

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

© Коллектив авторов, 2016  
УДК 616.45-006.488

**КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА  
ПРИ ДВУХСТОРОННИХ ФЕОХРОМОЦИТОМАХ**

*О.Н. Садриев<sup>1</sup>, А.Д. Гаубов<sup>1,2</sup>, Е.Л. Калмыков<sup>2</sup>, Ш.С. Анварова<sup>2</sup>*

Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии  
Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан,  
ул. Санои, 33, 734003, г. Душанбе, Республика Таджикистан (1)  
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибн Сино,  
пр. Рудаки, 139, 734003, г. Душанбе, Республика Таджикистан (2)

**Цель исследования.** Определение тактики хирургического лечения и особенности ведения пациентов с двухсторонними феохромоцитомами (ФХЦ).

**В работе** анализированы результаты комплексной диагностики и лечения 8 пациентов с двухсторонними феохромоцитомами. Диагностика ФХЦ базировалась на основании клинических данных и результатов УЗИ, компьютерной томографии (КТ), а также определение уровня метанефринов.

**Несмотря на типичные клинические проявления ФХЦ** только у одного пациента диагноз был поставлен до 1 года от момента проявления первых клинических признаков заболевания. В остальных случаях в силу различных причин (ошибки в диагностике врачей первичного звена, поздние обращения пациентов, длительное самостоятельное применение различных гипотензивных препаратов) отмечалась поздняя диагностика заболевания.

**В период** предоперационной подготовки всем пациентам применен селективный  $\alpha$ -адреноблокатор – доксазозин (4-12 мг/сут.) до стабилизации состояния и достижения желаемого гипотензивного эффекта. При хирургическом лечении ФХЦ двухсторонней локализации авторы придерживались двухэтапной тактики, удаляя на первом этапе большую по величине опухоль. Интервал между этапами операции составлял 2-13 месяцев. Особое внимание авторы придают характеру медикаментозной заместительной терапии. Выбранная лечебно-диагностическая тактика в отдаленном периоде позволила авторам достичь хороших результатов в большинстве случаев. Из-за несоблюдения режима применения препаратов заместительной гормональной терапии отмечался один летальный исход. С целью профилактики и лечения надпочечниковой недостаточности авторы рекомендуют строгую диспансеризацию больных и правильное проведение заместительной гормональной терапии.

**Ключевые слова:** феохромоцитома, метанефрины,  $\alpha$ -адреноблокаторы, адреналэктомия.

## COMPLEX DIAGNOSTICS AND SURGICAL TACTICS IN BILATERAL PHEOCHROMOCYTOMA

*O.N. Sadriev<sup>1</sup>, A.D. Gaibov<sup>1,2</sup>, E.L. Kalmykov<sup>2</sup>, Sh.S. Anvarova<sup>2</sup>*

Republican scientific center of cardiovascular surgery  
the Ministry of health and protection Republic of Tajikistan, Sanoi str., 33,  
734003, Dushanbe city, Republic of Tajikistan (1)  
Tajik state medical university named after Avicenna, Rudaki av., 139,  
734003, Dushanbe city, Republic of Tajikistan (2)

**The aim – determination of surgical treatment, and particularly the management of patients with bilateral pheochromocytomas.**

**The paper analyzes the results of a comprehensive diagnostics and treatment of 8 patients with bilateral pheochromocytomas. Pheochromocytoma diagnosis was based on clinical data and the results of ultrasound, CT, and the definition of metanephrines levels.**

**Despite the typical clinical manifestations pheochromocytomas only one patient was diagnosed up to 1 year from the moment of occurrence of the first clinical signs of the disease. In other cases, for various reasons (errors in the diagnosis of primary care physicians, late treatment of patients, long-term independent use of various antihypertensive drugs) was observed late diagnosis of the disease.**

