

УДК 616-006.488

## ФЕОХРОМОЦИТОМИ МАЛОГО РОЗМІРУ: КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ТА ПЕРИОПЕРАЦІЙНІ АСПЕКТИ ЗАХВОРЮВАННЯ

**С.М. Черенько, О.С. Ларін, О.А. Товкай**

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ*



**Черенько Сергій Макарович**

*д-р мед. наук, проф., зав. відділу ендокринної хірургії  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А  
Тел.: (044) 564-09-20  
E-mail: sergmakar5@gmail.com*



**Ларін Олександр Сергійович**

*д-р мед. наук, проф., директор УНПЦЕХ, ТЕОіТ МОЗ України  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А  
Тел.: (044) 253-66-26  
E-mail: larin\_a@endosurg.com.ua*

**Товкай Олександр Андрійович**

*к. мед. наук, старший науковий співробітник відділу ендокринної хірургії  
01021 м. Київ, Кловський узвіз, 13-А,  
Тел.: (044) 560-02-56  
E-mail: tovkay@gmail.com*

### ВСТУП

Феохромоцитома (Ф) належить до найбільш поширених пухлин надниркових залоз (НЗ), поступаючи за частотою адреноркортикальним аденомам (з можливою гіперсекрецією кортизолу, альдостерону, статевих гормонів або без неї – так звані «кінциденталомии»). Частота виявлення Ф серед випадково візуалізованих пухлин НЗ становить 5%, а серед померлих з різних причин – близько 1:1000 [1].

Маючи походження з хромафінної частини НЗ та синтезуючи катехоламіни, феохромоцитома НЗ (за класифікацією ВООЗ – надниркова парагангліома [2]) та парагангліома (раніше називалася «позанадниркова феохромоцитома») в типових випадках маніфестують яскравою клінічною картиною епізодичної (рідше – постійної) стимуляції альфа-адренергічних рецепторів з відповідною симптоматикою, де чільне місце займають серцебиття, підвищення артеріального тиску (нападоподібне або стійке), тремтіння, запаморочення, загальна слабкість, приливи, почервоніння обличчя, пітливість, головний біль та метаболічні прояви [1, 3]. Багато пацієнтів на момент діагнозу вже мають серйозні наслідки катехоламінових кризів у вигляді перенесених інфарктів міокарду, інсультів, крововиливів у сітківку ока тощо [3, 4]. Близько 50% Ф виявляються тільки під час секції, хоча пацієнти й мали за життя виразні клінічні прояви. Яскравим прикладом цього є випадок посмертної діагностики Ф малого розміру

у 34-го президента США Дуайта Ейзенхауера, який страждав на стійку погано контрольовану артеріальну гіпертензію (АГ) та переніс 4 інфаркти [5]. Вважається, що розміри пухлини з клінічними проявами зазвичай є більшими за 4-5 см, а середній діаметр Ф при встановленні клініко-лабораторного та візуалізаційного діагнозу становить 5-6 см. В той же час прогрес медичної науки із вдосконаленням точних методів лабораторної та топічної діагностики прискорює виявлення багатьох ендокринних захворювань на ранніх стадіях. Сучасним трендом клінічної ендокринологічної практики стало стрімке зростання частки малосимптомних варіантів захворювань, таких, як, наприклад, асимптомний первинний гіперпаратиреоз або субклінічний синдром Кушинга. Існує думка, що насправді Ф є досить поширеною причиною АГ, що набагато перебільшує визнані 0,5% популяції з гіпертонічною хворобою, а вчасна діагностика та лікування могли б попередити важкі, часто фатальні, ускладнення гіперкатехоламінових кризів [4, 6, 7]. Ми спробували дослідити клініко-лабораторні особливості Ф малого розміру на власному матеріалі.

**Мета роботи** - порівняти перебіг, можливості лабораторної та візуалізаційної діагностики, а також ефект від хірургічного лікування маленьких Ф (менших за 3 см) та Ф більшого розміру на власному клінічному матеріалі серед доведених морфологічно випадків Ф у пацієнтів, які були прооперовані з приводу пухлини НЗ з підозрою на Ф або без неї.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

В клініці ендокринної хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії МОЗ України на 1 серпня 2016 року (за період з 1.01.1997 р.) виконано 967 оперативних втручань на НЗ. Операції з приводу пухлин мозкового шару НЗ склали 175 (18,1 %) випадків. Вік пацієнтів становив від 8 до 75 років. Переважну більшість хворих з даною патологією складали жінки – 130 (74,3%), решту – чоловіки 45 (25,7%). Розмір пухлин в більшості випадків перевищував 30 мм та складав від 3,8 мм до 127 мм (середній розмір Ф -  $47,99 \pm 2,93$  мм).

