втручань, нових емболізуючих засобів, можливостей безпечного проведення маніпуляцій та ефективного контролю результатів.

У літературі є порівняно небагато даних щодо застосування альтернативних міні-інвазивних методик для лікування пухлин хромафінної тканини. Більшість з них належить до категорії терапії другої лінії, коли хірургічне лікування не можливе або не бажане з тих чи інших причин. Це випадки рецидивів або метастазів, іноді множинних, коли ризик операції занадто великий через можливі технічні труднощі та ускладнення або через тяжкий соматичний стан хворого. Виконання повної або часткової абляції феохромоцитом чи її метастазів може забезпечити ліквідацію або зменшення негативного клінічного ефекту катехоламінів шляхом зниження їх продукування. Руйнування пухлинних вогнищ певної локалізації може сприяти послабленню больового синдрому, усуненню негативних мас-ефектів пухлини. Перспективним є застосування методики передопераційної емболізації судин, що живлять пухлину, з метою пригнічення її гормональної активності. Забезпечення низького рівня катехоламінів до та під час операції дозволить уникнути низки серйозних, переважно кардіоваскуляричних, ускладнень у процесі оперативного втручання.

Завершуючи огляд використання альтернативних міні-інвазивних методик лікування пухлин надниркових залоз, можна констатувати, що вони набувають усе більшого поширення і в ряді випадків можуть конкурувати з традиційними хірургічними методами лікування. Їх відрізняють прецизійний характер дії, мала травматичність, безкровність, менші частота і тяжкість ускладнень, можливість повторного виконання, швидка реабілітація хворих. Стримувальними моментами є необхідність досить складної та дорогої апаратури, кваліфікованого персоналу і, поки що, порівняно невеликий досвід застосування цих методів в ендокринології.

## **9.5. Післяопераційний період. Ускладнення**

### **9.5.1. Ведення післяопераційного періоду**

Ведення післяопераційного періоду у хворих, оперованих із приводу феохромоцитом, є досить складним завданням. Слід пам'ятати, що патогенез феохромоцитом та її клінічні прояви визначаються головним фактором – гіперсекрецією катехоламінів, і механізми розвитку післяопераційних реакцій (ускладнень) після його усунення будуть в основному однотипними незалежно від того, яким способом це виконано – відкритим або ендоскопічним. Таким хворим необхідно забезпечити спостереження та, за показаннями, корекцію порушень, що виника-

ють, а також проведення заходів для їх профілактики. Діапазон ускладнень після ендоскопічних операцій не настільки широкий через меншу їх травматичність, але небезпека їх зберігається. З тієї ж причини можливе зменшення обсягу інфузійної, медикаментозної терапії, витрати знеболювальних засобів.

Хворий після видалення феохромоцитом перебуває в палаті інтенсивної терапії. Моніторинг післяопераційного періоду включає ряд заходів, спрямованих на стабілізацію функцій органів і систем, насамперед серцево-судинної, та профілактику і лікування ускладнень. Реєструють погодинно, а якщо необхідно – і частіше, артеріальний тиск, частоту пульсу, кількість дихальних екскурсій, центральний венозний тиск, стан шкірного покриву, температуру, кількість сечі, функціонування дренажів, проводять електрокардіографію. Зберігають постійний венозний доступ. Забезпечують інгаляцію кисню. За показаннями, але не менше ніж 2–3 рази на добу, проводять аналізи крові, сечі, дослідження загального білка, рівня глікемії, згортальної системи крові, визначають вміст калію, натрію, кислотно-лужну рівновагу. Першочерговими є заходи щодо підтримки та стабілізації діяльності серцево-судинної системи. Враховуючи гіповолемію, що розвивається в таких хворих після видалення пухлини, необхідно забезпечити проведення інфузійної терапії шляхом внутрішньовенного вливання до 2,0–3,0 л плазми, реополіглюкіну, альбуміну, фізіологічного розчину, 5–10 % розчину глюкози з вітамінами. Гемотрансфузію під час та після операції рекомендують при значній крововтраті – понад 14,0–16,0 мл/кг маси тіла. Надзвичайно важливим є контроль адекватності інфузійної терапії за показниками артеріального та венозного тиску, діурезу (0,5–1,0 мл/кг маси тіла за 1 год), загального білка, калію, натрію. Водний баланс підтримують у межах 750,0–800,0 мл без урахування перспіраційних втрат. За показаннями використовують серцеві глікозиди. Таким хворим у ранній післяопераційний період слід призначати гідрокортизон у дозі 100,0–150,0 мг на добу з інтервалом 6–8 год та наступним скасуванням через 2–4 доби. Серйозним є питання щодо післяопераційного знеболювання. Травматична відкрита операція є джерелом інтенсивних больових відчуттів. Купірують їх за допомогою анальгетиків та наркотичних засобів, за винятком опіоїдних, які можуть викликати пригнічення дихання. Після неускладнених операцій без великої крововтрати хворому дозволяють вставати через 2–3 доби. Слід не забувати про дихальну гімнастику і стежити за функціонуванням кишечника. Після ендоскопічних операцій больовий синдром зазвичай буває виражений менше, тому витрата знеболювальних засобів знижується. Допускають також ранню активізацію хворих.

Особливу увагу слід приділяти післяопераційному контролю гемостазу. Про кровотечу в операційній рані, що не зупиняється, зазвичай свідчать зниження артеріального тиску, тахікардія, блідість шкірного покриву, занепокоєння хворого, тривале надходження кров'янистого ексудату по дренажах, промокання пов'язки кров'ю. Після відкритих операцій, у разі неможливості зупинити кровотечу консервативними методами (гемотрансфузія, вливання фібриногену, гемостатичні засоби), показані ревізії операційної рани та зупинка кровотечі звичайним спо-

собом. При кровотечах після ендоскопічних операцій, які не вдається зупинити консервативними методами або шляхом застосування ендоскопічних прийомів (діатермокоагуляція, накладання кліпсів), також рекомендують ревізію рани відкритим способом.

Доцільно визначити значення і зміст поняття “конверсія” (від англ. conversion – перетворення, перехід, трансформація). Стосовно ендоскопічних операцій його слід розуміти як перехід від закритої ендоскопічної операції до відкритої традиційної хірургічної. Можливі кілька причин, які змушують до виконання такої дії. Насамперед це виникнення ускладнень, усунути які під час ендоскопічної операції неможливо. Кровотеча, яку не вдається зупинити за допомогою звичайних методів (діатермокоагуляція, накладання кліпсів, перев’язування судин), спонукає переходити до відкритої операції. При ушкодженні органів у зоні втручання (пораненні кишечника, селезінки, печінки, нижньої порожнистої вени, нирки) також необхідна конверсія. Виявлення в ході операції злоякісної пухлини з ознаками поширеної інвазії у навколишні структури, регіонарними метастазами обґрунтовує перехід до відкритої операції з метою забезпечення можливості радикального втручання. Деякі аномалії топографо-анатомічного розташування пухлини та її взаємозв’язків з навколишніми органами та судинами, яких не виявлено до операції, можуть перешкоджати процедурі її мобілізації, доступу до магістральних судин. До них належать розташування пухлини у воротах нирки, під нижньою порожнистою веною, недооцінений до операції виражений спайковий процес у черевній порожнині або заочеревинному просторі, великі розміри пухлини, що не дозволяють технічно виконати операцію радикально та без ризику розвитку ускладнень, ушкодження капсули пухлини. І нарешті, через низьку кваліфікацію хірурга, який оперує, буває неможливо завершити операцію у повному обсязі й без ускладнень.

