

теиновой фазе ХГ не реализует свое собственное действие и препятствует проявлению эффекта половых стероидов.

Во время беременности ХГ угнетает иммунные реакции матери, направленные на отторжение полуаллогенного плода [1]. Поскольку трансдукция гормонального сигнала осуществляется с помощью аденилатциклазной и  $Ca^{2+}$ -зависимой систем вторичных мессенджеров [4, 5], связанных с  $K^+$ -транспортом клеток [14], модуляция ХГ уровня  $[K^+]_i$  в иммуноцитах, по-видимому, может быть еще одним механизмом реализации эффектов гормона. Половые стероиды, в частности прогестерон, преобладающий при беременности, наряду с регуляцией других эффектов ХГ [5] — способны оказывать влияние и на  $K^+$ -модулирующее действие гормона. Таким образом, регуляция ХГ уровня  $[K^+]_i$  в иммунокомпетентных клетках может быть включена в спектр механизмов, обеспечивающих нормальное протекание беременности.

## Выводы

1. ХГ способен модулировать уровень  $[K^+]_i$  в мононуклеарных клетках периферической крови человека только в высоких концентрациях (50–100 МЕ/мл) в зависимости от пола и фазы менструального цикла.

2. В моноцитах и лимфоцитах женщин, находящихся в фолликулярной фазе овариального цикла, ХГ в высоких концентрациях приводит к стабилизации уровня  $[K^+]_i$  в динамике 60-минутного культивирования.

3. Инкубация *in vitro* лимфоцитов женщин, находящихся в лютеиновой фазе менструального

цикла, с ХГ (50 МЕ/мл) на 30-й минуте приводит к снижению уровня внутриклеточного  $K^+$ .

4. В моноцитах и лимфоцитах мужчин высокая доза ХГ (100 МЕ/мл) снижает уровень  $[K^+]_i$  в динамике 60-минутной инкубации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гормоны репродукции в регуляции процессов иммунитета / Кеворков Н. Н., Шилов Ю. И., Ширшев С. В., Черешнев В. А. — Екатеринбург, 1993.
2. Димитров Д. Я. Хориальный гонадотропин человека. — М., 1979.
3. Крутецкая З. И., Лебедев О. Е. Роль тирозинового фосфорилирования в регуляции активности ионных каналов клеточных мембран. — СПб., 1998.
4. Ширшев С. В. // Биохимия. — 1997. — Т. 62, № 5. — С. 514–522.
5. Ширшев С. В. // Успехи соврем. биол. — 1998. — Т. 118, № 1. — С. 69–85.
6. Ширшев С. В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. — Екатеринбург, 1999.
7. Carnio E. C., Varanda W. A. // Braz. J. Med. Biol. Res. — 1995. — Vol. 28, N 7. — P. 813–824.
8. Chandy K. G., DeCoursey T. E., Cahalan M. D. et al. // J. Exp. Med. — 1984. — Vol. 160. — P. 369–385.
9. Dufau M. L., Catt K. J. // Vitam. Horm. — 1978. — Vol. 36. — P. 461–470.
10. Ehring G. R., Kerschbaum H. H., Eder C. et al. // J. Exp. Med. — 1998. — Vol. 188. — P. 1593–1602.
11. Gallin E. K. // Am. J. Physiol. — 1989. — Vol. 257, N 1, Pt 1. — P. 77–85.
12. Jensen B. S., Odum N., Jorgensen N. K. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 10917–10921.
13. Marakhova I. I., Vereninov A. A., Toropova F. V., Vinogradova T. A. // Biochim. Biophys. Acta. — 1997. — Vol. 1368. — P. 61–72.
14. Oleson D. R., deFelice L. J., Quinn M. F., Donahoe R. M. // J. Immunol. — 1996. — Vol. 157, N 3. — P. 1080–1086.
15. Pahapill P. A., Schlihter L. C. // J. Physiol. — 1992. — Vol. 445. — P. 407–430.

Поступила 31.01.02

## ◆ В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616-006.488-07-08

И. И. Дедов, Н. С. Кузнецов, Д. Г. Бельцевич, Л. В. Куратев

### 40-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ХРОМАФФИННОЙ ТКАНИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Сосредоточение в рамках одного лечебного учреждения большого количества пациентов с опухолями хромаффинной ткани является большой редкостью. Это вызвано отсутствием узкоспециализированных хирургических отделений с возможностью концентрации данной категории больных. Наибольшее количество пациентов в изучаемых группах, за исключением современных межклинических исследований, колеблется от 150 до 200 [4, 11–13]. В Эндокринологическом научном центре РАМН с 1957 по 2000 г. было оперировано 512 больных с хромаффинными опухолями. На осно-

вании этого беспрецедентного опыта мы посчитали возможным предложить общему вниманию результаты данного исследования.