Хірургічні втручання проводились як за лапароскопічною (трансперитонеальною) методикою – 125 (71,4%) випадків, так і шляхом відкритої (люмботомія або люмбо-лапаротомія) операції – 50 (28,6%) випадків. Перша лапароскопічна операція з приводу феохромоцитомі була виконана нами 30.07.2004 року, коли була видалена пухлина правої НЗ розміром 41 мм.

До основної групи увійшли 14 пацієнтів, прооперованих за період 2004-2016 рр., в яких розмір пухлини не перевищував 30 мм (8% від усіх Ф). Хворі з гіперплазією мозкового шару НЗ, нейролемомами, парагангліомами, гангліоневромами, синдромами множинних ендокринних неоплазій (МЕН) були вилучені з групи обстеження.

Середній вік пацієнтів склав  $42,12 \pm 3,53$  року (від 21 до 62 років). Кількість жінок переважала більше ніж у 2 рази: жінок – 10 (71,43%); чоловіків – 4 (28,57 %). Домінували правобічні враження НЗ – 9 (64,29 %) випадків, та 5 (35,71 %) випадків склали лівобічні пухлини, двобічних малих Ф не спостерігали.

Контрольну групу для порівняння з можливим статистично достовірним обрахуванням склали випадково відібрані з бази даних 35 пацієнтів із однією доброякісною феохромоцитомою НЗ, яким було виконане оперативне втручання за лапароскопічною методикою, де розмір пухлини становив від 30 мм до 127 мм (середній розмір –  $56,03 \pm 3,22$  мм).

З даної групи були вилучені хворі з двобічним ураженням НЗ, сімейними формами пухлин та синдромами МЕН, злякисними Ф, пацієнти у яких поєднувалися пухлини мозкового та коркового шарів НЗ. Також в дану групу не залучались вагітні та діти. Вік пацієнтів становив від 23 до 75 років (середній вік  $44,91 \pm 1,26$  року). Кількість жінок склала 24 (68,57 %), чоловіків - 11 (31,43%). Незначно переважали правобічні враження НЗ – 20 (57,14%) випадків, тоді як 15 (42,86%) випадків становили

лівобічні пухлини. Загалом основна та контрольні групи не відрізнялися за віковим і гендерним розподілом та були цілком співставними за методиками дослідження та критеріями порівняння.

Найбільш інформативним загальноновизнаним діагностичним тестом для Ф вважається визначення фракціонованих метанефринів та нормметанефринів у добовій сечі або плазмі крові [1, 3]. Ми намагалися дотримуватись цих рекомендацій, але для більшості пацієнтів була можливість визначати лише загальні (рідко – фракціоновані) метанефрини сечі, для решти – катехоламіни сечі та крові. Лабораторне визначення рівня метанефринів та нормметанефринів у добовій сечі, адреналіну та норадреналіну сечі та крові виконували шляхом імуноферментного аналізу за допомогою тестових систем «IBL» (Німеччина) на аналізаторі «Tescan Sunrise» (Австрія) з аналітичною чутливістю для адреналіну (плазма – 10 нг/л, сеча – 0,3 нг/мл), норадреналіну (плазма – 20 нг/л, сеча – 0,6 нг/мл), метанефринів сечі – 12 мкг/л. Після лабораторного підтвердження діагнозу Ф призначались препарати групи блокаторів альфа-адренергічних рецепторів (доксазозин та інші) в початковій дозі 1-2 мг на добу та до 16-24 мг на добу для отримання цілодобової нормотензії щонайменше на 5-7 діб перед операцією.

Комп'ютерну томографію протягом останніх 5 років проводили на спіральному комп'ютерному томографі (СКТ) «Toshiba Aquilion 64» (Японія), а в попередні роки – на різних апаратах меншої роздільної здатності.

Лапароскопічну трансперитонеальну правобічну та лівобічну адреналектомію виконували за традиційною методикою [8], вдосконаленою авторами [9]. При цьому використовували обладнання фірм «Wisap», «Carl Storz» (Німеччина), а з 2012 року – «Olympus» (Японія). Статистичні розрахунки проводили за допомогою пакету комп'ютерних програм із дослідження параметричних та непараметричних даних MedStat 1. Достовірними вважалися відмінності із рівнем похибки  $< 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ**

Основними напрямками порівняльного дослідження були клінічні параметри пацієнтів, симптоматика Ф, наявність АГ та її динаміка протягом лікування, прояви серцево-судинних ускладнень (інфаркту міокарда, інсульту головного мозку, постійних форм порушень серцевого ритму, серцевої недостатності), ефективність традиційних лабораторно-діагностичних тестів, методів

візуалізації, а також перебіг операції та віддалені результати лікування. Основні результати наведені в таблиці 1.