Прийняття рішення про конверсію є відповідальним кроком, який насамперед повинен бути зумовлений інтересами хворого. Затягування його, недостатня оцінка критичної ситуації, небажання хірурга поступитися власними амбіціями можуть спричинити несприятливий результат і смерть хворого. Деякі хірурги вважають конверсію в ході ендоскопічної адреналектомії ускладненням останньої, що не зовсім правильно. Конверсію слід розглядати як захід, спрямований насамперед на ліквідацію ускладнень, що виникли під час операції, або виявлених змін, які стали перешкодою для її ефективного та безпечного виконання. Очевидно, ревізію операційної рани після ендоскопічної операції з приводу кровотечі, що триває, не слід розглядати як конверсію.

Дані про частоту конверсії при операціях із приводу пухлин надниркових залоз досить суперечливі й залежать від ряду перерахованих вище причин. Так, у серії робіт відмічено її коливання від 0 до 16 %, загалом 3–5 % [58, 60, 67–69]. Наприклад, М. Tsuru та К. Szuki зазначили, що зі 105 операцій із приводу феохромоцитоми необхідність конверсії виникла в 7 (6,7 %) випадках [70].

## 9.5.2. Передумови розвитку та основні типи післяопераційних ускладнень

Існує велика кількість літературних джерел, присвячених ускладненням адреналової хірургії. У більшості опублікованих праць проаналізовано їх частоту і залежність від низки факторів. Істотним моментом, що визначає частоту розвитку ускладнень після операцій із приводу феохромоцитом, є насамперед характер попереднього перебігу захворювання. Цілком зрозуміло, що технічно складні операції з приводу пухлин великих розмірів з ознаками злякисності, інвазії у навколишні структури, частою наявністю метастазів супроводжуються вищим рівнем ускладнень, ніж втручання з приводу пухлин розміром до 3,0–5,0 см. Певний вплив на частоту розвитку ускладнень має доступ до ділянки патології. До факторів ризику слід віднести вік хворих, наявність супутніх захворювань, якість передопераційної підготовки. Загальновідомо, що ці операції гірше переносять люди похилого віку та діти. Високий і некомпенсований до операції артеріальний тиск може спричинити ризик розвитку кардіоваскулярних порушень у процесі втручання і після нього. І нарешті, кваліфікація хірурга часто є основною запорукою успішного виконання операції та профілактики ускладнень.

Ускладнення після видалення феохромоцитом можна умовно поділити на дві основні групи. До першої належать загальнохірургічні ускладнення: ушкодження органів та судин у зоні втручання (печінка, підшлункова залоза, нирка, селезінка, кишечник, плевра, діафрагма, нижня порожниста вена, печінкові, ниркові, селезінкові судини), інфекційні (пневмонія, тромбофлебіт, пієлонефрит, панкреатит, септичний стан, нагноєння операційної рани). Другу групу становлять специфічні ускладнення з боку різних органів та систем, зумовлені характером перебігу феохромоцитом і розладами, що виникають у ході хірургічного втручання. Ці ускладнення можуть розвинути після обох типів операцій – як відкритих, так і ендоскопічних. Передумовами підвищеного ризику розвитку ускладнень першої групи є наявність пухлин великих розмірів, особливо з інвазією у навколишні структури та метастазами, неправильно вибраний доступ, технічні помилки під час виконання втручання (інтраопераційна кровотеча, ушкодження навколишніх судин та органів), порушення правил асептики, наявність ушкоджень легень, печінки, нирок, низька кваліфікація хірурга.

Специфічні ускладнення в післяопераційний період можуть бути наслідком попередніх порушень з боку різних органів та систем, зумовлених надлишком циркулюючих катехоламінів, які обтяжуються хірургічним втручанням або виникають під час виконання операції. Окремо слід звернути увагу на похибки при мобілізації та видаленні пухлини. Грубі маніпуляції, стискання, тракції сприяють підвищеному викиду катехоламінів з пухлини з наступними розладами гемодинаміки. Факторами підвищеного ризику розвитку ускладнень є тяжкий попередній клінічний перебіг феохромоцитом, вік хворих, супутня кардіоваскулярна та інші види патології, обсяг операції, крововтрата. Відмітимо, що ряд перелічених чинників може спричинити ускладнення як першої, так і другої груп.

Наведені різними хірургами загальні цифри частоти розвитку ускладнень суттєво відрізняються. Так, коливання частоти розвитку ускладнень після операцій на надниркових залозах при різних формах патології, за даними збірної статистики семи авторів, становили 6,1–23,0 %. Відносно об'єктивну картину можна отримати під час аналізу цих показників, які базуються на значному за обсягом однорідному клінічному матеріалі.

Аналіз 7829 адреналектомій, включених до бази даних National Inpatient Sample у 2003–2009 рр., продемонстрував залежність кількості ускладнень від низки чинників [71]. Зокрема, після двосторонніх адреналектомій, які найчастіше виконують з лапаротомного доступу, ускладнення спостерігали у 23,4 % хворих, після односторонніх – у 15,0 %. Здебільшого вони розвивались після видалення злоякісних пухлин (23,1 %) порівняно з доброякісними (13,2 %). Істотно впливала на результати операцій кваліфікація хірургів. У хірургів, які рідко оперують на надниркових залозах і мають низьку кваліфікацію, ускладнення спостерігали у 18,8 % випадків. У хірургів середньої кваліфікації цей показник дорівнював 14,6 %, високої – 11,6 %. Автори порівняли також частоту розвитку ускладнень серед загальних хірургів та урологів, які оперують на надниркових залозах. Серед перших вона становила 15 %, серед других – 18 %, тобто показники суттєво не відрізнялися.

У матеріалах цього ж National Inpatient Sample міститься інформація про 27 312 адреналектомій, виконаних протягом 2006–2011 рр., з яких 22 % становили операції з приводу гормонально-активних пухлин надниркових залоз [72]. У складі останньої групи 65 % хворих було прооперовано з приводу синдрому Конна, 33 % – синдрому Кушинга та 1,4 % (85 осіб) – феохромоцитомі. Інтерес викликали порівняльні дані про до-, інтра- та післяопераційні ускладнення при цих формах патології. У доопераційний період у 33 % пацієнтів з феохромоцитомою був цукровий діабет, у 12 % мали місце ознаки серцево-судинної недостатності. Останній показник при синдромах Конна і Кушинга сумарно дорівнював 4 %. Інтраопераційні ускладнення при видаленні феохромоцитомі спостерігали у 22 % хворих, при синдромах Конна і Кушинга – в 11 та 17 % відповідно. Гемотрансфузія під час операції була необхідна при феохромоцитомі у 21 % випадків, у двох інших групах – у 2 та 3 %. Післяопераційні ускладнення, включаючи серцево-судинні, у групі пацієнтів з феохромоцитомою розвинулись у 6 %, легеневі – в 17 %, тоді як у двох інших групах ці величини дорівнювали 0,4 і 0,6 % та 6 і 9 % відповідно. Тривалість госпіталізації після видалення феохромоцитомі становила загалом 5 днів, у двох інших групах – 3,1. Нарешті, вартість операції з приводу феохромоцитомі дорівнювала 50 тисяч доларів. Витрати під час операції з приводу синдрому Конна становили 35 тисяч, синдрому Кушинга – 46 тисяч. Наведені дані свідчать про те, що феохромоцитомі є найбільш тяжкою формою хірургічної адреналової патології. В одній із робіт такого типу проведено порівняльний аналіз залежності основних характеристик та частоти ускладнень від виду адреналової патології і типу операцій. С. Кієрнан та ін. у групі з 345 оперованих хворих, з яких 41 % були з феохромоцитомою, інші – з аденомою, карциномою, метастазами у надниркові