Феохромоцитомы — опухоль, исходящая из хромаффинных клеток и секретирующая катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин). Популяционная распространенность заболевания составляет 1 на 200 тыс. населения, заболеваемость, по разным данным, — 1 случай на 1,5–2 млн населения в год [1, 2, 7].

Большинство анатомических структур, из которых происходит указанная опухоль, представлено

хромоаффинной тканью, в связи с чем независимо от локализации справедливо было бы принять название "хромоаффинома". Однако описаны опухоли симпатoadреналовой системы из нехромоаффинной ткани, производящие катехоламины. По мнению некоторых исследователей, наиболее правильным для обозначения феохромоцитом любой локализации является термин "параганглиома" [5, 6]. Однако более чем в 90% наблюдений опухоль обнаруживают в мозговом слое надпочечников, в связи с чем, отдавая дань клиническим традициям, катехоламинпродуцирующие образования надпочечниковой локализации называют феохромоцитомами.

По нашим данным, вненадпочечниковая локализация катехоламинсекретирующих опухолей была отмечена у 34 (6,6%) из 512 оперированных больных. Из них у 7 больных опухоль располагалась в органе Цуккеркандля, у 4 — в воротах почки, у 2 — в брыжейке тонкой кишки, у 1 — в перикарде, у 1 — в мочевом пузыре, у 2 — в заднем средостении; у 3 больных были удалены хемотектомы: в области *gl. carotis* — у 1, в области паравертебральных ганглиев — у 2; у 14 пациентов опухоли располагались в проекции брюшных парааортальных ганглиев.

Феохромоцитомы встречаются примерно с равной частотой у лиц обоего пола. По нашим данным, соотношение мужчин и женщин составило соответственно 41 и 59%. В возрасте до 16 лет это соотношение инвертируется в обратную сторону и составляет соответственно 63 и 37% (рис. 1).

Заболевание может проявляться в любом возрасте, но с максимальной частотой оно обнаруживается у людей 30—50 лет (53% наших наблюдений). Среди наблюдавшихся в ЭНЦ РАМН пациентов в возрасте до 16 лет было 48 (9,5%) человек.

По данным литературы, наиболее часто, примерно в 90% случаев, при надпочечниковой локализации опухоль располагается в одном из надпочечников [5, 14, 20]. У 10% взрослых пациентов и у 20% детей отмечается двусторонняя локализация феохромоцитом [1, 17]. По нашим данным, солитарная опухоль отмечена у 87,5% пациентов, у 12,5% (64 человека) выявлено двустороннее поражение. У детей частота билатерального поражения достигает практически 1/3 наблюдений — 15 из 48 (рис. 2).

У 23 (4,5%) больных феохромоцитомы сочетались с кожным нейрофиброматозом при болезни

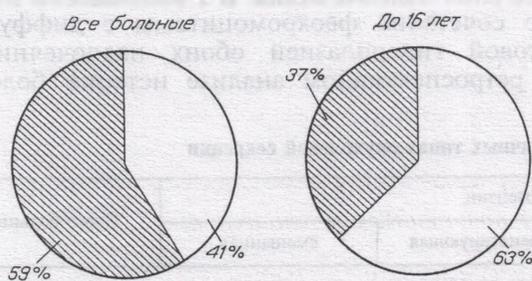


Рис. 1. Распределение больных (в %) по полу в зависимости от возраста.

Заштрихованные участки — женщины, светлые — мужчины.

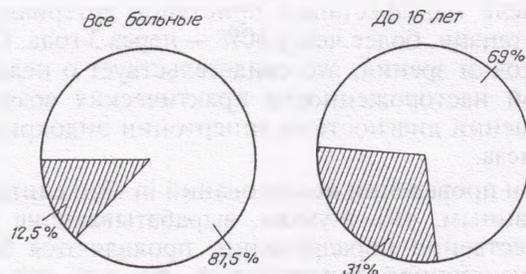


Рис. 2. Частота (в %) двустороннего поражения в зависимости от возраста больных.

Заштрихованные участки — двустороннее поражение, светлые — одностороннее поражение.

Реклингхаузена, у 16 (3,1%) — с гемангиоматозом при болезни Хиппеля—Линдау.

Феохромоцитомы являются одним из компонентов синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН) IIa типа (синдром Сиппла) и могут обнаруживаться в сочетании с медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ) и гиперплазией и(или) аденомами околощитовидных желез [8, 10, 14, 16, 19]. При синдроме МЭН IIb типа (синдром Горлина) выявляется сочетание МРЩЖ и феохромоцитомы без изменений околощитовидных желез.