**In all patients preoperative applied selective  $\alpha$ -blocker – doxazosin (4-12 mg / day.) To stabilize the state and achieve the desired antihypertensive effect. When surgical treatment pheochromocytomas bilateral localization authors adhere to the two-stage tactics, removing the first stage of a large magnitude on the tumor. The interval between the stages of the operation was 2-13 months. Special attention is attached to the nature of drug replacement therapy. Selected treatment-diagnostic tactics in the late period allowed the authors to achieve good results in most cases. Failure to follow the mode of application of preparations aimed at hormone replacement therapy, one death was observed. With the authors recommend the need for a rigorous medical examination of patients and proper conduct of hormone replacement therapy, the aim of adrenal insufficiency prevention and treatment.**

**Keywords:** *pheochromocytoma, metanephrines,  $\alpha$ -blockers, adrenalectomy.*

С внедрением современных визуализирующих методов исследования увеличилась частота прижизненной диагностики опухолей надпочечников, в частности, феохромоцитомы (ФХЦ) [1]. Согласно данным ряда авторов частота ежегодной диагностики ФХЦ составляет 1-6 случаев на 100,000 населения [2, 3], а частота двухсторонней локализации ФХЦ наблюдается в 10-12,5%, случаев, при которой риск развития сердечно-сосудистых фатальных осложнений увеличиваются до 67% [2-4].

В связи с неспецифичностью клинических проявлений, относительно редкой встречаемостью и отсутствием возможности повсеместной диагностики, зачастую

ФХЦ диагностируются в стадии развития осложнений и являются одной из причин инвалидизации и нередко смерти пациентов в трудоспособном возрасте [4, 5].

Вместе с тем, в силу различных причин врачи часто не уделяют достаточного внимания более тщательному исследованию состояния надпочечников у пациентов со злокачественным течением артериальной гипертензии (АГ), которая приводит к длительному неправильному лечению [5].

По некоторым данным, диагноз ФХЦ до 70% случаев устанавливается с опозданием, после многих лет жизни с неконтролируемой АГ или посмертно [6], а большинство пациентов становятся глу-

бокими инвалидами вследствие различных осложнений.

Попытки консервативного лечения ФХЦ, самостоятельное применение различных гипотензивных средств, отказ пациентов от обследования и лечения приводят к ухудшению течения ФХЦ, и частое развитие катехоламинового криза в 34% случаев заканчивается угрожающими жизни состояниями [2, 5]. Десятилетняя выживаемость пациентов с ФХЦ после адреналэктомии составляет 84%, но в течение ближайших 5 лет у 11,2% пациентов возникает рецидив ФХЦ [2, 4, 7].

Все вышеизложенное диктует поиск путей направленных на улучшение результатов прижизненной диагностики и лечения больных ФХЦ.

Цель исследования. Определение тактики хирургического лечения и особенности ведения пациентов с двухсторонними феохромоцитомами.

#### **Материалы и методы**

Работа основана на результатах комплексной диагностики, лечения и диспансеризации 8 больных с двухсторонними ФХЦ, находившихся на лечении в Республиканском научном центре сердечно-сосудистой хирургии, в период с 2008 по 2015 гг. Из них женщин было 5 (62,5%), мужчин – 3 (37,5%). Средний возраст больных составил  $32,4 \pm 7,1$  лет. Длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 10 лет, в среднем составляла  $4,56 \pm 1,7$  лет.

У всех пациентов были определены уровень экскреции метанефринов (МН) в суточной моче методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием лабораторных реагентов MetCombi ELISA EIA-4083 (Германия). Топическая диагностика ФХЦ осуществлялась при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии с внутривенным контрастированием.

УЗИ надпочечников проводилось на аппаратах «Aloka – SSD – 4000» (Япония, 2006 г.) и диагностической ультразвуковой системы DC-3 «Mindray» (Китай, 2012 г.), снабженной конвексными датчиками

частотой 3,5 – 7,0 МГц.

КТ проводилась с использованием томографов Somatom Emotion фирмы «Siemens» (Германия), шириной шага сканирования 3-5мм. Оценивались следующие топографо-анатомические характеристики опухоли: локализация, размеры, форма, внутренняя структура, контуры и нативная плотность без контрастирования и в трех фазах контрастирования, а также время вымывания контраста более чем на 60%. Для внутривенного контрастирования использовали препарат йогексол («Омнипак») или йодиксанол («Визипак»), со скоростью введения 3,5 мл/с.