залози, відзначили ряд відмінностей при відкритих та ендоскопічних операціях, проведених у цих двох групах [73]. При відкритих операціях із приводу феохромоцитом спостерігали значну крововтрату – загалом 396,0 мл (на 92,0 мл більше, ніж при ендоскопічних), переважно була потрібна гемотранфузія. Тривалість операції та терміни госпіталізації також були вищими. При порівнянні відкритих та ендоскопічних операцій відзначено більшу кількість ускладнень у першій групі (20 % проти 8 %). Загальна кількість ускладнень дорівнювала 10 %. Автори відзначили, що операції з приводу феохромоцитом є небезпечнішими, ніж при інших захворюваннях надниркових залоз. Аналогічні характеристики 124 операцій із приводу феохромоцитом та 313 – щодо інших пухлин надниркових залоз представили M. Natkaniec та ін. [74]. Вони також зауважили, що операції з приводу феохромоцитом за деякими показниками є тяжчими, ніж за іншої адреналової патології. Наприклад, середня тривалість операцій у хворих з феохромоцитомою становила 91 хв, а крововтрата – 117,0 мл, частота розвитку ускладнень – 4 %, конверсія – 1,6 %. В оперованих із приводу іншої адреналової патології ці величини дорівнювали 82 хв, 54,0 мл, 4,2 %, 1,6 % відповідно.

P. Plouin та ін. проаналізували фактори, що впливають на частоту розвитку ускладнень та рівень летальності в групі зі 146 хворих з феохромоцитомою, яким було виконано 165 операцій із відкритого лапаротомного доступу [75]. Кількість ускладнень становила 23,6 %, летальність – 2,4 %. Привертає увагу частота ушкоджень селезінки, яку довелося видалити в 13 випадках. Аналіз показав, що до факторів ризику розвитку ускладнень належать характер доступу, тривалість і рівень вихідної артеріальної гіпертензії, високий рівень катехоламінів, розміри пухлини. В останні роки з'явився ряд оглядових робіт, у яких на великому клінічному матеріалі обговорюються результати лікування феохромоцитом, переваги тих чи інших методик, операційні ризики, ускладнення, результати. Як приклад можна назвати роботи G. Conzo та ін. (16 серій – 612 спостережень) [76], H. Liu та ін. (268 спостережень) [77], Sh. Fu та ін. (14 серій – 626 спостережень) [78]. Загалом нині феохромоцитом належить до найбільш небезпечних у хірургічному відношенні захворювань. Наведені дані свідчать про досить високий рівень ускладнень, що виникають як при відкритих (класичних) операціях, так і ендоскопічних.

### 9.5.3. Специфічні післяопераційні ускладнення

Крім загальнохірургічних, операції з приводу феохромоцитом можуть супроводжуватись ускладненнями, що спричинені особливостями патофізіологічного перебігу цих пухлин. До таких сприятливих факторів можна віднести вихідні порушення гемодинаміки, насамперед варіанти гіпертензивного синдрому, зумовлені впливом катехоламінів, високий рівень катехоламінів на момент операції, перепади їх, що виникають під час проведення операції та, особливо, при одномоментному припиненні надходження їх після видалення пухлини.



Найчастіше ускладнення спостерігають з боку серцево-судинної системи. Вони можуть мати характер гострої серцево-судинної недостатності, в основному за лівошлуночковим типом, розладів коронарного або мозкового кровообігу (напади стенокардії, інфаркт міокарда, аритмія, інсульт), післяопераційної гіпо- та гіпертензії. Okремо слід відзначити порушення вуглеводного обміну, що виникають після операції. Нерідко ці ускладнення бувають поєднаними. У ряді випадків кардіоваскулярні розлади мають вторинний характер і розвиваються на тлі інших ускладнень, наприклад, при кровотечах. До рідкісних судинних ускладнень належить тромбоз нижньої порожнистої вени. Він виникає при злоякісних пухлинах з інвазією у стінку вени. Тромб, що утворюється у просвіті вени, може мати значну протяжність. Описано випадки успішного видалення тромбу з використанням методик екстракорпорального кровообігу та пластики нижньої порожнистої вени.

Частим ускладненням є збереження артеріальної гіпертензії в ранній післяопераційний період ( $>130/80$  мм рт. ст.). Її спостерігають приблизно у 30–50 % хворих [18, 23, 32, 41]. Якщо гіпертензія зберігається більше тижня, можна припустити неповне видалення пухлини, наявність метастазів, пухлину іншої (невиявленої) локалізації, надмірний обсяг інфузійної терапії, наявність есенціальної гіпертензії, больового синдрому, надмірне введення вазопресорів або такий ятрогенний фактор, як випадкове перев'язування ниркової артерії. Сприятливими факторами ризику є пухлини розміром понад 4,0–5,0 см, доопераційний великий вміст адреналіну і норадреналіну та підвищена екскреція їх із сечею, відкрита операція, тривалій наркоз [11, 23, 41, 79–82].

Лікувати гіпертензію в післяопераційний період рекомендують препаратами короткої дії. Фактично це препарати, які застосовували в період передопераційної підготовки: блокатори  $\alpha$ - та  $\beta$ -рецепторів (фентоламін, есмолол, метопролол), блокатори кальцієвих каналців (нікардипін, клевідипін) та інші (нітрогліцерин, гідралазин, сірчанокисла магnezія). При надмірному обсязі інфузійної терапії показані діуретики. У разі збереження гіпертензії понад 4–6 тижнів потрібне повторне дослідження катехоламінів та їх метаболітів. Подальша тактика залежить від результатів. При підвищенні рівня катехоламінів та їх метаболітів слід передбачити заходи щодо пошуку додаткової пухлини, метастазів, залишкової пухлинної тканини. При негативних результатах такого пошуку можна думати про наявність есенціальної гіпертензії та проводити відповідну медикаментозну терапію [32, 35, 76, 82–84].

Потенційними причинами виникнення післяопераційної гіпотензії (тиск нижчий  $90/60$  мм рт. ст.) і навіть шоку можуть бути різке одномоментне припинення дії надлишку катехоламінів після видалення пухлини в поєднанні з вихідною гіповолемією, залишкові пролонговані ефекти передопераційної підготовки  $\alpha$ -блокаторами, збільшення об'єму судинного русла, значна крововтрата, кардіогенний шок. Терапія першої лінії передбачає проведення адекватної інфузійної терапії. При її недостатньому ефекті показані вазопресори (норадреналін, адреналін, вазопресин) та препарати інотропної дії (добутамін, мілринон). Хворим із кровотечею

та відповідними показниками гемоглобіну й еритроцитів може бути рекомендована гемотрансфузія. Проведення інфузійної терапії необхідно ретельно контролювати через небезпеку перевантаження та розвитку гіпертензії, набряку легень, шоку [18, 23, 32, 35, 44, 82–86].