Середній розмір пухлини НЗ в основній групі складав  $22,96 \pm 1,299$  мм, а в контрольній –  $56,03 \pm 3,22$  мм, що є очікуваним та цілком достовірним ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

**Порівняння клініко-лабораторних та діагностичних особливостей феохромоцитом малого та більшого розміру**

Критерії порівняння:	Малі Ф (n=14)	Більші Ф (n=35)	p
Розмір; мм	< 30 середній Ø – $22,96 \pm 1,30$ (3,8-29,9)	$\geq 30$ середній Ø – $56,03 \pm 3,22$ (30-127)	< 0,05
Вік: середній (діапазон); роки	$42,12 \pm 3,53$ (21-62)	$44,91 \pm 1,26$ (23-75)	> 0,05
Стать: жінки/чоловіки; %	71,43/28,57	68,57/31,43	> 0,05
Встановлення клінічного діагнозу: доопераційне/післяопераційне (n)	6 (42,9%)/ 8 (57,1%)	34 (97,1%)/ 1 (2,9%)	< 0,05
Візуалізація пухлини: випадкова/після клінічної підозри (n)	10 (71,4%)/ 4 (28,6%)	7 (20,0%)/ 28 (80,0%)	< 0,05
АГ на момент діагнозу: так/ні (n)	8 (57,1%)/ 6 (42,9%)	34 (97,1%)/ 1 (2,9%)	< 0,05
Серцево-судинні ускладнення в анамнезі: так/ні (n)	2 (14,3%)/ 12 (85,7%)	12 (34,3%)/ 23 (65,7%)	> 0,05
Наявні клінічні симптоми (n):			
- серцебиття	6 (42,9%)	33 (94,3%)	> 0,05
- тремтіння в тілі	3 (21,4%)	28 (80,0%)	
- головний біль	5 (35,7%)	32 (91,4%)	
- почервоніння обличчя	0 (0%)	18 (51,4%)	
- пітливість	0 (0%)	16 (45,7%)	
- слабкість, запаморочення	0 (0%)	31 (88,6%)	
Кризи АГ під час інших процедур в анамнезі: так/ні (n)	4 (28,6%)/ 10 (71,4%)	21 (60,0%)/ 14 (40,0%)	> 0,05
Домінуючий біохімічний маркер: метанефрин/норметанефрин/інші (n)	7 (50,0%)/ 2 (14,3%)/ 1 (7,1%)	29 (82,9%)/ 2 (5,7%)/ 1 (2,9%)	> 0,05
Рівень підвищення гормонів: норма / 1,5-2 рази / 2-4 рази / >4 разів	4 (28,6%)/	3 (8,6%)/	>0,05
	5 (35,7%)/	10 (28,6%)/	>0,05
	4 (28,6%)/ 0 (0%)	14 (40,0%)/ 8 (22,8%)	>0,05 <0,05
Ознаки Ф при візуалізації: підозра / безперечні / схожі на аденому	5 (35,7%)/	2 (5,7%)/	>0,05
	6 (42,9%)/	33 (94,3%)/	>0,05
	3 (21,4%)	0 (0%)	>0,05
Підготовка до операції з альфа-адреноблокаторами (n)	8 (57,1%)	34 (97,1%)	<0,05
Гемодинамічні розлади під час операції, епізоди АТ > 180 мм рт. ст.: так/ні (n)	6 (42,9%)/ 8 (57,1%)	3 (8,6%)/ 32 (91,4%)	<0,05 <0,05
Термін спостереження після операції, середній (діапазон); роки	2,23 (1-13)	4,89 (1-13)	>0,05
Відмова від гіпотензивних ліків після операції: так/ні (n)	6/2	28/6	>0,05
Нормалізація АТ після операції: так/ні (n)	6/2	25/9	>0,05

Характерною зареєстрованою відмінністю в основній та контрольній групах був шлях виявлення Ф.

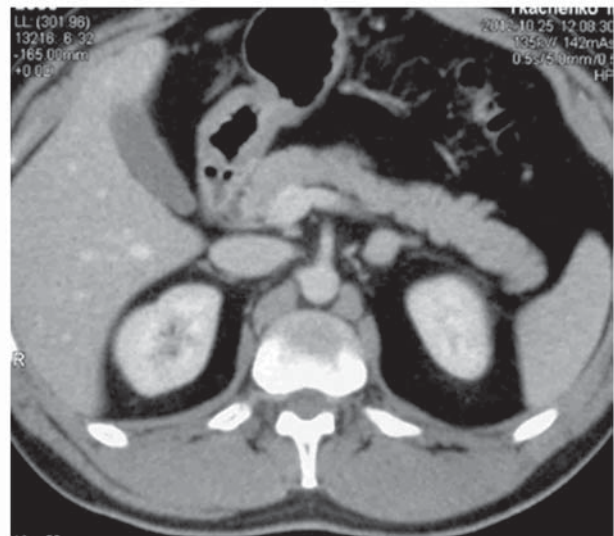
Так, в контрольній групі («великі» Ф) переважав цілеспрямований пошук пухлини НЗ, що виробляє надлишок катехоламінів, за наявних клінічних симптомів (у 28 з 35 хворих; 80%), а випадкова візуалізація пухлини НЗ за інших причин обстеження спостерігалась лише у 20% (у 7 з 35 пацієнтів). Натомість у пацієнтів основної групи переважало випадкове виявлення невеликих пухлин НЗ під час різних діагностичних процедур (сонографії, СКТ, МРТ), а цілеспрямований пошук пухлин за рахунок наявної симптоматики проводився лише у 4 з 14 (28,57%) пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Очевидно, що причиною цього є різниця у виразності клінічних проявів в обох групах.