Феохромоцитомы при МЭН II типа обычно развиваются в возрасте от 15 до 30 лет. Отмечается высокая частота билатеральных поражений — по разным данным, от 51 до 80% [13, 20]. В литературе высказывается мнение, что частота билатерального поражения достигала бы у этой категории больных 100%, если бы они не умирали от развития медуллярного рака щитовидной железы, который в качестве причины смерти при МЭН II типа имеет наибольший удельный вес.

Статистический анализ частоты встречаемости синдрома МЭН II у больных с феохромоцитомами в нашем исследовании осложнен тем, что мы анализируем большой промежуток времени — с 1957 г. Необходимо учитывать, что синдром описан в 1961 г. [19], а его генетическая природа установлена R. Schimke и соавт. [18] в 1965 г. В связи с этим мы решили выделить группу больных с 1973 г., когда в ЭНЦ РАМН впервые было диагностировано это заболевание. Таким образом, из 330 больных с хромоаффинными опухолями, пролеченных в ЭНЦ РАМН с 1973 г., у 10 пациентов выявлен синдром МЭН IIa, у 2 пациентов — синдром МЭН IIb (всего 12 больных, или 3,6%). У 6 пациентов с синдромом Сиппла и у 1 больного с синдромом Горлина отмечено двустороннее поражение надпочечников (всего у 7 из 12 больных, или у 58,3%).

Из всех клинических форм течения феохромоцитомы в нашем исследовании с наибольшей частотой встретилась пароксизмальная форма, реже — персистирующая, а также смешанная форма, когда на фоне стойкого повышения артериального давления (АД) отмечались периодически повторяющиеся приступы еще большего подъема давления. Наиболее редкой оказалась бессимптомная форма течения болезни. Необходимо отметить, что у подавляющего большинства больных (более 90%) диагноз феохромоцитомы был установлен через 2 го-

да после манифестации приступов артериальной гипертензии, более чем у 50% — через 3 года. С нашей точки зрения, это свидетельствует о недостаточной настороженности практических врачей в отношении диагностики гипертензии эндокринного генеза.

При проведении исследований *in vitro* считается доказанным, что опухоли, вырабатывающие преимущественно норадреналин, проявляются более злокачественной гипертензией, так как действие гормонов в основном направлено на вазоконстрикцию (отсутствует вазодилатирующая  $\beta_2$ -стимуляция). Опухоли, при которых подъемы АД не достигают столь высоких цифр или преобладает нормальное АД, по общему мнению, производят в основном адреналин. Нами было изучено влияние спектра синтезируемых опухолями гормонов на тип артериальной гипертензии (см. таблицу). Отобрано 156 историй болезни пациентов с изученным уровнем катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин) в крови на фоне приступа и (или) в 3-часовой пробе мочи после приступа. С учетом преобладания уровня одного из гормонов больные были разделены на группы по адреналиновому и норадреналиновому типу.

Как видно из таблицы, мы не выявили существенных различий, доказывающих влияние преимущественного типа гормональной секреции на распределение клинических форм артериальной гипертензии при хромаффинных опухолях. Очевидно, что существующее расхождение между полученными нами данными и данными изучения действия гормонов *in vitro* объясняются более сложным механизмом гормонального взаимодействия в патофизиологических условиях. Упрощенный подход к этой проблеме вряд ли можно считать оправданным.

Нами не выявлено корреляций между размером опухоли и интенсивностью катехоламинаминовой секреции. В представленной нами группе из 16 больных с бессимптомной формой болезни у 9 (56,3%) пациентов клинически и лабораторно гормонально-неактивные опухоли при гистологическом исследовании оказались феохромобластомами диаметром более 5 см.

С учетом разнообразия адренергического рецепторного аппарата, большого количества органов, в которых он представлен, возможности смешанной опухолевой секреции и полигормональной продукции становится понятным, что клинические проявления заболевания, определяющиеся столь множественными и разнообразными патофизиологическими механизмами, трудно ввести в рамки определенной упрощенной схемы.

Нами была исследована частота симптомов и синдромов, после выявления которых была заподозрена феохромоцитома, и затем проведено соответствующее обследование. Исходя из результатов проведенного анализа, мы рекомендуем считать основанием для обязательного обследования больных на предмет опухоли из хромаффинной ткани следующие симптомы (одиночные или в любой комбинации): гипертензивные кризы с высокими цифрами АД (систолическое > 220 мм рт. ст.) и тенденцией к самостоятельному снижению АД до нормальных показателей; повышение АД у лиц детского возраста; наличие в анамнезе определенных факторов, провоцирующих кризовое повышение АД, случайное выявление опухоли надпочечника любым методом топической диагностики; множественные ганглионейромы слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, нейрофиброматоз кожи, гемангиоматоз сетчатки; наличие у прямых родственников катехоламинсекретирующих опухолей или наследственных синдромов, ассоциированных с феохромоцитомой; наличие в анамнезе у пациента операции по поводу феохромоцитомы.

