

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-006.488:612.11

Современная диагностика феохромоцитомы и параганглиомы. Фокус на хромогранин А

Е. Н. Кравчук¹, У. А. Цой¹, А. С. Крук²,
Е. Ю. Васильева¹, Е. Н. Гринева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральная сеть многопрофильных клиник Клиника
Фомина, ООО «КДФ-СПБ», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кравчук Екатерина Никодимовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
Тел.: 8 (812) 702-37-49.
E-mail: kravchuke@gmail.com

Статья поступила в редакцию
08.09.22 и принята к печати 19.09.22.

Резюме

Цель исследования — проанализировать результаты определения хромогранина А в крови, выполненного в лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, у пациентов с подтвержденным диагнозом феохромоцитомы/параганглиомы (ФПГЛ) и у пациентов с отсутствием данных о нейроэндокринной опухоли (НЭО) по результатам комплексного обследования и определить возможности данного метода в диагностике ФПГЛ. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Были изучены электронные истории болезни пациентов, которым в период с 2015 по 2021 год было выполнено исследование хромогранина А в крови. Пациенты, включенные в анализ, были разделены на 2 группы. В группу 1 (группа исследования) был включен 51 пациент с подтвержденным диагнозом ФПГЛ, в группу 2 (группа контроля) были включены 120 пациентов, которым проводилось обследование в связи с подозрением на наличие НЭО, но диагноз не был подтвержден. Пороговое значение хромогранина А определено с помощью ROC-анализа, в качестве зависимой переменной выбрано наличие ФПГЛ. **Результаты.** Медиана значений хромогранина А в исследуемой группе составила 495,93 мкг/л (0–100). По данным ROC-анализа, оптимальной точкой разделения значения хромогранина А для диагностики ФПГЛ с чувствительностью теста 82,4%, специфичностью 94,2% (площадь под кривой AUC — 0,939, стандартная ошибка — 0,024, 95% доверительный интервал — 0,892–0,986, $p < 0,001$) оказалось значение 97,2 мкг/л. После разделения пациентов с ФПГЛ на 3 подгруппы в зависимости от размера образования надпочечника и распространенности поражения по данным компьютерной томографии (менее 5 см — подгруппа 1, 5 см и более — подгруппа 2, множественное поражение — подгруппа 3), чувствительность порогового значения хромогранина А 97 мкг/л в подгруппе 1 оказалась 70%, в подгруппе 2—95% и в подгруппе 3—82%. **Заключение.** Выполнение анализа крови на хромогранин А может использоваться в качестве эффективного маркера ФПГЛ, дополняя стандартные методы лабораторной диагностики. Данный показатель может быть дополнительным тестом в диагностике ФПГЛ, особенно при наличии крупных образований надпочечников, однако отсутствие повышения хромогранина А не является основанием для исключения диагноза ФПГЛ.

Ключевые слова: хромогранин А, феохромоцитома, параганглиома, диагностика, прогноз

Для цитирования: Кравчук Е. Н., Цой У. А., Крук А. С., Васильева Е. Ю., Гринева Е. Н. Современная диагностика феохромоцитомы и параганглиомы. Фокус на хромогранин А. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):68–78. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-68-78

Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. Focus on chromogranin A

E. N. Kravchuk¹, U. A. Tsoy¹, A. S. Kruk²,
E. Yu. Vasilyeva¹, E. N. Grineva¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Fomin Clinic, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina N. Kravchuk,
Almazov National Medical
Research Centre,
15 Parkhomenko av.,
St Petersburg, 194156 Russia.
Phone: 8 (812) 702-37-49.
E-mail: kravchuke@gmail.com

Received 08 September 2022;
accepted 19 September 2022.