Порушення серцевого ритму є одним із частих післяопераційних ускладнень. Тахіаритмія (>100 уд./хв) може виникнути внаслідок підвищення рівня катехоламінів або дії інотропних препаратів при спробах коригувати післяопераційну гіпотензію. Іншими факторами ризику є зворотні ефекти застосування  $\alpha$ - та  $\beta$ -адреноблокаторів у доопераційний період, післяопераційна гіпотензія, анемія, біль, недонаповнення судинного русла, що стимулюють підвищення симпатичної активності. Найбільш поширеною формою є синусова тахіаритмія у відповідь на ці моменти. Усунення їх призводить до ліквідації аритмії. Варіантами цього виду аритмії є миготлива аритмія, тріпотіння передсердь і, в деяких випадках, небезпечне для життя тріпотіння шлуночків. При відновленні стабільної гемодинаміки ці розлади зазвичай зникають. При їх збереженні можна використовувати за показаннями аденозин, дилтіазем, есмолол, метопролол, аміодарон.

Брадїаритмія (<60 уд./хв) у післяопераційний період може виникнути внаслідок дисфункції синусового або атріовентрикулярного вузла, доопераційних порушень, передозування препаратів, що регулюють ритм ( $\beta$ -адреноблокатори), метаболічних та електролітних розладів. Короточасна брадїаритмія у хворих зі стабільною гемодинамікою зазвичай не потребує будь-яких додаткових втручань. Негативний ефект тривалої брадїаритмії у післяопераційний період сприяє гіпотензії та зниженню коронарного кровообігу, що може мати наслідком інфаркт міокарда. За цих умов рекомендують атропін або агоністи  $\beta$ -адренорецепторів. За відсутності ефекту атропіну можна використовувати допамін, адреналін, норадреналін [44, 82, 87–90].

До можливих серйозних ускладнень після видалення феохромоцитом належить інфаркт міокарда. Механізм ушкодження кардіоміоцитів при високому рівні катехоламінів зумовлений декількома несприятливими факторами: підвищеним навантаженням, тахікардією, збільшеною потребою в кисні, коронарним спазмом. Крім того, міокард багатий на парасимпатичні волокна з підвищеною афінністю до норадреналіну, що викликає структурні та функціональні зміни у серцевому м'язі. Очевидно, гіпо-, гіпертензія, анемія, гіпоксемія, систолічна та діастолічна дисфункція є факторами ризику розвитку інфаркту міокарда в післяопераційний період. Клінічні прояви інфаркту міокарда в післяопераційний період не мають типового характеру, що може бути причиною діагностичних помилок. Електрокардіографічні зміни, біль у серці часто маскуються залишковою дією наркозу, застосуванням анальгетиків. Однак у таких хворих необхідно враховувати ризик розвитку інфаркту міокарда, повторний контроль кардіограми з дослідженням серцевих ферментів (тропонін) показаний у всіх випадках при підозрі на коронарну ішемію. Лікують післяопераційний інфаркт міокарда за загальним терапевтичним принципом з обов'язковим залученням кардіолога [82, 90–92].

Рідкісним післяопераційним ускладненням є серцева недостатність. Вона буває зумовлена впливом надлишку катехоламінів на міокард до операції, що викликає зниження чутливості адренорецепторів, можливу кардіоміопатію. Певна роль належить післяопераційній гіповолемії. Після операції можливий розвиток серцевої недостатності зі збереженням або зниженням об'єму серцевого викиду. Перший варіант спостерігають за наявності гіпертензії з діастолічною дисфункцією і при підвищенні чутливості до надлишкової інфузійної терапії з розвитком набряку легень. Другий варіант можливий при вираженій коронарній ішемії на основі судинної нестабільності. При післяопераційній серцевій недостатності проводять традиційну медикаментозну терапію з використанням діуретиків, інотропних препаратів (добутамін, міліринон). За відсутності ефекту можна вдаватися до інструментальних засобів підтримки серцевої діяльності (екстракорпоральна мембранна оксигенація, встановлення внутрішньоартеріального балонного насоса) [82, 93].

Серйозним ускладненням інтра- та післяопераційного періодів може бути інсульт. Основними механізмами його розвитку є: тромбоз чи емболія мозкових судин на основі гіперкоагуляції, зниження перфузії мозку внаслідок тканинної гіпоксії, розрив мозкової судини, що призводить до внутрішньомозкового або субарахноїдального крововиливу. В післяопераційний період частіше виникає ішемічний, ніж геморагічний, інсульт. Факторами ризику розвитку інсульту бувають неконтрольована гіпертензія, судинний спазм, дилатаційна кардіоміопатія з формуванням тромбу в лівому шлуночку та миготлива аритмія. Симптоматика має досить широкий діапазон: від головного болю до порушення моторних та сенсорних функцій і навіть судом. У післяопераційний період вони можуть маскуватися під впливом знеболювальних та седативних препаратів.

Підвищена секреція катехоламінів у хворих з феохромоцитомою може викликати різний рівень порушень вуглеводного обміну: від періодичної гіперглікемії або глюкозурії до симптомного вторинного діабету з потребою у проведенні інсулінотерапії. Причинами порушень вуглеводного гомеостазу є: посилення глюконеогенезу в печінці, пригнічення секреції інсуліну, підвищена інсулінорезистентність м'язової тканини. Одномоментна ліквідація дії катехоламінів у післяопераційний період може мати наслідком розвиток гіпоглікемії. Факторами ризику розвитку післяопераційної гіпоглікемії вважають розміри пухлини, адреналіносекретувальні пухлини, високий вихідний рівень метанефринів, тривалі операції. Блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, які застосовують у передопераційний період, сприяють підвищенню печінкового глюконеогенезу й опосередковано впливають на розвиток післяопераційної гіпоглікемії. Клінічні симптоми гіпоглікемії (занепокоєння, пітливість, тремтіння, збудження, нудота та ін.) можуть маскуватися в післяопераційний період залишковими ефектами наркозу, опіоїдами, застосуванням  $\beta$ -адреноблокаторів. Некупірована гіпоглікемія може призвести до необоротних ушкоджень мозку. В легких випадках для усунення гіпоглікемії рекомендують використовувати глюкозу в таблетках, солодке пиття. При серйозніших ситуаціях

призначають внутрішньовенні вливання 5 % глюкози. Екстрено можна вводити 20,0–40,0 мл 40 % глюкози під контролем рівня глюкози у крові. Й нарешті, при безуспішності цих заходів показане введення 1,0 мг глюкагону внутрішньом'язово [18, 23, 32, 35, 41, 94–97].