Выше было отмечено, что при опухолях хромаффинной ткани, как и при других APUDомах, встречается полигормональная продукция. В связи с этим перечень клинических масок феохромоцитом должен быть дополнен синдромом Кушинга, болезнью Иценко—Кушинга при АКГГ-продукции, вирусным синдромом, синдромом диареи неясного генеза, что встречается при секреции вазоинтестинального пептида и т. д. Так, в изученных нами историях болезни мы отметили 5 наблюдений с сочетанием феохромоцитомы и выраженной гиперпродукции глюкокортикостероидов. В качестве основного предоперационного диагноза у всех больных фигурировал синдром Иценко—Кушинга. В 3 наблюдениях было трудно объяснить злокачественный характер гипертензии (АД более 220 мм рт. ст., не поддающееся обычной антигипертензивной терапии). Удаленная опухоль в этих наблюдениях оказалась феохромоцитомой. В корковом слое надпочечника отмечались выраженные атрофические изменения. В 1 наблюдении также при классической картине синдрома Кушинга без клинических проявлений злокачественной гипертензии опухоль больших размеров (12 см) оказалась феохромобластомой, в ее толще имелись массивные прослойки гиперплазированных участков коркового слоя надпочечника. В 1 наблюдении имело место сочетание феохромоцитомы с диффузно-узелковой гиперплазией обоих надпочечников. При ретроспективном анализе истории болезни

Распространенность клинических форм артериальной гипертензии при различных типах опухолевой секреции

Преобладающий тип секреции	Форма течения гипертензии				Итого больных
	бессимптомная	пароксизмальная	персистирующая	смешанная	
Адреналиновый	2 (1,9%)	22 (40,7%)	16 (29,6%)	14 (25,9%)	54 (100%)
Норадреналиновый	—	44 (43,1%)	30 (29,4%)	28 (27,5%)	102 (100%)
Всего больных...	16 (3,1%)	211 (41,2%)	159 (31,1%)	126 (24,6%)	512 (100%)

обращают на себя внимание выраженная трудно-корректируемая гипокалиемия и смуглость кожных покровов, в связи с чем было сделано предположение об эктопированной АКТГ-продукции мульти-секреторной опухолью надпочечника (иммуногистохимическое исследование не проводилось). Как показывает даже небольшое количество собственных наблюдений, сочетание повышенной продукции кортикостероидов с хромоафинной опухолью имеет неоднородную патогенетическую основу.

Обнаружение феохромоцитомы в первой половине беременности служит показанием к ее прерыванию. Во второй половине беременности лечение проводят  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторами. Необходимо учитывать, что терапия  $\beta$ -адреноблокаторами в предоперационном периоде и интраоперационно увеличивает риск развития гипотонического маточного кровотечения, в связи с чем широко применять их не рекомендуется. Наличие феохромоцитомы является абсолютным показанием к проведению кесарева сечения, так как этот способ родоразрешения сопровождается наименьшими перепадами АД и более низкой материнской смертностью. В последнем триместре беременности необходимо обеспечить адекватный контроль за симптомами феохромоцитомы с целью достижения максимальной зрелости плода и лишь затем проводить удаление опухоли одновременно с кесаревым сечением [12].

Наиболее часто диагностические ошибки встречаются при феохромоцитомах у детей. Из основных симптомов, преобладающих у детей по сравнению со взрослыми пациентами, необходимо отметить постоянную тахикардию, более выраженную потливость, чаще наблюдаются разнообразные неврологические проявления заболевания — головная боль, судороги, эпилептиформные припадки, потеря сознания.

Помимо основных симптомов гипертонического криза, проявляющихся в наиболее острой форме, у больных с феохромоцитомами наблюдается новое качественное состояние, получившее название "неуправляемая гемодинамика". По данным различных авторов, это состояние развивается примерно у 10% больных, причем у детей несколько чаще, чем у взрослых [2, 3, 9, 15]. Состояние характеризуется частой и беспорядочной сменой эпизодов повышенного и пониженного АД, не корректируемых какой-либо медикаментозной терапией, основным признаком состояния "неуправляемой гемодинамики" является тенденция к прогрессирующей гипотонии. Наиболее тяжелым осложнением клинического течения феохромоцитомы, усугубляющим состояние "неуправляемой гемодинамики", является катехоламинный шок, который проявляется устойчивой гипотонией. Катехоламинный шок служит грозным предвестником летального исхода, и, как правило, гипотензия уже не корректируется введением вазопрессоров, стероидов, кардиальных средств или использованием других противошоковых мероприятий. Развитие катехоламинового шока связано, с одной стороны, с внезапным изменением чувствительности адренорецепторов, а с другой — с изменением механизмов инактивации и метаболизма катехоламинов.