Abstract

Objective. To analyze the results of a laboratory examination for chromogranin A in the blood performed in the laboratory at Almazov National Medical Research Centre in patients with confirmed diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL) and in patients with unconfirmed neuroendocrine tumor based on the results of a comprehensive examination and to determine the possibilities of this method in the diagnosis of PPGL. **Design and methods.** A single-center retrospective cohort study was conducted. Electronic medical histories of patients with valid chromogranin A blood test in the period from 2015 to 2021 were studied. The patients included in the study were divided into 2 groups. Group 1 (study group) included 51 patients with a confirmed diagnosis of PPGL, and Group 2 (control group) included 120 patients, who were examined for suspected neuroendocrine tumor, but the diagnosis was not confirmed. The threshold value of chromogranin A was determined using ROC-analysis, the presence of PPGL was selected as a dependent variable. **Results.** The median of chromogranin A in the study group was 495,93 µg/l (0–100). According to the ROC-analysis, the optimal point of separation of the chromogranin A value for the diagnosis of PPGL with a test sensitivity of 82,4%, specificity of 94,2% (area under curve AUC — 0,939, standard error — 0,024, 95% confidence interval — 0,892–0,986, $p < 0,001$) was 97,2 µg/l. After dividing patients with PPGL into 3 subgroups, depending on the size of the adrenal gland formation and the prevalence of the lesion according to computer tomography (less than 5 cm — subgroup 1, 5 cm or more — subgroup 2, multiple lesion — subgroup 3), the sensitivity of the threshold value of chromogranin A 97 µg/l in subgroup 1 was 70%, in subgroup 2—95% and in subgroup 3—82%. **Conclusions.** Performing a blood test for chromogranin A can be used as an effective marker of PPGL, complementing the standard methods of laboratory diagnostics. This indicator may be an additional factor in the diagnosis of PPGL, especially in the presence of large formations, but the absence of an increase in chromogranin A should not be used to exclude the diagnosis.

Key words: chromogranin A, pheochromocytoma, paraganglioma, diagnosis, prognosis

For citation: Kravchuk EN, Tsoy UA, Kruk AS, Vasilyeva EYu, Grineva EN. Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. Focus on chromogranin A. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(1):68–78. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-68-78

Введение

Феохромоцитомы и симпатическая параганглиома (ФПГЛ) представляют собой катехоламин-продуцирующие нейроэндокринные опухоли (НЭО) надпочечников и вненадпочечниковой хромаффинной ткани соответственно [1, 2]. Параганглиомы (ПГЛ) головы и шеи происходят из парасимпатических ганглиев и не являются источниками катехоламинов [3]. По данным различных исследований, заболеваемость ФПГЛ составляет от 0,5 до 0,8 на 100 000 населения в год [4, 5]. Распространенность заболевания, по данным аутопсийных исследований, может достигать 0,05–0,1 % [6, 7, 8]. Это свидетельствует о том, что у части пациентов ФПГЛ остается не диагностированной прижизненно и может вносить вклад в смертность. Своевременная диагностика ФПГЛ, таким образом, является актуальной проблемой. К основным симптомам опухолей, продуцирующих катехоламины, относят артериальную гипертензию (АГ), головную боль, тахикардию, профузное потоотделение [1, 9]. ФПГЛ выявляют в 0,4–2 % случаев АГ [4, 10–12]. Длительная гиперкатехоламинемия обуславливает не только высокие показатели артериального давления, но и токсическое действие на миокард с развитием кардиосклероза, переходом в дилатацию камер сердца с проявлением клинической картины левожелудочковой сердечной недостаточности [13]. Также повышение уровня катехоламинов в крови служит причиной развития многих клинически значимых нарушений ритма, в том числе желудочковых аритмий, и даже может приводить к развитию катехоламинового шока с неуправляемой гемодинамикой [2, 13]. Таким образом, больные ФПГЛ часто обращаются к терапевтам и кардиологам, и именно от этих специалистов зависит своевременная диагностика заболевания, а значит, и прогноз пациента. Еще одну группу повышенного риска феохромоцитомы (ФХЦ) составляют пациенты со случайно выявленными образованиями надпочечников. Опубликованы данные о том, что среди образований надпочечников, случайно обнаруженных при выполнении компьютерной или магнитной резонансной томографии по причинам, не связанным с эндокринной патологией, ФХЦ может быть обнаружена в 4–5 % случаев [14, 15].

Первоочередной задачей при подозрении на ФПГЛ является лабораторное подтверждение автономной продукции катехоламинов. Учитывая клиническую значимость ФПГЛ, применяемые методы исследования должны обладать высокой специфичностью и высокой чувствительностью. Согласно современным рекомендациям, в качестве скринингового метода при диагностике опухолей, продуцирующих катехоламины, рекомендовано опре-