В загальній симптоматиці контрольної групи переважали скарги на наявність підвищеного тиску, серцебиття, перебоїв у серці. Натомість тільки у 8 (57,14%) пацієнтів основної групи максимальний АТ перевищував 140/90 мм рт. ст., збільшення частоти серцевих скорочень більше 90 ударів на хвилину зареєстровано у 6 пацієнтів (42,86%).

Найбільш частою скаргою (у 6 пацієнтів; 42,86%) було відчуття тривоги та періодичні напади серцебиття. На противагу, у контрольній групі більшість пацієнтів мали зареєстровану постійну або епізодичну АГ (34 з 35 або 97,14%) та характерні скарги (Табл. 1). АГ мала переважно кризовий перебіг з підйомами АТ до 220-280/110-130 мм рт. ст., що супроводжувалася тахікардією до 120-150 ударів на хвилину, відчуттям тремтіння всередині тіла, страхом (типова картина спостерігалась у 70-80% пацієнтів з «великими» Ф). У 1 хворого АГ не була зафіксована до операції, хоча анамнестично кризове підвищення тиску можна було підозрювати. В істотної частки пацієнтів контрольної групи (12 з 35; 34,29%) були наявні серцево-судинні ускладнення, які можна пов'язати з катехоламіновими викидами. До таких ми відносили електрокардіографічні ознаки перенесених ішемічних атак, інфаркти міокарда, інсульти, крововиливи у сітківку. Подібні ускладнення в основній групі спостерігалися тільки в 2 випадках (14,29%). Натомість набагато частішими (4 з 14; 28,57%) в основній групі виявилися гемодинамічні розлади (кризи АГ, запаморочення, напади серцебиття з тремором, відчуттям страху, стисненням у грудях, відчуттям нестачі повітря), які виникали під час проведення не пов'язаних із Ф медичних процедур (рентгенологічні дослідження

із внутрішньовенним введенням контрасту, наркози, хірургічні та стоматологічні процедури). Хоча в контрольній групі такі випадки траплялися й частіше (60%), але ризик серйозних наслідків раптового підвищення АТ та викиду катехоламінів в групі малих Ф є також вельми істотним.

В діагностиці Ф в основній групі, де пухлини виявлялися переважно (в 3/4 пацієнтів) випадково при візуалізаційних дослідженнях, комп'ютерна томографія демонструвала наявність утворень НЗ підвищеної щільності у більшості хворих (Рис.1). Середній показник рентгенологічної щільності пухлин становив  $+31,06 \pm 3,52$  НУ.



**Рис. 1.** Комп'ютерна томографія: феохромоцитома лівої надниркової залози розміром 14 мм.

Слід зазначити, що у одного хворого нативна щільність пухлини визначалась на рівні  $+12$  НУ (розмір пухлини 13x15 мм), а у двох  $+20$  НУ. Відповідно до цього у 1 (7,14%) хворого з відносно низькою щільністю пухлини ( $+12$  НУ) та відсутністю гіпертензивного синдрому на доопераційному етапі рівень катехоламінів не визначався. Серед решти підвищений вміст загальних метанефринів у добовій сечі зареєстровано у 6 пацієнтів (42,86%), переважно в межах 2-4 кратного перевищення норми (від 684 до 2050 мкг/добу). У 7 (50%) пацієнтів рівень загальних метанефринів добової сечі знаходився в межах референтних значень від 10 до 276 мкг/добу (норма – 25-312 мкг/добу). При більш ретельному дообстеженні у 2 (14,28%) пацієнтів визначався підвищений рівень загальних норметанефринів добової сечі до 2730 мкг/добу (норма – 30-440 мкг/добу) та адреналіну добової сечі – 212 нмоль/добу (норма – 110 нмоль/добу). Всім 9 пацієнтам з

підвищеними рівнями катехоламінів або їх дериватів та підозрою на Ф з метою передопераційної підготовки був призначений таблетований альфа-адреноблокатор (доксазозин) у добовій дозі від 1 до 16 мг під контролем АТ та частоти серцевих скорочень.