Несмотря на развитие методов топической диагностики, позволяющих выявить опухоль в проекции надпочечника в сочетании с типичной картиной артериальной гипертензии, этап лабораторной диагностики мы считаем необходимым. В проанализированном материале с 1996 по 2000 г. мы можем привести 4 наблюдения с недостаточно четко проведенной дифференциальной диагностикой, когда вместо ожидаемой феохромоцитомы удаленная опухоль в 2 случаях была представлена аденомой коры надпочечника, в 1 наблюдении — раком коры и в 1 — гемангиомой.

До последнего времени наибольшей чувствительностью (87%, по данным ЭНЦ РАМН) отличалось исследование катехоламинов и их метаболитов в моче, собранной в течение 3 ч после приступа. Тем не менее истинная диагностическая ценность этого метода зависит от многих факторов, в частности, от того, сколько времени больной не мочился, от приема медикаментов (алкалоидов раувольфии, метилдофы), приема пищи с высоким содержанием ванилина, особенно при наличии почечной недостаточности, предшествующей физической и эмоциональной нагрузке, что на практике почти никогда не учитывается. Все это делает метод малоспецифичным. Значительно уступает в чувствительности определение уровня суточных катехоламинов в моче у больных с феохромоцитомой. Данный метод исследования информативен в основном у больных со смешанной и персистирующими формами гипертензии (по нашим данным, чувствительность метода составляет 34%). Для исследования свободных катехоламинов плазмы крови необходимо брать в момент интенсивного опухолевого выброса. Это связано с быстрым разрушением и выведением свободных катехоламинов из плазмы, и потому надежность данного метода крайне мала. Более перспективным методом лабораторной диагностики гиперкатехоламинемии, с нашей точки зрения, является определение свободных метанефринов в плазме и конъюгированных метанефринов в моче. При отсутствии феохромоцитомы в физиологических условиях эти вещества образуются в результате инактивации (метилирования) норадrenalина в синаптической щели ферментом катехоламин-О-метилтрансферазой. При наличии феохромоцитомы этот фермент в больших концентрациях вырабатывается клетками опухоли (что, возможно, является адапторным механизмом, объясняющим внутриопухольную инактивацию катехоламинов). Таким образом, при феохромоцитоме метанефрины в большом количестве синтезируются непосредственно в опухоли и затем выбрасываются в кровь. Даже при невысоком уровне катехоламинемии уровень свободных метанефринов в крови при феохромоцитоме всегда повышен, что служит главным дифференциально-диагностическим признаком при феохромоцитоме. Фракция метанефринов является устойчивой, поэтому ее определение не связано по времени с момента выброса гормонов опухолью. Уровень метанефринов служит интегративным показателем опухолевой активности за 24 ч. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, по некоторым сообщениям — 98%, и, с нашей точки зрения,

именно он должен быть использован в качестве рутинной процедуры для первичной диагностики в группе больных, состав которой был сформулирован нами ранее.

Чувствительность УЗИ в выявлении феохромоцитом составила 86%, при КТ — 96%. В нашем исследовании МРТ выявила все хромоаффинные опухоли, при этом на Т2-взвешенных изображениях отмечается высокая интенсивность сигнала, что, с нашей точки зрения, является самостоятельным диагностическим признаком феохромоцитомы. В настоящее время подтверждение локализации опухоли двумя визуализирующими методиками мы считаем достаточным для диагностики феохромоцитомы.

Для топической диагностики наибольшие трудности представляют случаи вненадпочечникового расположения хромоаффином или рецидивы в месте первичной операции. Обязательными исследованиями при неясной локализации хромоаффиномы является УЗИ сердца (перикарда), мочевого пузыря, МРТ с исследованием паравертебральных и парааортальных зон на аксиальных срезах. Дополнительным способом установления локализации опухоли служит сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином. Это соединение концентрируется в клетках хромоаффинной ткани и участвует в процессе синтеза катехоламинов. Метод применен у 14 больных, в 7 наблюдениях (в том числе при двух рецидивах опухолей) получен правильный диагностический результат (чувствительность метода составила 50%).

Самым эффективным и радикальным методом лечения катехоламинпродуцирующих опухолей является хирургический — показано удаление опухоли с адреналэктомией пораженного надпочечника. Возможность менее радикального объема операции (удаление опухоли с оставлением надпочечника, резекция надпочечника) в последние десятилетия большинство клиницистов, основываясь на анализе отдаленных результатов, отрицают в связи с высокой частотой рецидивирования опухоли [5, 14, 21]. Исключение составляют наблюдения с двусторонним поражением надпочечников при синдромах МЭН, но и эта точка зрения в настоящий момент дискутируется.