В качестве основного препарата для предоперационной подготовки и дальнейшего ведения больных после односторонней адреналэктомии был использован селективный  $\alpha$ -адреноблокатор доксазозин.

Все пациенты были оперированы в плановом порядке из торако-френолюмботомного (ТФЛ) доступа со стороны поражения. Во всех случаях производили расширенную адреналэктомию, не оставляя даже не измененную часть органа. Второй этап адреналэктомии проводился спустя 2-13 месяцев от первой операции.

После выписки из стационара все пациенты находились в диспансерном наблюдении, в течение которого проводился их регулярный осмотр, УЗИ области удаленной опухоли, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, а также определения уровня гормонов надпочечников в венозной крови и суточной моче.

Все данные, полученные в результате исследования, подвергались статистической обработке, с вычислением среднего значения (M) и среднеквадратической ошибки (m). Значения различий полученных данных считали достоверным при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и их обсуждение**

Несмотря на типичные клинические проявления ФХЦ только у одного пациента диагноз был поставлен до 1 года от момента проявления первых клинических признаков заболевания. В остальных случаях в силу

различных причин (ошибки в диагностике врачей первичного звена, поздние обращения пациентов, длительное самостоятельное применение различных гипотензивных препаратов) отмечалась поздняя диагностика заболевания, что согласуется с данными В.С. Довганюка, где в 83,8% случаев диагноз ФХЦ был поставлен после 3-8 лет от начала клинических признаков [6].

Основным симптомом многообразной клинической картины ФХЦ являлось повышение артериального давления (АД). Кризовое течение АГ на фоне нормального АД отмечалась у 6 (75%) пациентов, и на фоне исходно повышенного у 2 (25%) пациентов.

На фоне повышенного АД катехоламиновый криз проявлялся головной болью, головокружением, болями в области сердца, выраженной потливостью, общей

слабостью, тошнотой, рвотой, похолоданием конечностей, и нередко болями в животе и чувством страха смерти. Длительность приступа катехоламинового криза варьировала от 10 минут до 2 часов. В ряде случаев артериальное давление имело тенденцию к самостоятельному понижению, без приема гипотензивных препаратов. У пациентов с исходным повышением уровня АД катехоламиновые кризы сопровождалась менее выраженной клинической картиной. Необходимо отметить, что до поступления в клинику большинство пациентов регулярно применяли гипотензивные и мочегонные средства.

Среди различных неинвазивных методов диагностики ФХЦ определение содержания МН в суточной моче занимало одно из ведущих мест (результаты приведены в таблице 1).

Таблица 1

**Показатели концентрации метанефринов в суточной моче (M±m)**

Гормоны	Полученные результаты	Норма	P
Метанефрин (мкг/сут.)	1985,2±325,8	6-115	<0,05
Норметанефрин (мкг/сут.)	1847,6±298,5	10-146	<0,05

Как видно из таблицы 1 во всех случаях отмечалось достоверное повышение уровня МН в несколько раз по сравнению с нормой (p<0,05).

Топическая диагностика ФХЦ осуществлялась при помощи УЗИ и КТ.

ФХЦ на УЗИ проявилась как образование, исходящее из надпочечников, округлой или овальной формы, с четкими или нечеткими ровными контурами, гомогенной или гетерогенной структурой, с повышенной эхогенностью, иногда с анэхогенными участками, соответствующими зонам деструкции. Ткань надпочечника не определялась. Размеры выявленных опухолей хромаффинной ткани в наших наблюдениях составили от 37 до 113 мм, в среднем составляя 75,3±6,2 мм (рис. 1, 2).

На КТ ФХЦ имели овальную, округлую или неправильную веретенообразную форму, с гомогенной или гетерогенной структурой, плотностными показателями от

+28-36 ед. Н (средняя плотность без контрастирования +24,2±2,3 ед. Н). Размеры выявленных ФХЦ варьировали от 37,5 мм до 108 мм (в среднем 75,6±6,3мм) (рис. 3, 4).