В контрольній групі пацієнтів нативна щільність пухлини у всіх випадках перевищувала +38HU. Рівень метанефринів добової сечі був достовірно вищим та знаходився в межах від 86 до 28700 мкг/добу. У 3 випадках рівень метанефринів не перевищував верхню межу референтних значень, але виразні клінічні ознаки та характерна топографічна картина за даними СКТ дозволили встановити правильний діагноз та розпочати передопераційну підготовку альфа-адреноблокатором з позитивними результатами стосовно стабілізації АТ та частоти серцевих скорочень.

Рентгенологічну комп'ютерно-томографічну діагностику малих Ф ускладнювала відсутність в основній групі такого частого симптому як утворення в пухлині псевдокістозних порожнин (наслідок ішемічних некрозів паренхіми). Такі кістозні вогнища різного розміру спостерігалися в 24 випадках в контрольній групі (68,57%).

Всі 14 пацієнтів основної групи були прооперовані шляхом лапароскопічної односторонньої адреналектомії. Під час втручання у хворих, які отримували на передопераційному етапі патогенетичну терапію блокаторами альфа-адренергічних рецепторів, кризового підйому АТ не спостерігалось. У 6 пацієнтів, які не приймали альфа-адреноблокатор перед операцією (а також у 3 пацієнтів контрольної групи з великими Ф на тлі прийому альфа-адреноблокатора), інтраопераційно відмічали підвищення АТ до 210-250/110-120 мм рт. ст. та тахікардію до 120-140 ударів за хвилину, що потребувало додаткового болюсного введення патогенетичних препаратів (реджитін, урапідил), а після видалення пухлини – підтримки гемодинаміки адреноміметиками протягом 8-24 год.

Час оперативного втручання в основній групі коливався у межах від 35 до 55 хвилин, тоді як більші пухлини вимагали часом більш тривалих лапароскопічних та у 2 випадках – відкритих операцій (від 44 до 127 хв), а в 1 випадку знадобилася конверсія з лапароскопічної на відкриту адреналектомію. Макроскопічно малі Ф виглядали при розрізі препарату видаленої НЗ як гомогенні щільно-еластичні пухлини неоднорідного сіруватого або темно-вишньового кольору в тонкій



**Рис. 2.** Макропрепарат видаленої феохромоцитоми лівої НЗ розміром 14x11 мм.

капсулі (Рис. 2).

Після операції у всіх пацієнтів відмічалось зниження та стабілізація артеріального тиску. Нормалізація АТ через 1-4 тижня після операції відбулася у 6 з 8 (75%) гіпертензивних пацієнтів основної групи та в 25 з 34 контрольної групи (73,53%), причому 3 з 9 хворих із збереженою АГ також відмовилися від прийому гіпотензивних препаратів, вважаючи свій стан задовільним за артеріального тиску в межах менше 150/90 мм рт. ст. Ускладнень з боку післяопераційної рани не спостерігали. Рівень кортизолу крові на 2-4 добу після операції знаходився в межах референтних значень, випадків гострої або хронічної надниркової недостатності не було. Всі пацієнти в задовільному стані виписані на 4-7 добу після оперативного втручання.

## ОБГОВОРЕННЯ

Отримані нами в ретроспективному контрольованому порівняльному дослідженні результати підтверджують думку низки авторів щодо можливості існування клінічно значущих феохромоцитом менших за 3 см, які можуть не тільки спричиняти АГ з відповідними ураженнями органів-мішеней, але й нести істотний ризик для здоров'я та життя через можливе кризове підвищення артеріального тиску у випадках проведення інвазивних або травматичних маніпуляцій, стресових ситуацій, хірургічних, рентгенологічних чи анестезіологічних процедур [6, 7]. Попри давно відому інформацію щодо значного поширення «прихованих» Ф в популяції [1, 10], досліджень, що доводять необхідність цілеспрямованого пошуку катехоламін-продукуючих пухлин серед інциденталом НЗ, або серед пацієнтів із АГ та