На окрему увагу заслуговує можливість розвитку гострої або хронічної недостатності кори надниркових залоз після видалення феохромоцитом [98, 99]. Після односторонньої адреналектомії з пухлиною вона не виникає, оскільки друга інтактна надниркова залоза, що залишається, може достатньою мірою забезпечити хворого глюкокортикоїдами. Після двосторонніх операцій гіпокортицизм із потребою у довічній замісній терапії є закономірним результатом. Однак при тривалому перебізі захворювання може виникати прихована хронічна недостатність надниркових залоз. Вона особливо посилюється після тяжких операцій з ускладненнями. Таким хворим після операції в індивідуальному порядку можна призначати 100,0–150,0 мг гідрокортизону на добу зі зменшенням дози протягом декількох наступних діб. Пацієнтам показане дослідження функції кори надниркових залоз (кортизол у крові або добовій сечі, нічна проба з 1,0 мг кортизону) в доопераційний період та після операції при стабілізації загального стану. При контрольованому стані компенсації гіпокортицизму в післяопераційний період після контрольного обстеження можливі зменшення дози препарату та його відміна. Після двосторонніх операцій завдання клініциста полягає в підборі адекватних доз препаратів постійної замісної терапії.

Псевдообструкційна кишкова непрохідність іноді може спостерігатися у хворих після видалення феохромоцитом [100–102]. Її розвиток пов'язують із дією надлишкової кількості катехоламінів, якими “наповнюється” організм під час операції. Вони впливають на клітини гладкої мускулатури тонкої кишки і пригнічують виділення ацетилхоліну парасимпатичними нервовими закінченнями. У результаті спостерігають розлади: від короточасних порушень кишкової моторики до кишкової непрохідності, інфаркту кишкової стінки з перфорацією. Ці ознаки різною мірою бувають зумовлені дією анальгетиків, блокаторів кальцієвих каналців. Стимуляція  $\alpha$ -адренорецепторів сприяє спазму мезентеріальних артерій із ризиком розвитку ішемічного коліту, виразки кишкової стінки аж до перфорації. Клінічно в легкій формі паралітичний ілеус може характеризуватись протягом перших кількох днів після операції здуттям живота, іноді – нудотою, блюванням. Як профілактичні заходи рекомендують відновлення ранньої рухової активності, корекцію медикаментозної терапії, зокрема анальгетиків (опіоїдів), дієту, за показаннями – аспірацію кишкового вмісту за допомогою зонда, інфузійну терапію, корекцію електролітного балансу. В більш виражених випадках можна призначати блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів феноксибензамін, доксазин.

Ниркова недостатність належить до рідкісних ускладнень, що розвиваються після операцій із приводу феохромоцитом. Як і кишкові розлади, вона зумовлена надлишком катехоламінів. Останні мають стимулювальний ефект на активність реніну, гіпертензивні кризи супроводжуються різким вазоспазмом, призводять до

гіпоперфузії ниркової паренхіми, ішемії та некрозу скелетних м'язів з виникненням рабдоміолізу. Всі ці фактори можуть бути основою для розвитку ниркової недостатності. Крім того, різке зменшення секреції катехоламінів після видалення пухлини і гіповолемія можуть спричинити гострий тубулярний некроз. Мас-ефект великих пухлин також може викликати здавлення ренальної артерії з розвитком ішемії нирки і навіть тромбозу судини [103–105]. При виконанні ендоскопічних операцій можливе виникнення загальнохірургічних ускладнень, спектр яких ідентичний такому при відкритих втручаннях. Основними серед них є кровотечі та ушкодження органів, які розташовані поблизу або перебувають у прямому контакті з пухлиною. З більшістю ускладнень вдається впоратись у ході ендоскопічного втручання, але іноді доводиться переходити до конверсії. Найсерйознішими “судинними” ускладненнями при правосторонніх операціях є ушкодження нижньої порожнистої вени, печінкових, ниркових судин, центральної вени надниркової залози, кровотечі з розширених капсулярних судин пухлини. При лівосторонніх пухлинах основну небезпеку становлять кровотечі із селезінкових, ниркових, панкреатичних, брижових судин, центральної вени надниркової залози і капсулярних судин. Заходи щодо зупинки кровотечі зазвичай залежать від джерела та калібру ушкоджених судин. Кровотечу з невеликих судин успішно можна зупинити шляхом застосування біполярної коагуляції, гемостатичних губок, додаткового накладання кліпсів, перев'язування судин. Особливо небезпечними бувають кровотечі з нижньої порожнистої вени, ниркових та селезінкових судин. Вони є показанням перейти від лапароскопічної до відкритої операції (конверсії), в ході якої на ушкоджену судину накладають шви, зліва частіше доводиться проводити спленектомію. Ушкодження порожнистих органів (шлунок, кишечник) є показанням до конверсії. Порушення цілості плеври, очеревини, діафрагми, якщо вони не мають великої протяжності, можна ліквідувати шляхом накладання швів без необхідності вдаватися до конверсії. При травмах плеври доцільним буває дренажування плевральної порожнини за наявності ознак пневмотораксу. Ендоскопічні операції, як і відкриті, у певній частини хворих можуть супроводжуватись ускладненнями, властивими іншим видам операцій, такими, як: пневмонія, інфільтрат або нагноєння рани, шлунково-кишкові, дизуричні розлади та ін.

Розглядаючи причини розвитку ускладнень та летальності при лікуванні феохромоцитом, слід звернути увагу на один суттєвий методичний аспект. Клінічні матеріали, що фіксують ці показники, накопичувалися протягом тривалого часу, іноді десятиліттями. Зібрати їх до купи і привести до спільного знаменника не завжди доцільно і неможливо, навіть технічно. З часом діагностичні, тактичні, лікувальні підходи до феохромоцитоми зазнавали істотних змін. Можна вказати на низку загальних факторів, що впливають на рівень ускладнень та летальності при хірургічному лікуванні феохромоцитоми. Поява нових високоточних методів топічної діагностики та застосування вдосконалених схем гормональних досліджень сприяли більш ранньому виявленню пухлин невеликих розмірів та можливості їх радикального лікування з меншим ризиком розвитку ускладнень та

несприятливих результатів. Відповідно, змінювалися частота виникнення ускладнень та рівень летальності. Розвиток ендоскопічної хірургії буквально привів до перевероту в принципах лікування захворювань надниркових залоз. Завдяки безпечності та ефективності вони стали “золотим стандартом” адреналової хірургії. Розробка нових та вдосконалення існуючих методик оперативних втручань на надниркових залозах (ендоскопічні, роботизовані), прогрес методів знеболювання, фармакотерапії також мали сприятливий вплив на результати лікування. І нарешті, поява спеціалізованих ендокринологічних клінік хірургічного профілю, кваліфікованих хірургів-ендокринологів, які з роками вдосконалюють свою майстерність, також відбивається на результатах лікування. У зв'язку з цим, показники частоти розвитку ускладнень та летальності є величинами непостійними. Їх можна “прив'язувати” до певних тимчасових періодів та пов'язаних з ними можливостей діагностики та лікування, які постійно змінюються і вдосконалюються. З огляду на такі передумови, можна відзначити, що в 40–60 роках минулого століття післяопераційна летальність при хірургічному лікуванні феохромоцитоми становила 30–45 % [106]. Аналіз даних низки оглядових публікацій та зведених показників національних реєстрів останніх років свідчить про те, що рівень летальності та ускладнень після операцій із приводу феохромоцитоми на даний час коливається в межах 0–3 та 4–20 % відповідно [107–115]. Основними причинами смерті після операцій на надниркових залозах вважають емболію легеневої артерії, серцево-судинні розлади (інфаркт міокарда, серцево-судинна недостатність), сепсис, гостру наднирковозалозну недостатність.