По нашему мнению, проведение предоперационной подготовки блокаторами  $\alpha$ -адренергических рецепторов абсолютно показано в группе больных с тяжелой формой феохромоцитомы, которая характеризуется частыми гипертензивными кризами, выраженными гиповолемическими расстройствами, наличием осложнений на момент поступления со стороны сердечно-сосудистой, цереброваскулярной систем или азотовыделительной функции. Критериями адекватности и продолжительности предоперационной подготовки являются урежение гипертензивных приступов, уменьшение разности систолического АД при ортостатической пробе, положительная динамика состояния миокарда по данным ЭКГ и ЭхоКГ.

Для предоперационной  $\alpha$ -адренергической блокады мы применяем кардуру (доксазозин) — пролонгированный  $\alpha$ -блокатор широкого спектра действия для перорального приема с периодом полураспада до 22 ч, с выходом на эффективную дозу

через 2—3 ч; назначается в дозе 1—16 мг в день на 1—2 приема с начальной дозы 2 мг в сутки, дозируется по гипотензивному эффекту и исчезновению гиповолемических проявлений. Особенно важным свойством этого препарата является отсутствие выраженной гипотензии в межприступном периоде.

Имеются данные об успешном применении  $\alpha$ -метилпаратирозина — вещества, блокирующего гидроксिलирование тирозина, а следовательно, синтез катехоламинов. Из других мероприятий предоперационного периода следует подчеркнуть необходимость создания щадящего постельного режима для профилактики пароксизмальных гипертонических кризов и ортостатических коллаптоидных состояний, обеспечения психического покоя и нормализации сна с помощью седативных и снотворных препаратов. Сахарный диабет у больных феохромоцитомой, как правило, переходящий, и уровень сахара корректируется соответствующей диетой. Удаление феохромоцитомы относится к одному из наиболее сложных аспектов эндокринной хирургии. Техника удаления образования в целом не отличается от традиционной адреналэктомии, однако требует большей аккуратности в манипуляциях в связи с высокой катехоламинемией на этапе выделения опухоли. Необходимым является быстрое "отключение" опухоли от центрального кровотока (имеется в виду пережатие центральной вены надпочечника), что снижает вероятность возникновения катехоламинового шока.

Существуют две тактики лечения состояния "неуправляемой гемодинамики": медикаментозная, включающая прежде всего  $\alpha$ -адреноблокаторы, и хирургическая — адреналэктомия вместе с опухолью по жизненным показаниям. К последней прибегают, если самое энергичное медикаментозное лечение в течение 3—4 ч на фоне "неуправляемой гемодинамики" не приводит к желаемому результату. Исходя из анализа собственного клинического материала, а также опираясь на данные, полученные сотрудниками отделения хирургии эндокринных органов ЭНЦ РАМН при работе на выездных консультациях и операциях, мы считаем необходимым отметить, что желание купировать клинические проявления "неуправляемой гемодинамики" для того, чтобы производить операцию в "холодном" периоде, неизбежно приводит к развитию катехоламинового шока. Так, в межклиническом материале, проанализированном К. Н. Казеевым, В. И. Керцманом и Л. В. Куратевым и включающем 16 больных, у 7 пациентов была предпринята выжидательная тактика (терапия  $\alpha$ -адреноблокаторами, вазопрессорами и т. д.), при этом ни один из них не выжил, смерть наступила от острой сердечно-сосудистой недостаточности в результате катехоламинового шока. В случае, когда была предпринята активная хирургическая тактика — пациенты были экстренно оперированы, несмотря на нестабильные гемодинамические показатели, выжили 7 из 9 больных.

В проанализированных нами наблюдениях состоянии "неуправляемой гемодинамики" отмечено у 54 (10,5%) пациентов. При этом по экстренным показаниям операция произведена 17 (31,5%) боль-

ным. У 34 пациентов это состояние развилось интраоперационно, у 3 — в послеоперационном периоде на фоне нерадикального хирургического вмешательства. Из 17 экстренно оперированных пациентов умерли 2 больных. Необходимо учесть, что оперативное вмешательство у данной категории пациентов часто производилось в условиях недостаточной диагностики, что вело к ряду отрицательных моментов: длительности интраоперационной ревизии, возможности нерадикальной операции при двустороннем поражении или при вненадпочечниковой локализации опухоли.

При плановой операции пролонгированные  $\alpha$ -адреноблокаторы должны быть отменены накануне. На операционном столе в современных условиях обязательными являются катетеризация центральной вены, мониторинг, включающий в себя пульсоксиметрию, ЭКГ, капнографию, инвазивное измерение артериального и центрального венозного давления, контроль диуреза. При отсутствии необходимой аппаратуры АД обычным способом должно измеряться не реже чем через 2 мин.