симпато-адреналовими кризами небагато. Група американських авторів наголошує, що маленькі Ф можуть призводити до тяжких, потенційно фатальних наслідків у непідготовлених пацієнтів, які отримують будь-які хірургічні або стоматологічні маніпуляції у 17% випадків, що близько до аналогічного показника у пацієнтів із більшими за розміром феохромоцитомами [6]. Тільки половина пацієнтів із маленькими Ф демонструє стійку базальну гіпертензію та підвищені рівні катехоламінів у лабораторних дослідженнях. Науковці радять хірургічне лікування для всіх таких пацієнтів [6, 7]. Ми визначили, що в групі малих Ф несподівані гемодинамічні симпато-адреналові реакції на хірургічні або стоматологічні маніпуляції траплялися з частотою 28,57%, що вдвічі менше за подібні прояви серед пацієнтів із великими Ф (68,57%), проте може складати реальну загрозу для кожного четвертого пацієнта. Націленість на пошук Ф у пацієнтів з яскравою клінічною картиною, але без чіткої візуалізації або лабораторного підтвердження діагнозу, демонструє група філіппінських вчених, які довели існування прихованих маленьких феохромоцитом в 36 з 41 пацієнта шляхом роздільного відбору крові з надниркових вен після стимуляції глюкагоном [7]. В 20 з 36 випадків отримано чітку латералізацію патології та успішно виконано односторонню адреналектомію у 18 хворих, а за результатами гістологічного дослідження знайдено хромафінні пухлини розміром 3-9 мм з позитивним клінічним результатом. Більше половини пацієнтів позбулися АГ, а решта полегшила контроль над тиском [6, 7]. Цей унікальний досвід демонструє можливість істотної продукції катехоламінів навіть Ф розміром у декілька міліметрів. Ми також показали, що суттєва частина пацієнтів із малими Ф мають АГ, яка в більшості з них (75%) спонтанно проходить після операції без потреби у гіпотензивних ліках.

Звертає на себе увагу більша частота викиду норметанефринів малими Ф у порівнянні з «великими» пухлинами – 2 з 9 проти 2 з 32 відповідно, що демонструє необхідність обов'язкового дослідження фракціонованих метанефринів у сечі або плазмі через можливість отримання хибно-негативного лабораторного результату при визначенні тільки загальних метанефринів. Перспективними вбачаються розробки щодо визначення генетичних, протеомних та інших біомаркерів специфічного біохімічного «метаболому» в крові пацієнтів із підозрою на Ф для

скринінгу та діагностики захворювання [3, 11].

Рентгенологічна діагностика малих Ф також натикається на істотні проблеми, пов'язані не тільки з розмірами пухлини, але й недостатньо типовими характеристиками новоутворення. Так, типові для Ф характеристики мали тільки 8 з 14 пухлин, а в 1 випадку утворення мало щільність аденоми (+12 HU), а ще у двох – недостатньо високу для типової Ф щільність (+20 HU). Подібну рентгенологічну характеристику малих Ф у порівнянні з більшими надають й інші автори [6]. Наше дослідження демонструє велике значення передопераційної підготовки альфа-адреноблокаторами, що забезпечує перебіг периопераційного періоду від неконтрольованих гемодинамічних порушень. Нажаль, відсутність АГ та типових лабораторно-діагностичних ознак Ф серед значної частки пацієнтів (6 з 8) в групі малих пухлин призвело до хірургічного втручання без патогенетичної підготовки, що спричинило суттєві кризові підйоми АТ, подекуди – з наступною гіпотонією. За встановленого діагнозу Ф сучасні рекомендації не радять хірургічне лікування у непідготовлених пацієнтів, навіть якщо вони не демонструють АГ [1, 3].

Лапароскопічна методика адреналектомії у пацієнтів із Ф, надто з малими Ф, є визнаним у світі методом лікування з низькими ризиками ускладнень [1, 8, 9], що зайвий раз було доведено у нашій роботі.

## ВИСНОВКИ

1. Феохромоцитоми розміром менше 3 см можуть бути вагомою причиною артеріальної гіпертензії та становити реальну загрозу несподіваних гіпертонічних кризів у випадку будь-яких хірургічних або анестезіологічних процедур серед непідготовлених пацієнтів.

2. Діагностика маленьких Ф є складним завданням для лабораторного та рентгенологічного визначення, що потребує наполегливого застосування специфічних біохімічних маркерів та ретельного дослідження нативної та контрастованої щільності утворень НЗ під час комп'ютерної томографії.