При исследовании КТ-плотности на разных фазах выведения контрастного вещества средняя плотность ФХЦ составила +41,5±6,1 ед. Н., при этом показатели плотности снижались в течение 14-19 минут (в среднем 14,7±0,5 мин), которые свидетельствовали о доброкачественном характере ФХЦ. Измерение этого показателя позволяло дифференцировать ФХЦ от других форм гормонально-активных опухолей надпочечников, аденокортикального рака и метастатической карциномы.

Правильная и адекватная предоперационная подготовка пациентов с ФХЦ являлась одним из основных компонентов комплексного лечения больных, от которого во многом зависели исходы операции.

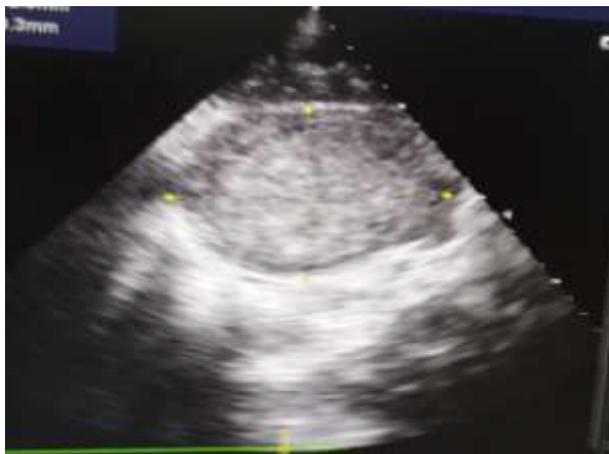


Рис. 1. УЗ картина большой феохромоцитомы правого надпочечника с повышенной эхогенностью



Рис. 2. УЗ картина большой феохромоцитомы левого надпочечника в центре, которой имеется зона кистозной трансформации

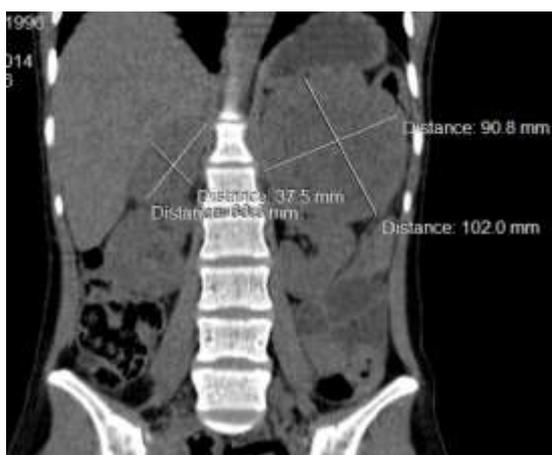


Рис. 3. КТ в нативном режиме. Отмечается двухсторонняя феохромоцитома надпочечников со сдавлением почки и окружающих образований слева



Рис. 4. КТ в нативном режиме. Визуализируется двухсторонняя феохромоцитома надпочечников с масс-эффектом на окружающие ткани

Согласно данным Г.А. Мельниченко и соавт. ошибки при предоперационной подготовке больных ФХЦ обусловлены применением  $\beta$ -адреноблокаторов (без предварительной  $\alpha$ -адреноблокады), которые вызывая парадоксальное повышение АД оказывают отрицательное инотропное действие на сердечную мышцу, усугубляя тем самым течение АГ [8].

Основным компонентом предоперационной подготовки больных явился селективный  $\alpha$ -адреноблокатор доксазозин. Он назначался в дозе 4-6 мг/сут. с посте-

пенным повышением до 16 мг/сут. С целью профилактики ортостатической гипотензии больным рекомендовался строгий постельный режим в течение 4-6 дней с коррекцией имеющейся гиповолемии. Препарат назначался также после стабилизации АД и накануне операции. Длительность предоперационной подготовки составила  $13,1 \pm 2,5$  сут. Динамика показателей АД при поступлении и после проведения предоперационной подготовки приведены в таблице 2, где отмечается достоверное его снижение.