При выборе препаратов для проведения анестезии во время операции следует руководствоваться их влиянием на симпатoadреналовую систему. В настоящее время применяются современные ингаляционные анестетики: энфлюран, изофлюран, севофлюран. Обладая мощными анестезирующими свойствами, они практически лишены аритмогенного эффекта.

В ЭНЦ РАМН интраоперационно АД регулируется введением  $\alpha$ -блокаторов (режитин по 5 мг болюсно до эффекта). С этой же целью возможно применение периферических вазодилататоров (нитропруссид натрия), нитроглицерина. Использование ганглиоблокаторов во время операции нецелесообразно, поскольку при развитии криза их применение неэффективно.

При перевязке центральной надпочечниковой вены происходит отключение опухоли от сосудистого русла, и здесь начинается новый, не менее ответственный и опасный этап операции. Концентрация катехоламинов в крови быстро начинает снижаться и, несмотря на то что их уровень остается еще значительно выше нормальных значений, происходит дилатация артериол. Это в свою очередь ведет к резкому увеличению объема сосудистого русла при прежнем объеме циркулирующей крови. АД при этом снижается вплоть до неопределяемых значений. При снижении концентрация гормонов после удаления опухоли для восстановления адекватной функции клетки происходит синтез новых рецепторов, что требует некоторого времени. Это проявляется наличием латентного периода в ответе на действие катехоламинов. В связи с этим становится понятной бесперспективность попыток добиться стабилизации гемодинамики только упорным применением вазопрессоров без коррекции объема циркулирующей крови.

Инфузионная терапия занимает одно из главных мест в анестезиологическом пособии при удалении феохромоцитомы. В нашей практике до отключения опухоли мы, как правило, переливаем 300—500 мл полиионных растворов. После перевязки центральной надпочечниковой вены резко

увеличиваем скорость инфузии под контролем центрального венозного давления. При незначительной кровопотере переливание эритроцитной массы определяется исходными показателями гемоглобина и эритроцитов. По нашим данным, за всю операцию вводится от 700 до 1800 мл жидкости, в среднем около 1000 мл.

При двусторонних феохромоцитомах, длительной и травматичной операции по поводу множественных опухолей или при повторных операциях на другом надпочечнике необходима заместительная терапия глюкокортикоидами. Инфузионная терапия продолжается и в ближайшем послеоперационном периоде, для которого также характерна нестабильность гемодинамики. За первые сутки в реанимационной палате обычно требуется перелить не менее 2000 мл жидкости.

При невозможности радикального удаления опухоли или ее гормонально-активных метастазов в послеоперационном периоде сохраняется опасность развития гипертензивных кризов, которые могут явиться причиной смерти.

Вопрос о границе между злокачественным и доброкачественным поражением при феохромоцитомах вызывает неутихающие споры в медицинском мире. Часть исследователей считают, что к этому вопросу необходимо подходить с учетом критериев ядерного и клеточного полиморфизма и атипизма, наличия сосудистой и капсулярной инвазии и т. д. [4, 11]. Этой точки зрения придерживаются и сотрудники патоморфологического отделения ЭНЦ РАМН. Так, по нашим данным, количество феохромоцитом составило 37,1%, а феохромобластом — 62,9%. Частота злокачественного поражения в исследованных нами группах максимальна при вненадпочечниковой локализации опухолей (75%), минимальна у детей (56%) и незначительно отличается от общей группы при двустороннем поражении (68%). При сопоставлении же размеров опухолей нами получены следующие данные: при колебании размера от 2 до 5 см злокачественное поражение составляет 1/4 всех опухолей, при колебании от 5 до 10 см соотношение сравнивается. При размерах опухолей более 10 см преобладают злокачественные опухоли в соотношении 4:1. Размер опухолей варьировал от 2 до 26 см.

В течение 5 лет после операции по поводу феохромоцитом выживает обычно более 95% больных, а частота рецидивов не достигает 10%. По нашим данным, отмечено 47 (9,2%) рецидивов. Понятие "рецидив" принято нами условно, так как имеется в виду рецидив симптомов гиперкатехоламинемии. Большую часть структуры рецидивов составили выявленные в отдаленные сроки после операции контралатеральные опухоли или вненадпочечниковые поражения (33 наблюдения, или 70,2%), у 8 (17%) пациентов рецидив был результатом продолженного роста метастазов, у 6 (12,8%) — истинный рецидив опухоли на месте операции. Наиболее часто рецидив феохромоцитомы наблюдается у больных, ранее оперированных по поводу множественных, эктопированных опухолей, а также при феохромоцитоме, диаметр которой превышает 10 см при семейной форме заболевания.