У численних публікаціях перераховано чинники, що впливають на виникнення та частоту розвитку ускладнень. До них належать основні види операцій на надниркових залозах (відкриті, ендоскопічні, роботизовані) і використовувані доступи. Злоякісні пухлини великих розмірів з ознаками інвазії у навколишні органи та структури найчастіше супроводжуються інтра- й післяопераційними ускладненнями. Вік, ожиріння, характер гормональної секреції, попередні операції в зоні втручання, доопераційні ускладнення, зумовлені цими пухлинами, є факторами ризику розвитку ускладнень. І нарешті, кваліфікація хірурга та досвід клініки, що займається цією патологією, є важливими моментами, які впливають на результати операції з приводу феохромоцитоми.

Підсумовуючи описи ускладнень та результатів хірургічного лікування феохромоцитоми, можна намітити два блоки заходів для їх профілактики. Перший блок полягає насамперед у ранній діагностиці та лікуванні, корекції порушень гомеостазу, що супроводжують розвиток пухлинного процесу, тобто передбачає використання сучасних методів досліджень і проведення комплексної передопераційної підготовки. Другий блок включає кваліфіковане, ретельне виконання операції, знеболювання та грамотне ведення післяопераційного періоду. Лікування цих категорій хворих необхідно проводити у спеціалізованих клініках, що мають кваліфікований персонал і відповідне оснащення.



## Список літератури

1. Gagner M, Lacroix A, Balte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *New Engl. J. Med.* 1992;327:1003-1006.
2. Gagner M, Breton G, Pharavid J. Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytoma. *Surgery.* 1996;120(6):1076-1079.
3. Gagner M, Pomp A, Heniford B. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann. Surgery.* 1997;226:238-247.
4. Dug Q-Y, Clark O, Kebebew E. (eds.). *Atlas of endocrine surgical techniques.* Philadelphia: Saunders, 2010:249.
5. Sippel R, Chen H. *The handbook of endocrine surgery.* Singapore: World Sci. Publishing, 2011:500.
6. Hubbard J, Inalbnat W, Ch-Y Lo. (eds.). *Endocrine surgery. Principles and practice.* London: Springer Verlag, 2011:612.
7. Arregui M, Fitzgibbon R, Kalkhouda N. a. al. (eds.). *Principles of laparoscopic surgery. Basic and advanced technics.* New-York: Springer, 2012:852.
8. Valeria A, Bergamini A, Bellantone R. (eds.). *Surgery of adrenal glands.* Springer Verlag, 2013:190.
9. Clark O, Dug Q-Y, Kebebew E. *Textbook of endocrine surgery.* Philadelphia: Jaypee Brothers medical Publishers, 2016:1366.
10. Shifrin A. (ed.). *Atlas of adrenal surgery.* Springer, 2019:85.
11. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(11):4069-4079.
12. Garcia M, Palesi R, Gonez R, a. al. Surgical and pharmacological management of functioning pheochromocytoma, paraganglioma. – Paraganglioma. A multidisciplinary approach (R. Mariani-Constantini ed.). – Brisbane, Australia: Codon Publications, 2019:125.
13. Roizen M, Horrigan R, Koike M, a. al. A prospective randomized trial of four anesthetic techniques for resection of pheochromocytoma. *Anesthesiology.* 1982;57:a43.
14. Lenders J. Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(6):1915-1942.
15. Weingarten T, Cata J, O'Hara J, a. al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. *Urology.* 2010;76(508):e506-511.
16. Lafont M, Fagour C, Haussaguerre M, a. al. Pre-operative hemodynamic instability in normotensive patients with incidentally discovered pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(2):417-421.
17. Chen H, Sippel R, O'Dorisio M, a. al. The North American neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma and medullary thyroid cancer. *Pancreas.* 2010;39:775-782.
18. Ahmed A. Perioperative management of pheochromocytoma. Anesthetic implications. *J. Pak. Med. Ass.* 2007;57(3):140-145.
19. Marza A, Armigliato M, Marzola M, a. al. Anti-hypertensive treatment in pheochromocytoma and paraganglioma. Current management and therapeutic features. *Endocrine.* 2014;45:469-478.

20. Ramachandran R, Rewari V. Current perioperative management of pheochromocytoma. *Indian J. Urology*. 2017;33(1):19-25.
21. Garcia M, Palasi R, Gomez R a. al. Surgical and pharmacological management of functioning pheochromocytoma and paraganglioma. – Paraganglioma. A multidisciplinary approach. R. Mariani-Constantini (ed). – Brisben, Australia: Codon Publication, 2019:63-81.
22. van der Zee P, de Boer A. Pheochromocytoma. A review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazolin. *Neth. J. Med*. 2014;72:190-201.
23. Naranjo J, Dodd S, Yvette N, a. al. Perioperative management of pheochromocytoma. *J. Cardiothoracic Vasc. Anesthesia*. 2017;31:1427-1439.
24. Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay M. Preparation for surgery of pheochromocytoma by blockade of alpha-adrenergic receptors with uropedil. *J. Hum. Hypertens*. 2009;23:603-609.
25. Lebutle G, Dossch H, Tek G, a. al. The effects of calcium channel blockers on outcome following surgical treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Anesthesia*. 2005;60:439-444.
26. Zuber S, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma. Characteristics and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2011;40:295-311.
27. Siddigi H, Yang H, Laind A. Utility of oral nicadipin and magnesium sulfate infusion during preparation and resection of pheochromocytoma. *Surgery*. 2012;152:1027-1036.
28. Kantorovich V, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Progr. Brain. Res*. 2010;182:343-373.
29. Watchel H, Kennedy E, Zaheers S, a. al. Preoperative metyrosin improves cardiovascular outcomes for the patients undergoing surgery for pheochromocytoma and paraganglioma. *Ann. Surg. Oncology*. 2015;22(suppl.3):5646-5654.
30. Kim D, Matsui C, Gozzani J, a. al. Pheochromocytoma anesthetic management. *Open J. Anesthesiol*;2013;3:4.
31. Matsuda Y, Kawate H, Shimada S, a, al. Perioperative sequential monitoring of hemodynamic parameters in patients with pheochromocytoma using the Non-Invasive Cardiac System. *Endocr. J*. 2014; 61:571-575.
32. Ramakrishna H. Pheochromocytoma resection: current concepts in anesthetic management. *J. Anesthesiol. Clin. Pharmacol*. 2015;31(3):317-3123.
33. Erdogan M, Uear M, Ozkan A, a. al. Perioperative management of severe hypertension during laparoscopic surgery for pheochromocytoma. *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim*. 2016;44:17-19.
34. Gyu W, Poste J, Kunal M, a. al. Cardiovascular manifestation of pheochromocytoma. *Cardiol. Rev*. 2017;25(5):215-222.
35. Roman-Gonzales A, Padilla-Zambrano H. Perioperative management of pheochromocytoma: a comprehensive review. *Colombian J. Anesthesiol*. 2021;49:3.
36. Connor D. Perioperative care of pheochromocytoma. *BJA. Education*. 2016;16(5):153-158.
37. Holdack H. Induction of anesthesia triggers hypertensive crisis in a patients with undiagnosed pheochromocytoma: Could racuranium be to blame? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesthesia*. 2007;2(5):e43-44.
38. Livingstone M, Dutchen K, Thompson J, a. al. Hemodynamic stability during pheochromocytoma resection. Lessons learned over the last two decades. *Ann. Surg. Oncol*. 2015;22:4175-4180.