Таблица 2

**Показатели АД у пациентов при поступлении и в период предоперационной подготовки**

	Средние показатели АД (мм рт. ст.)		P
	Систолическое АД	Диастолическое АД	
При поступлении	225,7±9,2/127,1±8,7	227,2±7,0/118,3±5,3	>0,05
Перед операцией	175,7±3,7/111,4±7,0	110,8±3,4/73,9±2,4	<0,05

Для достижения  $\beta$ -блокирующего эффекта при наличии тахикардии и аритмии, применялись кардиоселективные средства (атенолол, метопролол), после достижения  $\alpha$ -блокирующего эффекта доксазозином, через 5-7 дней.

Хирургическая тактика при двухсторонней ФХЦ зависела от общего состояния пациентов и размеров опухоли, однако, во всех случаях мы придерживались двухэтапной хирургической тактики. На первом этапе удалялись большие по размеру опухоли, в связи с повышенным риском их малигнизации. Вторым этапом адrenaлэктомии с контралатеральной стороны проводился спустя 2-13 месяцев, с последующей пожизненной заместительной гормональной терапией флудокортизоном у двух пациентов. Шести пациентам удалось оставить неизмененную часть надпочечниковой ткани. Необходимо подчеркнуть, что у одной пациентки после первого этапа адrenaлэктомии развилась беременность, в течение которой назначался доксазозин в дозе 4 мг/сут., что позволило нормализовать АД. Беременность протекала, без каких серьезных патологических состояний, родоразрешение проводилось путем кесарева сечения. Вес ребенка составил 3140 г, показатели жизнедеятельности новорожденного по шкале Апгар составили 4 балла. Спустя 13 месяцев после первого этапа операции проводилось успешное удаление феохромоцитомы правого надпочечника.

В раннем послеоперационном периоде только у одной пациентки отметили серому послеоперационной раны. Ближайшие и отдаленные результаты после выполненных операций в сроках от 1 месяца до 8 лет изучены у всех пациентов.

В ближайшем послеоперационном периоде нормализация АД отмечена у всех оперированных больных. Однако, спустя 2-3 месяца от операции отмечалось прогрессирование заболевания, по поводу которого больным проводился второй этап адrenaлэктомии. На 4 месяце после второго этапа операции умерла 1 пациентка от острой надпочечниковой недостаточности, возникшей на почве несоблюдения правил приема заместительной гормональной терапии.

Проблемы профилактики развития острой и хронической надпочечниковой недостаточности, особенно после билатеральной адrenaлэктомии, на данный момент остаются нерешенными, возможными причинами их, по нашему мнению, являются: резкое отключение гормонально-активных образований от центрального кровотока, при котором организм привыкшей к повышенному количеству гормонов быстро отвечает ответной реакцией; несоблюдение правил приема препаратов пожизненной заместительной гормональной терапии.

Гистологическая оценка удаленных ФХЦ производилась согласно шкале отсчета гистологических признаков, предполагающих малигнизацию опухоли (PASS), предложенной L.D. Thompson [9]. Во всех случаях согласно шкалы PASS ФХЦ соответствовали 4-8 баллам. В 5 случаях феохромоцитомы имели альвеолярный вариант строения и в 3 случаях – трабекулярный тип строения.

Среди всех обследованных пациентов по клиническим, лабораторным и инструментальным методам топической диагностики, рецидива заболевания в период наблюдения не отмечалось.

### Заключение

Определение уровня метанефринов и компьютерная томография во всех случаях позволяют установить правильный диагноз двухсторонней феохромоцитомы. Предоперационная подготовка пациентов во всех случаях должна проводиться с использованием  $\alpha$ -адренобло-

каторов. Двухэтапная хирургическая тактика позволяет более безопасно и с минимальным риском провести адреналэктомию. С целью профилактики и лечения надпочечниковой недостаточности необходима диспансеризация больных и правильное проведение заместительной гормональной терапии.