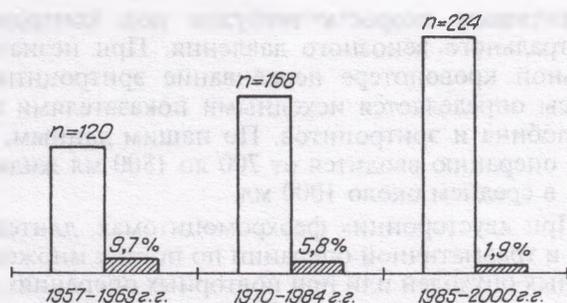


Рис. 3. Динамика показателей смертности (в %) при оперативном лечении феохромоцитом в ЭНЦ РАМН с 1957 по 2000 г. (512 больных).

Светлые столбики — количество оперированных больных, заштрихованные — смертность.

Из 512 пролеченных больных умерли 24 пациента (общая смертность 4,7%). При распределении умерших пациентов на приблизительно равные промежутки времени становится очевидным различие в структуре смертности, которая составила 9,7% в период с 1957 по 1969 г., 5,8% с 1970 по 1984 г., а с 1984 по 2000 г. снизилась до 1,9% (рис. 3). В то же время количество операций при этом заболевании значительно возрастает, оперативная активность первого и последнего временного промежутка отличается почти в 2 раза. Основной причиной смертности до 1984 г. являлась резидуальная опухолевая ткань, как правило, при двустороннем поражении (12 из 20 умерших больных), что мы связываем с несовершенством топической диагностики того времени. У ряда больных причиной смерти явились осложнения, развившиеся в результате попытки консервативными мероприятиями справиться с неуправляемой гемодинамикой (6 больных), в 2 наблюдениях в танатогенезе основную роль сыграло интраоперационное кровотечение. С 1985 по 2000 г. у 4 умерших больных причиной смерти явились острый обширный инфаркт миокарда на 4-е сутки после операции (1 пациент), обострение хронических заболеваний в более отдаленные сроки после операции (у 2 пациентов — развившаяся острая почечная недостаточность на фоне существовавшей хронической, у 1 — отек мозга на фоне базального архаидита).

Резюмируя изложенное выше, можно сделать вывод, что радикально выполненное оперативное вмешательство в современных условиях приводит у большинства больных к практически полному выздоровлению. Исключение составляют наблюдения с развитием вторичных изменений органов и систем на фоне длительно существовавшей гипертензии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимов А. С., Комиссаренко И. В., Скробонская Н. А. Неотложная эндокринология. — М., 1982.
2. Зографски С. Эндокринная хирургия. — София, 1977.
3. Казеев К. Н. Доброкачественные и злокачественные катехоламинпродуцирующие опухоли хромоаффинной ткани: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1974.
4. Кузнецов Н. С. Эндокринные гипертензии надпочечникового генеза (диагностика, хирургическое лечение, прогноз): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1996.
5. Надпочечниковые и венадренальные феохромоцитомы: Учебное пособие / Калинин А. П., Казанцева И. А., Полякова Г. А. и др. — М., 1998.
6. Неймарк М. И., Калинин А. П. Анестезия и интенсивная терапия в эндокринной хирургии. — Барнаул, 1995.
7. Потемкин В. В. Неотложные состояния в клинике эндокринных болезней. — М., 1984.
8. Райхлин Н. Т., Кветной И. М., Осадчук М. А. APUD-система. — Обнинск, 1993.
9. Феохромоцитома / Николаев О. В., Меншиков В. В., Калинин А. П. и др. — М., 1965.
10. Anderson R. J., Lynch H. T. // Curr. Opin. Oncol. — 1993. — Vol. 5. — P. 75—84.
11. Bravo E. L., Gifford R. W. // N. Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 311. — P. 1298—1303.
12. Fudge T. L., McKinnon W. M., Geary W. L. // Arch. Surg. — 1980. — Vol. 115. — P. 1224—1225.
13. Goldfien A. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1981. — Vol. 10. — P. 607—630.
14. Manger W. M., Gifford R. W. Pheochromocytoma. — New York, 1977.
15. Pacak K., Linehan W. M., Eisenhofer G. et al. // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 134. — P. 315—329.
16. Pears A. G. E. // Proc. Roy. Soc. Biol. — 1968. — P. 170—171.
17. Revillon Y., Daher P., Jan D. et al. // J. Pediatr. Surg. — 1992. — Vol. 27. — P. 910—911.
18. Schimke R. N., Hartman W. H. // Ann. Intern. Med. — 1965. — Vol. 63. — P. 1027—1039.
19. Sipple J. H. // Am. J. Med. — 1961. — Vol. 31. — P. 163.
20. Sisson J. C., Frager M. S., Valk T. W. et al. // N. Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305. — P. 12—17.
21. Sutton M. G., Sheps S. G., Lie J. T. // Mayo Clin. Proc. — 1981. — Vol. 56. — P. 354—360.

Поступила 14.08.01