деление уровня свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов в суточной моче с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЖХ–МС/МС) [1, 9, 16]. Определение уровня свободных метанефринов плазмы имеет большую диагностическую значимость: чувствительность данного теста по многим исследованиям достигает 96–99 %, при этом специфичность составляет от 80 % до 100 % [17–20]. Преимуществом данного метода является возможность его использования в амбулаторных условиях. Однако следует учитывать, что забор крови должен осуществляться после нахождения пациента в положении лежа не менее 30 минут, также необходимо соблюдение условий хранения биологического материала до выполнения анализа, все это может затруднять его проведение и приводить к повышению затрат на диагностику. Альтернативным методом диагностики ФПГЛ является определение суточной экскреции фракционированных метанефринов с мочой. Его чувствительность и специфичность не уступают определению свободных метанефринов плазмы и, по данным различных исследований, составляют 87,5–100 % и 69–99,7 % соответственно [17, 18, 21]. Однако результат зависит от правильности сбора мочи, что трудно проконтролировать в амбулаторных условиях. При проведении исследования у госпитализированных больных необходимо учитывать избыточную активацию симпатoadреналовой системы, которая может оказывать влияние на показатели суточной экскреции фракционированных метанефринов с мочой [22]. Учитывая высокую чувствительность обеих методик, вероятность получения ложноотрицательных результатов низкая. В основном они встречаются в тех случаях, когда размеры опухоли небольшие (< 1 см), если ФПГЛ секретирует только дофамин, а также если имеет место так называемая «молчащая» опухоль, которая не выделяет катехоламины в кровь [23]. Напротив, вероятность ложноположительных результатов при определении как свободных метанефринов плазмы, так и фракционированных метанефринов мочи довольно высока и может достигать 21 % [1, 24]. Неопухоловое повышение этих показателей может быть обусловлено ошибками в преаналитической подготовке образцов, употреблением продуктов, содержащих биогенные амины, приемом некоторых лекарственных препаратов (антибиотики тетрациклинового ряда, резерпин, ингибиторы моноаминоксидазы, адреноблокаторы и другие), физиологическим стрессом, тяжелой соматической патологией, нарушением функции почек (уровень креатинина крови, скорости клубочковой фильтрации) [25].

В связи с этим в предлагаемых сегодня алгоритмах лабораторной диагностики ФПГЛ результатом, подтверждающим наличие опухоли, секретирующей катехоламины, считается повышение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов мочи в 3–4 раза от верхней границы референсного интервала [1, 23, 26, 27]. В случае попадания результатов в так называемую «серую зону» рекомендуется повторить исследование с соблюдением правил и с учетом всех возможных ограничений или использовать другой метод оценки метанефринов [18, 23, 26, 27]. Если при повторной оценке пограничное повышение сохраняется, рекомендовано проведение теста с клонидином [1, 23, 26, 27]. Предлагаемое рядом авторов определение суточной экскреции ванилилминдальной кислоты с мочой [1] не может быть достаточно информативным, так как при высокой специфичности (95–100%) чувствительность этого теста довольно низкая (64%) [10, 23]. Тест с клонидином обладает высокими чувствительностью (100%) и специфичностью (96%) [28]. Однако широкое применение этого теста в клинической практике ограничено по ряду причин: тест должен проводиться в условиях стационара; перед его проведением не менее чем за 48 часов необходима отмена симпатолитиков, включая адреноблокаторы, что не всегда возможно; тест выполняется при артериальном давлении более 110/60 мм рт. ст. и при отсутствии постуральной гипотензии [1]; также во время теста нельзя исключить развитие гипотензии. Кроме этого, необходимо учитывать, что данные о высоких специфичности и чувствительности теста с клонидином не были подтверждены в проспективных исследованиях [9, 29]. Таким образом, поиск и включение в алгоритмы лабораторной диагностики ФПГЛ других дополнительных методов исследования остаются актуальными, существующие методики лабораторных тестов не всегда позволяют подтвердить или отвергнуть диагноз с максимальной точностью. В качестве одного из дополнительных методов предложено определение хромогранина А в крови [27, 30, 31]. Хромогранин А — универсальный диагностический иммуногистохимический и биологический маркер НЭО, поскольку он содержится в большинстве секреторных нейроэндокринных клеток [32, 33]. Возможность использования хромогранина А в диагностике ФПГЛ обусловлена тем, что эти опухоли имеют нейроэндокринное происхождение. Существенным преимуществом этого теста является возможность выполнения в амбулаторных условиях, отсутствие необходимости соблюдать специальную диету, отсутствие влияния стресса на результат исследования. Наиболее значимым ограничением этого теста

является повышение хромогранина А на фоне приема блокаторов протонной помпы, однако оно полностью обратимо после отмены препарата на 2 недели [34]. Также при назначении этого исследования следует учитывать, что хромогранин А повышается при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, а также при хронической почечной недостаточности [35–39].