39. Bettesworth J, Martin D, Tobias J. Intraoperative use of elevedipine in a patients with von Hippel-Lindau disease with associated pheochromocytoma. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesthesia.* 2013;27:749-751.
40. Kinney M, Narr B, Warner M. Perioperative management of pheochromocytoma. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesthesia.* 2002; 16(3):359-369.
41. Gupta A, Garg R, Gupta N. Update in the perioperative anesthetic management of pheochromocytoma. *World J. Anesthesiol.* 2015;4(3):83-90.
42. Lord M, Augoustides J. Perioperative management of pheochromocytoma: Focus on magnesium, clivedipine, vassopressin. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesthesia.* 2012.;26:526-531.
43. Azadeh N, Ramakrishna H, Bhatia N, a. al. Therapeutic goal in patients with pheochromocytoma: A guide to perioperative management. *Ir. J. Med.* 2016;185:43-49
44. Donu R, Laho H. Management of pheochromocytoma. Old ideas and new drags. *Niger J. Clin. Pract.* 2012;15(3):253-257.
45. Chen G, Hodin R, Pandolphi C, a. al. Hypoglycemia after resection of pheochromocytoma. *Surgery.* 2014;156:1404-1408.
46. Duggan E, Carlson K, Umpierrez G. Perioperative hyperglycemia management: An update. *Anesthesiol.* 2017;126(3):547-560.
47. Сме В, Дер П. Лечение злокачественных опухолей изменением состояния эндокринной системы. – Гормоны и рак (П. Дезев, В. Сме, П. Дер, ред.). – М.: Медицина,1962:145-165.
48. Коган А. С. Гончар А. М. Куликов Л. К. Гиперфункция надпочечников: Принципы и методы коррекции. Новосибирск: Наука,1988:207.
49. Куликов Л.К, Калинин А.П. Привалов Ю.А. Доступы к надпочечникам. М.: Медицина, 2003:173.
50. Taffurelli G, Ricci C, Casadei R, a. al. Open adrenalectomy in the era of laparoscopic surgery: a review Updates. *Surgery.* 2017;69(2):135-142.
51. Madani A, Lee J. Surgical approaches to the adrenal glands. *Surg. Clin. North Am.* 2019;99:773-791.
52. Mihai R. Open adrenalectomy. *Gland. Surgery.* 2019;8(suppl.1):528-535.
53. Nagesser S, Kievit J, Hermans J, a. al. The surgical approach to the adrenal gland: a comperison of the retroperitoneal and the transabdominal routes in 326 operations on 284 patients. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2000;30(2):68-74.
54. Uludag M Aygun N, Isgor A. Surgical indications and techniques for adrenalectomy. *Med. Bull. Sisli et fal Hospital.* 2020'54(1):8-22.
55. Heger P, Probst P, Hüttner F, a, al. Evaluation of open and minimally invasive adrenalectomy: A systematic review and network meta-analysis. *World J. Surgery.* 2017;41:2746-2757.
56. Huggins C, Bergenstal D. Inhibition of human mammary and prostatic cancer by adrenalectomy. *Cancer Res.* 1952;12:134-143.
57. Hartenbach W. Cushing's syndrome and its treatment. *Langenbeck Arch. Clin. Chir.* 1960;296:291-306.
58. Burppee S, Jossart G, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. – Surgical Treatment Evidence-Based and Problem Oriented (R. Holzheimer, J. Mannic, eds). – Munchen: W.Zuckkschwerdt Verlag, 2001:485-492.

59. Li H, Yan W, Xu W. a. al. Experience of retroperitoneal laparoscopic treatment of pheochromocytoma. *Urology*. 2011;77(1):131-135.
60. Walz M, Alesina P, Wenger F, a. al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 125 patients. *World J. Surgery*. 2006;30:899-908.
61. Li Qy, Li F. Laparoscopic adrenalectomy in pheochromocytoma: retroperitoneal approach versus transperitoneal approach. *J. Endocrinol*. 2010;24:1441-1446.
62. Brunt L. The positive impact of laparoscopic adrenalectomy on complication of adrenal surgery. *Surg. Endoscopy*. 2002;16:252-257
63. Higashihara E, Tanaka Y, Horie S, a. al. A case report of laparoscopic adrenalectomy. *Nippon Hinyokka Gakkai Zasshi*. 1992;83(11):1130-1133.
64. Brunt L, Molmenti E, Kerby K, a. al. Retroperitoneal endoscopic adrenalectomy: an experimental study. *Surg. Laparoscop. Endocr*. 1993;3:300-306.
65. Whittle D, Schroeder D, Purchas S, a. al. Laparoscopic retroperitoneal left adrenalectomy in a patient with Cushing's syndrome. *Aust. N. Zel. J. Surg*.1994;64:375-376.
66. Walz M, Peitgen K, Krause K, a. al. Die dorsale retroperitoneoskopische adrenalectomie ein neue operative technik. *Zentrallbl. Chir*. 1995;Jg.120(H1):53-56.
67. Henry J, Detechezeux T, Raffaelli M, a. al. Complications of laparoscopic adrenalectomy: results of 169 consecutive procedure, *World J. Surgery*. 2000;24:1342-1346.
68. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Br. J. Surgery*. 2004;91:1259-1274.
69. Walz M, Alesiana P, Wenger F, a. al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery*;2006:140:943-950.
70. Tsuru M, Szuki K. Laparoscopic adrenalectomy. *J. Min. Assess Surgeru*.2005;1:165-172.
71. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Kandil E. Factors associated with higher risk of complications after adrenal surgery. *Ann. Surg. Oncology*. 2015;22:103-110.
72. Sullivan M. Pheochromocytoma linked to higher risk postoperative complications. *Clin. Endocrinol. News Conference Coverage/ 02/21/2017*.
73. Kiernan C, Shinall M, Mendez W, a. al. Influence of adrenal pathology on perioperative outcomes: A multiinstitutional analysis. *Am. J. Surgery*. 2014;208(4):613-625.
74. Natkaniec M, Pedziwiatr M, Budzinsky A, a. al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma is more difficult compared to other adrenal tumors. *Wideochj. inne Tech. Maloinwas yiane*. 2015.;10(3):466-471.
75. Plouin P, Duclos J, Soppelsa F, a. al. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patienta with pheochromocytoma, analysis of 165 opeations at a single center. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001;86:1480-1486.
76. Conzo G, Musella M, Corcione F, a. al. Laparoscopic adrenalectomy, a safe procedure for pheochromocytoma.A retrospective review of clinical series. *Int. J. Surgery*. 2013;11:152-156.
77. Liu H, Bin L, Xuerong Y, a. al. Perioperative risk factors for massive blood loss in adrenalectomy for pheochromocytoma. *Oncotarget*. 2017;8:79964-79970.
78. Fu Sh-Q, Wang S-Y, Chen Q. Laparoscopic versus open surgery for pheochromocytoma: a meta-analysis. *BMC Surgery*;2020:20:167-171.
79. Amar L, Servasis A, Quimenez-Roqueplo A, a. al. Year of diagnosis futures at presentation and risk of recurrence in patienta with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005;90:10-16.