3. Лікування малих Ф шляхом лапароскопічної адреналектомії є надійним способом позбавлення пацієнтів від катехоламінових кризів, артеріальної гіпертензії та її ускладнень, та має відбуватися після адекватної підготовки хворих блокаторами альфа-адренергічних рецепторів навіть за відсутності стабільної гіпертонії.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. *Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al.* Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915–42. doi: 10.1210/jc.2014-1498.
2. The International Agency for Research on Cancer. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs (IARC WHO Classification of Tumours). 1st ed. DeLellis R, Lloyd R, Heitz P, Eng C, editors. Lyon: IARC-press; 2004: p. 320.
3. *Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al.* International Symposium on Pheochromocytoma. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium (October 2005). *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:92-102.
4. *Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW III, et al.* Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg.* 1999;229:755-64.
5. *Messerli FH, Loughlin KR, Messerli AW, Welch WR, et al.* The president and the pheochromocytoma. *Am J Cardiol.* 2007;99:1325-29.
6. *Yu R., Pitts A., Wei M.* Small Pheochromocytomas: Significance, Diagnosis, and Outcome. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2012;14(5):P307-15
7. *Mercado-Asis LB, Tingtungco AG, Bolong DT, Lopez RA, Caguioa EV, Yamamoto ME, et al.* Diagnosis of Small Adrenal Pheochromocytomas by Adrenal Venous Sampling with Glucagon Stimulation Test. *Int J Endocrinol Metab.* 2011;9(2):323-9. DOI: 10.5812/kowsar.1726913X.1951
8. *Gagner M, Lacroix A, Bolté E.* Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992;327(14):1033-9.
9. *Cherenco SM, Larin OS, Tovkai OA.* [Adjustment of Endoscopic Ports Position for Laparoscopic Adrenalectomy Considering Age, Clinical and Anatomical Peculiarities of Patients.] *Ukr J Minimally Invasive Endosc Surg.* 2016;20(3):26-30.
10. *Yamakita N, Saitoh M, Mercado-Asis LB, Kitada M, Morita H, Yasuda K, et al.* Asymptomatic adrenal tumor; 386 cases in Japan including our 7 cases. *Endocrinol Jpn.* 1990;37(5):671-84.
11. *Brouwers FM, Petricoin EF 3rd, Ksinantova L, Breza J, Rajapakse V, Ross S, et al.* Low molecular weight proteomic information distinguishes metastatic

from benign pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:263-72

## РЕЗЮМЕ

**С.М. Черенько, О.С. Ларін, О.А. Товкай**  
**Феохромоцитоми малого розміру: клініко-діагностичні та периопераційні аспекти захворювання**

**Вступ.** Феохромоцитома (Ф) вважається досить рідкісною пухлиною надниркових залоз (НЗ), яка зазвичай проявляє клінічну симптоматику за досягнення розмірів 4-6 см. Водночас, існує думка, що невеликі Ф можуть бути нерідкою знахідкою в процесі візуалізаційних досліджень та нести суттєвий ризик серцево-судинних ускладнень.

**Мета.** Порівняти перебіг, особливості діагностики та лікування малих Ф (менших за 3 см) та Ф більшого розміру на власному клінічному матеріалі серед пацієнтів, які були прооперовані з приводу пухлини НЗ, з підозрою на Ф або без неї.

**Результати та обговорення.** Групу малих Ф склали 14 пацієнтів віком 21-62 роки з середнім розміром пухлини 23 мм (4-29 мм), а групу порівняння – 35 пацієнтів відповідного віку (23-75 років) із Ф середнім діаметром 56 мм (30-127 мм). Малі Ф склали 8% від усіх 175 пухлин мозкового шару НЗ, прооперованих в клініці за останні 19 років із загального числа 967 адреналектомій. В обох групах переважали жінки та правобічні ураження. Основними відмінностями між групою малих та більших Ф була менш виразна симптоматика (присутня лише у половини пацієнтів) з меншим рівнем катехоламінів чи метанефринів в лабораторних дослідженнях крові і сечі. Комп'ютерна рентгенологічна діагностика виступала часто першим (зазвичай – не націленим) діагностичним кроком. Наслідком прихованого клінічного перебігу було переважно випадкове виявлення малих Ф, відсутність патогенетичної підготовки перед операцією у 6 з 14 пацієнтів, часте кризове підвищення артеріального тиску під час операції (43% проти 9% в контрольній групі). Попри малий розмір та помірну симптоматику Ф в основній групі, 4 з 14 пацієнтів (29%) зазнали епізодів катехоламінових кризів під час проведення різних медичних процедур в анамнезі. Всім пацієнтам виконано успішну лапароскопічну адреналектомію. Більшість хворих (6 з 8) позбулося артеріальної гіпертензії.

**Висновки.** Малі Ф можуть становити реальну загрозу несподіваних гіпертонічних кризів у

випадку будь-яких медичних процедур серед непідготовлених пацієнтів. Перебіг малих Ф в половині випадків є прихованим, а лабораторна діагностика ускладнена помірним підвищенням біохімічних маркерів. Лапароскопічна адреналектомія є безпечним методом лікування за умови медикаментозної блокади альфа-адренергічних рецепторів.

**Ключові слова:** феохромоцитома, малий розмір, діагностика, особливості, лапароскопічна адреналектомія.

## РЕЗЮМЕ

*С.М. Черенко, О.С. Ларин, О.А. Товкай*

**Феохромоцитомы малого размера: клинико-диагностические и периоперационные аспекты заболевания**

**Введение.** Феохромоцитома (Ф) считается достаточно редкой опухолью надпочечников (Н), которая обычно проявляет клиническую симптоматику по достижении размеров 4-6 см. В то же время, существует мнение, что небольшие Ф могут быть нередкой находкой в процессе визуализационных исследований и нести существенный риск в виде сердечно-сосудистых осложнений.

**Цель.** Сравнить течение, особенности диагностики и лечения Ф малых размеров (менее 3 см) и Ф больших размеров на собственном клиническом материале среди пациентов, которые были прооперированы по поводу опухоли Н с подозрением на Ф или без нее.

**Результаты и обсуждение.** Группу Ф малых размеров составили 14 пациентов в возрасте 21-62 года со средним размером опухоли 23 мм (4-29 мм), а группу сравнения - 35 пациентов соответствующего возраста (23-75 лет) с Ф средним диаметром 56 мм (30-127 мм). Ф малого размера составили 8% от всех 175 опухолей мозгового слоя Н, прооперированных в клинике за последние 19 лет из общего числа 967 адреналэктомий. В обеих группах преобладали женщины и правосторонние поражения. Основными отличиями между группой малых и больших Ф была менее выраженная симптоматика (только у половины пациентов) с меньшим уровнем катехоламинов или метанефринов в лабораторных исследованиях крови и мочи. Компьютерная рентгенологическая диагностика выступала часто первым (обычно ненацеленным) диагностическим шагом. Следствием скрытого

клинического течения было преимущественно случайное обнаружение малых Ф, отсутствие патогенетической подготовки перед операцией у 6 из 14 пациентов, частое кризисное повышение артериального давления во время операции (43% против 9% в контрольной группе). Несмотря на небольшой размер и умеренную симптоматику Ф в основной группе, 4 из 14 пациентов (29%) перенесли эпизоды катехоламиновых кризов при проведении различных медицинских процедур в анамнезе. Всем пациентам выполнена успешная лапароскопическая адреналэктомия. У большинства больных (6 из 8) отмечалась стабилизация артериального давления.

**Выводы.** Ф менее 3 см могут представлять реальную угрозу для пациентов без медикаментозной подготовки, в виде неожиданных гипертонических приступов в случае каких-либо хирургических или анестезиологических процедур. Течение Ф малых размеров в половине случаев является скрытым, а лабораторная диагностика затруднена умеренным повышением биохимических маркеров. Лапароскопическая адреналэктомия является надежным и безопасным методом лечения при условии медикаментозной блокады альфа-адренорецепторов.

**Ключевые слова:** феохромоцитома, малий розмір, діагностика, особливості, лапароскопічна адреналектомія.

## SUMMARY

*Cherenko S, Larin O, Tovkai O*

**Small pheochromocytomas: clinical, diagnostic and perioperative issues of disease**

**Background.** Pheochromocytoma (P) is considered as relatively rare adrenal tumor with clinical manifestation after reaching the size of 4-6 cm. Meanwhile, it's supposing that small P can be not rare found within different diagnostic imagination. Some of these, being clinically silent, can cause serious cardiovascular risk undergoing unrelated medical procedures.

**Aim.** To compare clinical course, peculiarities of diagnostics and treatment of small P (less than 3 cm) and bigger P on the basement of own clinical experience among patients underwent adrenalectomy on proven or suspected P.

**Results and discussion.** Group of small P was comprised by 14 patients aged from 21 to 62 years with mean size of tumor 23 mm (range: 4-29 mm). Control group consisted of 35 patients corresponded on age (23-75 years) with mean diameter of P 56 mm



(range: 30-127 mm). Small P comprised 8% of all 175 patients with P operated on during the last 19 years in endocrine surgery hospital from the whole group of 967 adrenalectomies. Prevalence of women and right side lesions characterized both groups. Principal differences between groups were less prominent clinical activity (any symptoms were detected in half of small P) with less level of catecholamines and metanefrines in lab examination of serum and urea of small P patients. Computed tomography was often the first but not targeted diagnostic step. Silent clinical course was the main reason that small P have been discovered predominantly incidentally with no blockage of alpha-adrenergic receptors before surgery in 6 of 14 patients. Most of them had a critical elevation of blood pressure during operation (43% against 9% in control group). Despite small size and mild catecholamine excess in

group of small P, 4 from 14 patients (29%) experienced some episodes of potentially harmful hypertensive crisis during unrelated medical procedures in the past. All small P were treated with successful laparoscopic adrenalectomy. Most of patients became free from arterial hypertension.

**Conclusion.** Small P may carry actual risk of unexpected hypertensive crisis during any unrelated medical procedures. The clinical course of small P is hidden in half of patients and laboratory investigations are interfered with mild elevation of biochemical markers. Laparoscopic adrenalectomy is reliable and safe mode of treatment of small P in case of adequate preparation with alpha-blockers.

**Key words:** pheochromocytoma, small size, diagnostics, peculiarities, laparoscopic adrenalectomy.

*Дата надходження до редакції 26.10.2016 р.*