Роль хромогранина А в диагностике ФПГЛ остается до конца не изученной и является предметом многих научных дискуссий. Данные о специфичности и чувствительности этого показателя противоречивы [32, 40, 41, 51, 52], и окончательное мнение о месте указанного биологического маркера в алгоритме диагностики опухолей, продуцирующих катехоламины, не определено.

Цель исследования — проанализировать результаты определения хромогранина А в крови, выполненного в лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, у пациентов с подтвержденным диагнозом ФПГЛ и у пациентов с отсутствием данных о НЭО по результатам комплексного обследования и определить возможности данного метода в диагностике ФПГЛ.

Материалы и методы

Было проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Для выявления пациентов, которым выполнялся анализ крови на хромогранин А, была изучена база данных лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период с 2015 по 2021 год. Было найдено 317 результатов тестов на хромогранин А, выполненных амбулаторным и стационарным пациентам. Затем в системе регистрации медицинских данных Quality Management System были изучены электронные истории болезни этих больных с целью отбора случаев, соответствующих критериям включения. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 лет и старше, которые были обследованы с целью диагностики ФПГЛ и у которых диагноз был верифицирован (группа 1), а также мужчины и женщины в возрасте от 18 лет и старше, обследованные в связи с подозрением на НЭО, у которых этот диагноз не был подтвержден по результатам комплексного обследования (группа 2). В исследование не включали пациентов, которые принимали блокаторы протонной помпы или блокаторы H₂-рецепторов гистамина на момент забора крови для проведения исследования хромогранина А, а также пациентов, у которых на момент обследования были выявлены острые инфекционные заболевания или тяжелая сопутствующая соматическая патология.

Группа 1

Диагностика ФПГЛ выполнялась согласно существующим рекомендациям [1, 9] и включала лабораторную, топическую, а в случаях оперативного лечения — гистологическую и иммуногистохимическую диагностику.

Критерии лабораторной диагностики ФПГЛ:

- повышение суточной экскреции метанефринов/норметанефринов с мочой по сравнению с данными референсных значений лаборатории;
- повышение уровня метанефринов/норметанефринов плазмы крови по сравнению с данными референсных значений лаборатории;
- повышение уровня катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин) плазмы по сравнению с данными референсных значений лаборатории.

Диагноз считался подтвержденным при наличии как минимум двух лабораторных критериев или двукратно подтвержденного одного лабораторного критерия. Если результаты лабораторного обследования свидетельствовали против наличия ФПГЛ, дальнейшее обследование пациента не проводилось.

Топическая диагностика ФПГЛ проводилась с использованием:

- компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- компьютерной томографии органов грудной клетки;
- компьютерной томографии органов малого таза;
- позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ-18F-ФДГ) всего тела;
- позитронно-эмиссионной томографии с 68Ga-DOTATATE, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ-68Ga-DOTATATE) всего тела;
- скинтиграфии с 123I-MIBG всего тела.

У пациентов, которым проводилось хирургическое лечение, выполнялись и гистологическое и иммуногистохимическое исследования удаленного материала. Диагноз ФПГЛ был подтвержден во всех случаях.

Группа 2

В группу 2 были включены пациенты, которых обследовали с целью исключения вторичной АГ эндокринного генеза, пациенты со случайно выявленными образованиями надпочечников, а также пациенты, которых обследовали в связи с жалобами на нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Все эти пациенты были обследованы согласно существующим рекомендациям, и данных за наличие НЭО у них получено не было.

Определение хромогранина А в сыворотке крови производилось следующим образом. Уровень хромогранина А в центральной клинической диагностической лаборатории определялся набором реагентов для ручного планшетного иммуноферментного анализа: Хромогранин А, ИФА (Labor Diagnostika Nord — LDN, Германия). Измерение оптической плотности проводилось с использованием планшетного ридера фотометра BioRad 680 при длине волны 450 нм (с применением референсного фильтра 650 нм), оценка результатов измерения с помощью программного обеспечения Zemfira. Диапазон референсных значений составляет 0–100 мкг/л.