*Конфликт интересов отсутствует.*

### Литература

1. Садриев О.Н., Гаибов А.Д., Гульмуратов Т.Г., Анварова Ш.С. Возможности лучевых методов исследования в диагностике опухолей надпочечников // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. № 2. С. 107-116.
2. Pias L., Pacak K. A clinical overview of pheochromocytomas/paragangliomas and carcinoid tumors // Nucl. Med. Biol. 2008. Vol. 35. P. 1-15.
3. Бокерия Л.А., Абдулгасанов Р.А. Феохромоцитомы: современные методы диагностики и хирургического лечения // Анналы хирургии. 2011. №2. С. 5-10.
4. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитомы. М.: Практическая медицина, 2005. 216 с.
5. Гаибов А.Д., Анварова Ш.С., Туракулов А.Х., Садриев О.Н. Некоторые вопросы клиники, диагностики и хирургического лечения новообразований надпочечников // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. Т. 6, № 1. С. 48-52.
6. Довганюк В.С., Ромашенко П.Н., Майстеренко Н.А., Пашенко О.В. «Немые» феохромоцитомы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2004. Т. 163, № 3. С. 22-27.
7. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С. Причины рецидивов у больных с опухолями хромоаффинной ткани // Хирургия. 2002. № 8. С. 19-23.
8. Мельниченко Г.А., Удовиченко О.В.,

- Шведова А.Е. Эндокринология: типичные ошибки практического врача. М.: Практическая медицина, 2011. 176 с.
9. Thompson Laster D.R. Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: A clinicopathologic and Immunophenotypic study of 100 cases // Am. J. Surg. Pathol. 2002. Vol. 26, № 5. P. 551-566.

### References

1. Sadriev ON, Gaibov AD, Gulmuratov TG, Anvarova ShS. Vozmozhnosti luchevykh metodov issledovaniya v diagnostike opuholej nadpochechnikov [Possibilities of radiological methods in diagnostics of adrenal tumors]. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2016; 2: 107-116. (in Russian)
2. Pias L, Pacak K. A clinical overview of pheochromocytomas / paragangliomas and carcinoid tumors. *Nucl. Med. Biol.* 2008; 35: 1-15.
3. Bokerija LA, Abdulgasanov RA. Feohromocitomy: sovremennye metody diagnostiki i hirurgicheskogo lechenija [Pheochromocytoma: modern methods of diagnosis and surgical treatment]. *Annaly khirurgii [Annals of surgery]*. 2011; 2: 5-10. (in Russian)
4. Dedov II, Bel'cevich DG, Kuznecov NS, Mel'nichenko GA. *Feohromocitoma [Pheochromocytoma]*. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2005. 216 p. (in Russian)
5. Gaibov AD, Anvarova ShS, Turakulov AH, Sadriev ON. Nekotorye voprosy

- kliniki, diagnostiki i hirurghicheskogo lechenija novoobrazovaniy nadpochechnikov [Several questions of clinical presentation, diagnostics and surgical treatment of adrenal tumors]. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija [Cardiology and cardiovascular surgery]*. 2013; 6(1): 48-52. (in Russian)
6. Dovganjuk VS, Romashhenko PN, Majsterenko NA, Pashhenko OV. «Nemye» feohromocitomy [«Dumb» pheochromocytoma]. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova [Journal of Surgery named. II Grekov]*. 2004; 163 (3): 22-27. (in Russian)
  7. Bel'cevich DG, Kuznecov NS. Prichiny recidivov u bol'nyh s opuholjami hromaffinnoj tkani [Causes of recurrences in patients with chromaffin tumors]. *Hirurgija [Surgery]*. 2002; 8: 19-23. (in Russian)
  8. Mel'nichenko GA, Udovichenko OV, Shvedova AE. *Jendokrinologija: tipichnye oshibki prakticheskogo vracha [Endocrinology: typical mistakes Practitioners]*. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2011. 176 p. (in Russian)
  9. Thompson Laster DR. Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled 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.

---

Садриев О.Н. – к.м.н., вед. научный сотрудник Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

E-mail: sadriev\_o\_n@mail.ru

Гаибов А.Д. – член-корр. Академии медицинских наук Республики Таджикистан, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней № 2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино; президент Академии медицинских наук Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, куратор отделения хирургии сосудов Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Калмыков Е.Л. – к.м.н., директор центра доказательной медицины ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Анварова Ш.С. – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино.