

Феохромоцитома/параганглиома у детей и подростков: причины, патогенез, клиника, диагностика, лечение

В. В. Смирнов, Н. С. Баронина

Часть 2. Начало статьи читайте в № 1, 2018 г.

Дифференциальный диагноз

У детей с артериальной гипертензией распространенность феохромоцитом/параганглиом составляет около 1,7% [15]. Гиперфункции симпатико-адреналовой системы при феохромоцитоме является составляющей частью многих заболеваний, протекающих с артериальной гипертензией.

АГ при гипоталамическом синдроме пубертатного периода связывают с гемодинамическими изменениями: увеличением объема циркулирующей крови, ударного и сердечного выброса при «неадекватно нормальном» периферическом сопротивлении. При вторичной форме она усугубляется гиперпродукцией АКТГ и кортизола. Клинически АГ может проявляться в виде умеренного повышения артериального давления; у некоторых больных могут развиваться гипертонические кризы.

Механизмы развития АГ при сахарном диабете (СД) 1 и 2 типов различаются. При СД 1 типа АГ в 90% случаев формируется вследствие диабетической нефропатии (ДН). Микроальбуминурия (ранняя стадия ДН) выявляется у больных СД 1 типа с длительностью болезни менее 5 лет, а повышение АД, как правило, развивается через 10–15 лет от дебюта СД 1 типа.

АГ при гиперпаратиреозе обусловлена действием избыточного количества ионизированного кальция на тонус сосудов. Для сокращения гладкомышечных клеток сосудов необходимы ионы кальция, которые поступают в цитоплазму клеток и взаимодействуют с белком кальмодулином. Образующийся комплекс (кальций + кальмодулин) активирует киназу легких цепей миозина, результатом чего является сокращение гладких мышечных волокон.

Абдоминальное ожирение, ассоциированное с метаболическим синдромом, является ключевым механизмом в формировании АГ. Жировая ткань занимает второе место после печени по образованию ангиотензиногена. При ожирении в адипоцитах повышено содержание ренина, активность ангиотензинпревращающего фактора, увеличено содержание ангиотензина II (АТ11), повышена экспрессия рецепторов АТ II типа 1 (АТ1-рецепторов). Активность тканевой РААС тесно связана с продукцией адипокинов жировой тканью.

Повышение АД и высокий тонус симпатической нервной системы характерны для тиреотоксикоза. Тиреоидные гормоны непосредственно связываются с кардиомиоцитами, оказывая положительный инотропный эффект. Они повышают чувствительность и экспрессию адренорецепторов и, как следствие, повышают чувствительность к катехоламинам. Происходит увеличение частоты сердечных сокращений, ускоряется кровоток. Систолическое АД нарастает.

АГ при тиреотоксикозе называют синдромом высокого выброса, при этом гипертрофия левого желудочка отсутствует. Последнее объясняют снижением диастолического АД. Повышение систолического АД и тенденция к снижению диастолического АД сопровождаются увеличением пульсового АД.

Для тиреотоксикоза не свойственны кризы с повышением АД, подобные феохромоцитоме. Выделение катехоламинов при тиреотоксикозе может быть повышено за счет экскреции норадреналина, но не достигает уровня, характерного для больных феохромоцитомой.

При дифференциальном диагнозе феохромоцитомы и другой причины артериальной гипертензии следует прежде всего обратить внимание на пароксизмальный характер гипертонии [16]. Опухоль мозгового слоя надпочечников особенно следует иметь в виду при обследовании детей, страдающих стойкой гипертонией. При ФХЦ больные, как правило, худеют, эффект от проводимой гипотензивной терапии отсутствует. При феохромоцитоме наряду с головной болью, болями за грудиной, которые могут наблюдаться и при гипертонической болезни, нередко отмечается боль и в области опухоли (в животе, поясничной области).

Феохромоцитомный криз может сопровождаться существенным повышением основного обмена и температуры (даже до 40 °С). Провоцировать криз может физическая нагрузка и травма.

Определенное дифференциально-диагностическое значение имеет ортостатическая проба: при феохромоцитоме может быть резкая гипотония, а у больных с гипертензией другой этиологии при переходе в положение стоя давление повышается.

Может помочь в дифференциальной диагностике феохромоцитомы и гипертонической болезни определение

содержания хромогранина А в сыворотке крови. Уровень хромогранина А в сыворотке крови значительно повышен у больных феохромоцитомой, тогда как у больных с гипертонической болезнью он может незначительно превышать его содержание у практически здоровых лиц. Хромогранин А высвобождается из мозгового слоя надпочечников и симпатических нейрональных гранул вместе с катехоламинами.

Хромогранин А является также маркером пептидобразующих нейроэндокринных опухолей.

Диагностика

Для подтверждения диагноза феохромоцитомы измеряют уровень свободных метанефринов в плазме или фракционированных метанефринов в суточной моче. Они повышены у большинства больных. Наиболее достоверным для постановки диагноза является определение метанефрина, норметанефрина, метокситирамина методом электрохимического анализа или жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией [15, 17].

Определение концентрации ванилилминдальной кислоты в суточной моче простой и доступный метод, но он наименее надежен, поскольку часто дает ложноотрицательные или ложноположительные результаты [18, 19].

Всем больным с повышенными показателями метанефринов следует проводить исследование глазного дна, ЭКГ, ЭхоКГ, хромогранина А, кортизола, кальцитонина, паратиреоидного гормона, АКТГ, кальция, фосфора.

Для определения локализации опухоли применяются:

- 1) УЗИ надпочечников;
- 2) томография (КТ или МРТ) надпочечников;
- 3) экскреторная урография;
- 4) селективная ангиография почечных и надпочечниковых артерий;
- 5) при атипичной локализации опухоли для ее верификации проводят сцинтиграфию с метайодбензилгуанидином (МЙБГ);
- 6) для исключения параганглиом рекомендуется МРТ головы, шеи.

В случаях выявления компонентов семейных синдромов проводят генетические исследования больных и ближайших родственников [9].

Лечение

Радикальным способом лечения феохромоцитомы является хирургическое удаление новообразования.

Важным условием удачной операции является назначение α - и β -адреноблокаторов до оперативного вмешательства.

Для стабилизации артериального давления используются α_1 - и β_1 -адреноблокаторы (тропафен, фентоламин, празозин, доксазозин и др.). Одним из наиболее распространенных препаратов является феноксизбензамин* (Дибензилин). Схема его применения может быть различна. Начальная доза обычно не превышает 10 мг 2–3 раза в день. В дальнейшем эта доза может быть увеличена до 20–40 мг до достижения оптимального эффекта. Критерием эффективности лечения считается появление у больного ортостатической реакции в ответ на изменение положения тела. Некоторые клиницисты считают, что при этой пробе артериальное давление не должно быть ниже 80/45 мм рт. ст. и не превышать 160/90 мм рт. ст., на ЭКГ в течение 2 недель не должно быть отрицательной динамики сегмента ST6 и зубца Т, а экстрасистолы возникали бы не чаще одной в течение 5 мин наблюдения.

При назначении адреноблокаторов следует учитывать возможность коллапса у больных даже при выраженной гиперфункции хромоафинной ткани [15].

Избирательными α -адреноблокаторами являются празозин, теразозин, доксазозин. Они лишены некоторых недостатков феноксизбензамина. Наибольшее применение нашел празозин. Этот препарат является блокатором постсинаптических α_1 -адренорецепторов, препятствует сосудосуживающему влиянию катехоламинов. Понижает АД за счет уменьшения ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце. Расширяет периферические вены, уменьшая также преднагрузку на сердце. Он назначается в дозе 2–5 мг 3–4 раза в день [9].

Избирательная блокада постсинаптических рецепторов не приводит к тахикардии и имеет короткий период действия. Поэтому ускоряется подбор оптимальной дозы препарата, уменьшается период послеоперационной гипотонии.

Принимая во внимание особенности клинических проявлений АГ при различных формах заболевания, лекарственная терапия должна подбираться индивидуально. В частности, при пароксизмальной форме с редкими кризами АГ следует отдавать предпочтение антагонистам кальция (нифедипин, дилтиазем, верапамил и др.). Эти препараты не приводят к резкой гипотонии и ортостатическому коллапсу. Они могут быть использованы у больных

с нормальным артериальным давлением для предупреждения кризов при их провокации.

Многообещающими представляются результаты применения у больных феохромоцитомой α -метилпаратирозина (Метирозин*, Демсер*). Этот препарат блокирует гидроксилирование тирозина, соответственно, приводит к снижению синтеза катехоламинов. Лечение рекомендуется начинать с дозы 250 мг каждые 6 часов, затем доза увеличивается на 250–500 мг в день, иногда до 4 г в сутки. Введение его в дозе 500–2000 мг/сут ликвидирует гиперкатехоламинемия и дает возможность с меньшим риском для больного провести операцию.

При наличии тахикардии или нарушении ритма сердца применяют β -адреноблокаторы, при этом предпочтительно использовать селективные β_1 -адреноблокаторы. Назначение этих препаратов допустимо после осуществления α -блокирующего результата, т. к. в противном случае возможно парадоксальное повышение давления вследствие устранения дилатирующего эффекта адреналина, реализующегося через β_2 -адренорецепторы.