Статистический анализ был проведен с использованием пакета IBM SPSS Statistics v. 23. Поскольку распределение показателей не было нормальным, данные представлены в виде медианы и квартилей [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Значимость различий оценивалась с помощью критерия χ -квадрат Пирсона с поправкой Йетса, а для непрерывных данных сравнение проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Поиск точки разделения уровня хромогранина А для диагностики ФХЦ с расчетом чувствительности и специфичности проводился на основании кривых операционных характеристик (ROC-анализ). В качестве оптимальной точки разделения был принят показатель уровня хромогранина А, при котором определялась максимальная сумма чувствительности и специфичности метода, рассчитанная по результатам ROC-анализа.

Результаты

В окончательный анализ был включен 171 пациент. Диагноз ФПГЛ был подтвержден у 51 пациента, они составили группу 1 (группа исследования). Из них у 45 пациентов была обнаружена ФХЦ, у 3 — ПГЛ, у 3 — сочетание ФХЦ и ПГЛ. У 6 пациентов из группы 1 отмечался рецидив ФХЦ, у троих — первично множественное поражение. На момент публикации статьи 28 пациентам было выполнено генетическое тестирование с использованием метода секвенирования нового поколения (next generation sequencing), из них у 18 пациентов патогенных вариантов генов выявлено не было, у 10 пациентов выявлены варианты генов, ассоциированных с развитием ФПГЛ и других заболеваний надпочечников. Более подробно характеристика пациентов группы 1 представлена в таблице 1. В группу 2 (группа контроля) вошли 120 пациентов, которым проводилось определение уровня хромогранина А в рамках обследования на предмет наличия НЭО, однако данный диагноз не был подтвержден. Группы 1 и 2 не отличались по полу и возрасту (табл. 2).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ГРУППУ 1

Признак	Количество пациентов, n	
Пациенты с ФПГЛ	51	
▪ ФХЦ	45	
▪ ПГЛ	3	
▪ ФХЦ + ПГЛ	3	
Пол, жен/муж	35/16	
Количество опухолей	Солидные	Множественные
	40	11
Локализация опухоли	ФХЦ 38 ПГЛ 2 (малого таза; средостения)	ФХЦ (множественная/двусторонняя) 6 ФХЦ + ПГЛ 4 ПГЛ 1
Рецидив	6	
Метастазы	3	
Результаты генетического тестирования (n = 28)	VHL — 3 MEN2 — 2 SDHB — 1 APC — 1 KCNJ5 — 1 ZNRFB3 — 1 FH — 1 Патогенных вариантов не выявлено — 18	
Размеры по результатам визуализирующих методик обследования	20	
▪ менее 5 см	17	
▪ 5–10 см	2	
▪ более 10 см	11	
▪ множественное поражение, ПГЛ		
Прооперированные пациенты	ФХЦ 39 (однократно 31, повторные вмешательства 8) ПГЛ 4 (однократно 2, повторные вмешательства 2)	

Примечание: ФПГЛ — феохромоцитома/параганглиома; ФХЦ — феохромоцитома; ПГЛ — параганглиома.

В исследуемой группе медиана хромогранина А составила 495,93 мкг/л [128,9; 560], что значительно превышало референсные значения. В этой группе уровень хромогранина А у 42 из 51 пациента (82,4%) превышал верхнюю границу референсного интервала, а его медиана составила 587,86 мкг/л [209,3; 699,5]. В 9 случаях из 51 (17,6%) уровень хромогранина А не превышал верхнее пороговое значение, и его медиана составила 66,94 мкг/л [35,8; 79,0]. Медиана хромогранина А в группе контроля составила 57,25 мкг/л [37,9; 73,7], что соответствовало референсным значениям. Во всех случаях уровень хромогранина А не превышал верхнюю границу нормы.

По результатам ROC-анализа, значение хромогранина А 97,2 мкг/л оказалось оптимальной точкой разделения для диагностики ФПГЛ с чувствительностью теста 82,4% и специфичностью 94,2% (пло-

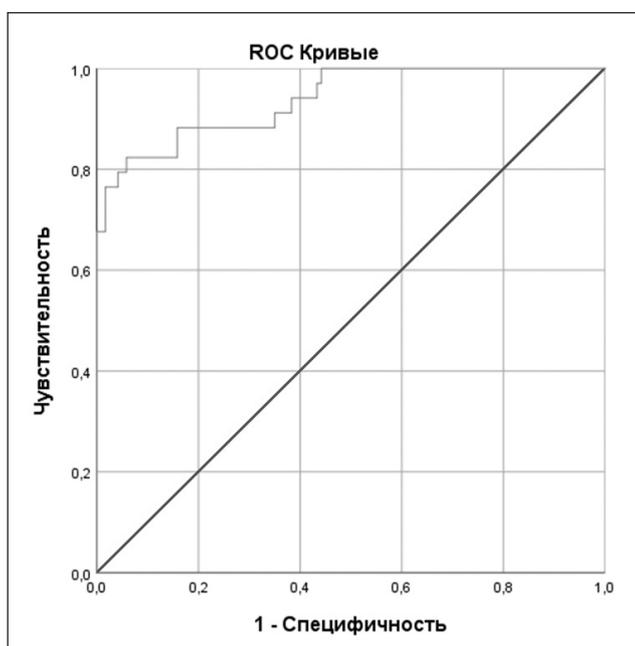
щадь под кривой, area under curve (AUC) — 0,939, стандартная ошибка — 0,024, 95% доверительный интервал — 0,892–0,986) ($p < 0,001$). ROC-кривая представлена на рисунке. Чувствительность и специфичность других пороговых значений хромогранина А по данным ROC-анализа представлены в таблице 3. Для точки разделения 100 мкг/л, используемой в лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, чувствительность составила 79%, а специфичность — 96%.

Была рассчитана чувствительность порогового значения хромогранина А 97 мкг/л в группах с различными размерами образований по данным компьютерной томографии. Пациенты группы исследования были разделены на 3 подгруппы в зависимости от размера образования: в 1-ю подгруппу (диаметр опухоли менее 5 см) вошло 20 пациентов, во 2-ю (диаметр опухоли 5 и более см) — 19 пациен-

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Характеризующий признак	Группа 1 группа исследования (n = 51)	Группа 2 группа контроля (n = 120)
Количество, n	51	120
Мужчины, n	16 (31,3%)	30 (25%)
Женщины, n	35 (68,7%)	90 (75%)
Возраст, г	47,9 [37,5; 61,2] (18; 81)	54,6 [40,7; 64,7] (20; 73)

Рисунок. ROC-кривая, построенная для определения оптимального порогового значения хромогранина А



тов, в 3-ю подгруппу (множественное поражение — ФХЦ и ПГЛ) — 12 пациентов. Медиана значения хромогранина А в 1-й подгруппе составила 174,9 [82,0; 255,5] мкг/л, во второй — 579,5 [338,0; 900,0] мкг/л, в третьей — 452,8 [191,9; 1125,2] мкг/л. Чувствительность порогового значения хромогранина А 97 мкг/л в подгруппе 1 оказалась 70%, в подгруппе 2—95% и в подгруппе 3—82%.

Обсуждение

Диагностика ФПГЛ остается актуальной проблемой. Основная роль в лабораторной диагностике заболевания отводится определению свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов в суточной моче с использованием метода ВЖХ–МС/МС [1, 9]. Достоверным считается превышение данных показателей в 3–4 раза от верхней границы нормы (ВГН) [18, 23, 26, 27]. Превышение менее чем в 3 раза от ВГН не исключает наличие опухоли, продуцирующей катехоламины, хотя вероятность этого ниже. Так, по данным D. Hirsch и соавторов (2019), из 59 пациентов с под-

Таблица 3

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПОРОГОВЫХ ЗНАЧЕНИЙ ХРОМОГРАНИНА А

№	Пороговое значение хромогранина А	Чувствительность	Специфичность
1	37,915	1,000	0,250
2	48,645	1,000	0,425
3	59,195	0,941	0,592
4	69,970	0,882	0,667
5	79,805	0,882	0,792
6	97,205	0,824	0,942
7	105,750	0,765	0,967
8	131,750	0,676	0,992
9	150,980	0,676	1,000
10	340,925	0,412	1,000
11	698,960	0,176	1,000

твержденным диагнозом ФПГЛ у 15 (25,4%) уровень фракционированных метанефринов мочи был $\geq 1,5 \times \text{ВГН}$ и $< 3 \times \text{ВГН}$ [42]. В качестве основного метода для верификации диагноза в сомнительных случаях большинство современных алгоритмов рекомендует проведение теста с клонидином [1, 18, 23, 26, 27]. Однако данные о высокой чувствительности и специфичности этого теста были получены при оценке норметанефрина в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией [28], доступность которого ограничена во многих медицинских учреждениях. Отсутствие данных проспективных исследований, подтверждающих высокую эффективность данного теста [9, 29], также препятствует его широкому внедрению. В связи с этим многие исследователи предлагают в качестве дополнительного метода диагностики ФПГЛ использовать определение хромогранина А в сыворотке крови [31].

Хромогранин А является представителем семейства гранинов и представляет собой кислый мономерный гликопротеин, состоящий из 439 аминокислот, молекулярная масса — 49 кДа. Хромогранин А впервые был выделен в 1984 году из хромоафинных клеток мозгового вещества надпочечников учеными D. T. O'Connor и соавторами. Однако считается, что хромогранин А является довольно универсальным биологическим маркером. Так, его повышенные концентрации регистрируются при опухолях хромоафинной ткани (ФХЦ, ПГЛ, нейробластомы), паратиреомах, бронхопульмональных НЭО, медуллярном раке щитовидной железы, гастроэнтеропанкреатических НЭО, аденомах гипофиза и других [43, 44]. Хромогранин А синтезируется и выделяется путем экзоцитоза как в функционирующих, так и в нефункционирующих НЭО [45]. По результатам исследований была продемонстрирована связь между уровнем хромогранина А в крови и размером опухолевого образования, его распространенностью и наличием метастазирования [46, 47].

Впервые данные об использовании хромогранина А для диагностики ФХЦ опубликовал R. J. Hsiao с соавторами в 1991 году, по результатам обследования чувствительность и специфичность данного теста составила 83% и 96% соответственно [48]. В нашем исследовании при помощи ROC-анализа мы рассчитали пороговое значение хромогранина А, которое оказалось близким к верхнему пределу референсного значения 100 мкг/л, используемого в нашей лаборатории, и составило 97,2 мкг/л. Чувствительность его оказалась 82,4%, а специфичность 94,2%. Чувствительность точки разделения 100 мкг/л оказалась чуть ниже — 79%, а специфичность немного выше — 96%, что свидетель-

ствовало в пользу информативности используемого в нашей лаборатории верхнего порогового значения. Интересно, что наши результаты оказались близки к данным R. J. Hsiao и соавторов (1991) [48]. При анализе данных других исследователей мы обнаружили, что в большинстве случаев для хромогранина А действительно характерна высокая специфичность, сопоставимая со специфичностью основных методов диагностики ФПГЛ, но довольно низкая чувствительность [30, 32, 40]. Так, R. Bilek и соавторы (2017) в своем исследовании по сравнению методов диагностики ФПГЛ (среди 55 пациентов и 123 пациентов группы контроля) показали, что специфичность определения свободных метанефрина и норметанефрина в плазме крови составила 100%, а чувствительность 96%, в то время как хромогранина А — 96%, а чувствительность — 93% [40]. По данным этих же авторов, опубликованным в 2019 году, после увеличения группы пациентов до 71 человека специфичность и чувствительность свободных метанефринов плазмы оказались 99% и 97% соответственно, а хромогранина А — 92% и 90% [32]. Вместе с тем по данным исследователей из клиники Мауо, опубликованным в 2008 году, при обследовании 140 пациентов, у 40 из которых был подтвержден диагноз ФПГЛ, специфичность хромогранина А в диагностике заболевания была ниже — 89%, а чувствительность 87%, но и специфичность теста определения фракционированных метанефринов с мочой оказалась 80%, а чувствительность — 91% [30]. Возможно, отличия показателей специфичности и чувствительности хромогранина А в диагностике ФПГЛ обусловлены различиями в выборе группы контроля.

Учитывая то, что чувствительность хромогранина А в диагностике ФПГЛ, согласно данным большинства авторов, уступает основным методам диагностики, применение хромогранина А для скрининга опухолей, продуцирующих катехоламины, нецелесообразно. Однако высокая специфичность данного показателя позволяет рассматривать его в качестве дополнительного метода исследования в тех случаях, когда уровень повышения свободных метанефринов плазмы крови или фракционированных метанефринов мочи находится в «серой зоне». В отличие от теста с клонидином, рекомендованного в таких случаях, исследование хромогранина А в крови имеет ряд преимуществ: исследование может выполняться амбулаторно, забор крови не требует специальной подготовки, не требует отмены адреноблокаторов, не требует соблюдения специальной диеты. Также высокая специфичность этого показателя позволяет использовать его в качестве биомаркера рецидива или неполного удаления

опухоли у больных с ФПГЛ, у которых до операции он был повышен.