80. Bruynzeel H, Felders A, Groentland T, a. al. Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95:678-685.
81. Aksakal M, Agcaoglu O, Sahbaz N, a. al. Predictive factors of operative hemodynamic instability for pheochromocytoma. *Am. Surg.* 2018;84:920-923.
82. Mamilla D, Araque K, Brofferio A, a. al. Postoperative management in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer.* 2019;11:936.
83. Bajwa S, Bajwa S. Implication and consideration during pheochromocytoma resection: A challenge to anesthesiologist. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2011;15(Suppl.4):S337-S344.
84. Domi R, Sula H. Pheochromocytoma, challenge to the anesthesiologist. *J. Endocrinol. Metab.* 2011;1(3):97-100.
85. Namekawa T, Itsumi T, Kawamura K. Clinical predictors of prolonged postresection hypotension after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgery.* 2016;159:763-77-
86. Weingarten T, Welch T, Moore T, a. al. Preoperative levels of catecholamines and metanephrines and intraoperative hemodynamics of patients undergoing pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Urology.* 2017;100:131-138.
87. Hilleman D, Spinler S. Conversion of recent – onset atrial fibrillation with intravenous amiodarone. A meta-analysis of randomized control trials. *Pharmacotherapy.* 2002;22:66-74.
88. Hollenberg S, Dellinger R. Noncardiac surgery: Postoperative arrhythmias. *Crit. Care Med.* 2000;28(10):N145-N150.
89. Agrawal R, Mishra S, Bhatia E, a. al. Prospective study to compare peri-operative hemodynamic alterations following preparation for pheochromocytoma surgery by phenoxybenzamine or prazosin. *World J. Surgery.* 2014;38:716-723.
90. Bai S, Yao Z, Zhu X. Risk factors for postoperative cardiovascular morbidity after pheochromocytoma surgery: a large single center retrospective analysis. *Endocrine J.* 2019;66(2):165-173.
91. Landsberg G, Beattie W, Mosseri M, a. al. Perioperative myocardial infarction. *Circulation.* 2009.119:2936-2944.
92. Adams J, Sicara G, Allen B, a. al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of of cardiac troponin. *New Engl. J. Med.* 1994;330:670-674.
93. Galetta F, Franzoni F, Bernini G, a. al. Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma. A mini – review. *Biomed. Pharmacotherapy.* 2010;64:505-509.
94. Akiba M, Kodama T, Ito Y, a. al. Hypoglycemia induced by excessive rebound secretion of insulin after removal of pheochromocytoma. *World J. Surgery.* 1990;14(3):317-324.
95. Ronen J, Gavin M, Ruppert M. Glycemic disturbances in pheochromocytoma and paraganglioma. *Cureus.* 2019;11(4):e4551.doi 10.7759/cureus.4551.
96. Chen Y, Hodin R, Randolhi C, a. al. Hypoglycemia after resection of pheochromocytoma. *Surgery.* 2014;156;(6):1404-1408.
97. Araki S, Kijima T, Waseda Y, a. al. Incidence and predictive factors of hypoglycemia after pheochromocytoma resection. *Int. J. Urology.* 2019;26(2):273-277.
98. Constantinescu G, Bornstein S, Eisenhofer G, a. al. Glucocorticoid excess in patients with pheochromocytoma compared with paraganglioma and other forms of hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105:E3374-E3383.

99. Thompson L, Makay O, Brunaud I, et al. Adrenalectomy for incidental and symptomatic pheochromocytoma: retrospective multicentric study Eurocrine database. *Br. J. Surgery*. 2021;108:1199-1206.
100. Wu H, Liou W, Chow C, et al. Pheochromocytoma presented as intestinal pseudo-obstruction and hyperamylasemia. *Am. J. Emer. Med*. 2008;26:971t1-971e4.
101. Osinga T, Kerstens M, van der Klauw M, et al. Intestinal pseudo-obstruction as a complication of paragangliomas. Case report and literature review. *Neth. J. Med*. 2013;71:512-517.
102. Kek P, Ho E, Loh L. Pheochromocytoma presenting with pseudo-intestinal obstruction and lactic acidosis. *Singap. Med*. 2015;56:e131-e133.
103. Anafiroglu I, Ertorez M, Haydardedeoglu F, et al. Rhabdomyolysis and acute myoglobinuric renal failure in a patient with bilateral pheochromocytoma following open pyelolithotomy. *South. Med. J*. 2008;101(4):425-427.
104. Celik H, Celik O, Guldiken S, et al. Pheochromocytoma presenting with rhabdomyolysis and an acute renal failure. *Renal. Fail*. 2014;36:104-107.
105. Araujo-Castro M, Centro R, Lopez-Garcia M, et al. Surgical outcomes in the pheochromocytoma surgery. Results from the PHEO – RISK study. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02843-6>.
106. Hull C. Pheochromocytoma. Diagnosis, preoperative preparations and anesthetic management. *Br. J. Anesthesiology*. 1986;12:1453-1456.
107. Murphy M, Witkowski E, Ng S, et al. Trends in adrenalectomy: a recent national review. *Surg. Endoscopy*. 2010;24(10):2518-2526.
108. Bergamini C, Martellucci J, Tozzi F, et al. Complication in laparoscopic adrenalectomy: the value of experience. *Surg. Endoscopy*. 2011;25(12):3845-3851.
109. Pisarska M, Redziwiatr M, Budzynski A. Perioperative hemodynamic instability in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Gland. Surgery*. 2016;5(5):508-511.
110. Groeben H, Nottebaum B, Stubbs M, et al. Mortality, morbidity and current perioperative management of surgery and anesthesia for catecholamine producing tumors. *Am. Society of Anesthesiologist. Annual Meeting*. 2017;A2293.
111. Thompson L, Nordenstrom E, Almquist M, et al. Risk factors for complications after adrenalectomy: results from a comprehensive National database. *Langenbeck's Arch. Surgery*. 2017;402(2):315-322.
112. Aporowicz M, Domoslawski P, Czopnik P, et al. Perioperative complications of adrenalectomy – 12 years of experience from a single center / teaching hospital and literature review. *Arch. Med. Sci*. 2018;14(5):1010-1019.
113. Ebberj A, Sandergaard E, Jacobsen S, et al. Mortality in patients with pheochromocytoma: a population – based study 1977 – 2016. 20<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology. Barcelona. Spain 2018. *Endocr. Abst*.
114. Patel D, Egan R, Carter B, et al. Outcomes of surgery for benign and malignant adrenal diseases from British Association of endocrine and thyroid surgeons national registry. *Br. J. Surgery*. 2019;106(11):1495-1503.
115. Patel D. Surgical approach to patient with pheochromocytoma. *Gland. Surgery*. 2020;9(1):32-42.



*Наукове видання*

**Рибаков Станіслав Йосипович  
Шідловський Віктор Олександрович**

## **ФЕОХРОМОЦИТОМА**

Монографія

Редагування і коректура *Ситар Віта*  
Технічний редактор *Демчишин Світлана*  
Дизайн обкладинки *Кушик Павло*  
Комп'ютерне верстання *Жмурко Галина*

Підп. до друку 09.09.2022. Формат 60×84/16.  
Папір офсет. № 1. Гарнітура Times. Друк офсет.  
Ум. друк. арк. 17,21. Обл.-вид. арк. 18,45.  
Тираж 100 пр. Зам. № 122.

Видавець і виготовлювач  
Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи  
ДК № 7242 від 02.02.2021 р.