Действие этих препаратов избирательно и направлено на блокаду β_1 -адренорецепторов (не влияют на β_2 -рецепторы), при этом наблюдаются преимущественно кардиальные эффекты. Они снижают силу и уменьшают частоту сердечных сокращений, подавляя проводимость через атриовентрикулярный узел, снижают возбудимость сердца. К этой группе относятся препараты атенолол (Атенобене, Принорм и др.), бисопролол (Конкор, Бисомор и др.), бетаксолол (Глакс, Керлон и др.). За день до плановой операции адреноблокаторы отменяют [20].

В процессе предоперационной подготовки весьма важен динамический контроль за состоянием больного. Недооценка активно секретирующей опухоли связана с высоким риском во время и после операции развития гипертензивных кризов, отека легких, синдрома «неуправляемой гемодинамики», острой сердечной недостаточности.

Настоятельное выполнение этого условия диктуется все той же особенностью опухоли, связанной с гиперпродукцией катехоламинов, не допускающей не только грубых манипуляций при ее удалении, но даже осторожного давления на нее.

Хирургическая тактика при множественной феохромоцитоме окончательно не отработана. При невозможности удаления злокачественной опухоли, рецидиве ее или мультицентричном росте феохромоцитомы, когда невозможна радикальная операция, имеются данные об успешном применении при лечении α -метилпаратирозина феохромоцитомы. Этот препарат в дозе 1–2 г в день приводил к уменьшению опухоли, снижению уровня катехоламинов в плазме и к нормализации артериального давления [9, 15].

После удаления феохромоцитомы артериальное давление быстро нормализуется. Сохранение АД после оперативного вмешательства требует исключения остатков опухоли или наличия эссенциальной гипертензии. Радикальное оперативное вмешательство приводит к практически полному выздоровлению большинства больных. У пациентов с доброкачественной опухолью прогноз наиболее благоприятный, если иметь в виду угрозу повторного развития опухоли. Вероятность появления ее в здоровом надпочечнике или в других тканях организма невелика. При этом наибольшая опасность наблюдается у детей с множественными и эктопическими опухолями.

Литература

1. Platts J. K., Drew P. J., Harvey J. N. Death from pheochromocytoma: lessons from a post-mortem survey // J. R. Coll Physicians. 1995; 29, 299–306.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
3. Патофизиология / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Г. В. Порядина. М., 2014.
4. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 1128 с.
5. http://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_endocrinology/pheochromocytoma.
6. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1112 с.
7. Fryns J. P., Chrzanowska K. Mucosal neuromata syndrome (MEN type IIb (III)) // J. Med. Genet. 1988, 25 (10): 703–706.
8. <http://medical-diss.com/medicina/feohromotsitoma-paraganglioma#ixzz4hsleaayp>.
9. Дедов И. И., Петеркова В. А. Справочник детского эндокринолога. Литтерра, 2014. 528 с.
10. Юкина М. Ю., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г. Феохромоцитома, параганглиома: клиничко-генетические аспекты // Проблемы эндокринологии. 2013, т. 59, № 3, 19–26.
11. Bravo E. L., Tagle R. Pheochromocytoma: state of-the-art and future prospects // Endocr Rev. 2003; 24: 539–553.
12. http://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevaniya_endocrinology/pheochromocytoma.
13. Eisenhofer G. et al. Pheochromocytoma: rediscovery as a catecholamine metabolizing tumor // Endocr Pathol. 2003; 14, 193–212.
14. Lenders J. W., Duh Q. Y., Eisenhofer G. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin Endocrinol Metab. 2014; 99 (6): 1915–1942.
15. Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г., Кузнецов М. С., Юкина М. Ю. Клинические рекомендации

Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы, параганглиомы // Эндокринная хирургия. 2015, т. 9, № 3, с. 15–33.

16. Кушаковский М. С. Феохромоцитомы. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. Л.: Медицина, 1983.
17. Юкина М. Ю., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г., Платонова Н. М. Вторичная (эндокринная) артериальная гипертензия: лекция для врачей // Клиническая медицина. 2016, апрель-май, 44 (4): 501–513.
18. Lenders J. W. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best // JAMA. 2002; 287, 1427–1434.
19. Guller U. et al. Detecting pheochromocytoma: defining the most sensitive test // Ann Surg. 2006; 243, 102–107.
20. <http://www.womanadvice.ru/beta-blokatory-spisok-preparatov>.

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. С. Баронина

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

Феохромоцитома/параганглиома у детей и подростков: причины, патогенез, клиника, диагностика, лечение (часть 2)/ В. В. Смирнов, Н. С. Баронина

Для цитирования: Лечащий врач № 3/2018; Номера страниц в выпуске: 6-8

Теги: надпочечники, опухоль, обследование, диагностика

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права защищены.