Особое место определение хромогранина А в крови может иметь в диагностике случайно выявленных образований надпочечников, особенно больших размеров. Распространенность ФХЦ среди случайно выявленных образований надпочечников может достигать 4–5 % [14, 49]. С увеличением доступности высокочувствительных методов исследования, таких как компьютерная томография и магнитная резонансная томография, а также в связи с увеличением частоты выполнения компьютерной томографии органов грудной клетки в течение последних лет в связи с эпидемией COVID-19 количество случайно выявленных образований надпочечников растет. ФХЦ могут встречаться среди таких образований, при этом у пациента могут отсутствовать клинические проявления заболевания. Так, по данным R. Korpetschke и соавторов (2009), 30 % ФХЦ выявляется случайно, в то время как типичная клиническая картина заболевания была только в 10 % случаев [50]. В случаях так называемых «молчащих ФХЦ», при которых уровни свободных метанефринов плазмы и фракционированных метанефринов мочи могут быть не повышенными, оценка хромогранина А может быть полезной, особенно в тех случаях, когда размер образования большой. В этой связи заслуживающим внимания результатом нашего исследования можно считать повышение чувствительности в подгруппе более крупных (более 5 см) образований надпочечника до 95 %. Наши данные соответствуют результатам других исследований, в которых была выявлена положительная связь между уровнем хромогранина А и размером опухоли, в отличие от уровня метанефринов плазмы [22, 23]. Таким образом, при случайно выявленном образовании надпочечника размером более 5 см, в случае отсутствия повышения показателей тестов, указывающих на гиперсекрецию катехоламинов, повышение хромогранина А с высокой долей вероятности может указывать на «молчащую ФХЦ» и быть основанием для выполнения дополнительных визуализирующих методов исследования, например ПЭТ/КТ-18F-ФДГ, ПЭТ/КТ-18F-ДОРА, сцинтиграфии с ^{123I}-MIBG.

Полученные нами данные подтверждаются результатами других исследователей [32, 40, 41, 51, 52] и свидетельствуют в пользу актуальности рассмотрения вопроса включения определения хромогранина А в современные алгоритмы диагностики ФПГЛ.

К недостаткам нашего исследования можно отнести ретроспективный дизайн, относительно небольшое количество больных ФПГЛ. Для подтверждения полученных результатов требуется про-

ведение дальнейших проспективных исследований в данной области.

Заключение

Определение хромогранина А может быть использовано в диагностике ФПГЛ в качестве дополнительного метода исследования. Повышение этого биомаркера подтверждает наличие опухоли, продуцирующей катехоламины. Отсутствие повышения хромогранина А не исключает наличия ФПГЛ, и при высоком подозрении требуется применение других методик, включая тест с клонидином. При образованиях надпочечников размером более 5 см повышение уровня хромогранина А может с высокой долей вероятности указывать на ФХЦ.

Финансирование / Funding

Исследование было выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075–15–2022–301 от 20.04.2022). / The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement № 075–15–2022–301, 20.04.2022).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Юкина М. Ю. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. Эндокринная хирургия. 2015;9(3):15–33 [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Bel'tsevich DG, Kuznetsov NS, Yukina MYu. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15–33. In Russian].
2. Бельцевич Д. Г., Трошина Е. А., Юкина М. Ю. Феохромоцитомы. Проблемы эндокринологии. 2010;56(1):63–71 [Bel'tsevich DG, Troshina EA, Iukina Miu. Pheochromocytoma. *Problemy Endokrinologii = Problem Endocrinology*. 2010;56(1):63–71. In Russian].
3. Williams MD, Tischler AS. Update from the 4th edition of the World Health Organization Classification of head and neck tumours: paragangliomas. *Head Neck Pathol*. 2017;11(1):88–95.
4. Ariton M, Juan CS, AvRuskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract*. 2000;6(3):249–252.
5. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc*. 1983;58(12):802–804.
6. Platts JK, Drew PJ, Harvey JN. Death from phaeochromocytoma: lessons from a post-mortem survey. *J R Coll Phys Lond*. 1995;29(4):299–306.
7. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Phaeochromocytomas discovered during coronal

- autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med.* 2000;30(6):648–652.
8. Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg.* 2000;179(3):212–215.
 9. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915–1942.
 10. Moore TJ, Williams GH. Adrenal causes of hypertension. *Compr Ther.* 1978;4(12):46–52.
 11. Badui E, Mancilla R, Szymanski JJ, Garcia-Rubi D, Estanol B. Diverse clinical manifestations of pheochromocytomas. *Angiology.* 1982;33(3):173–182.
 12. Tucker RM, Labarthe DR. Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 through 1975. *Mayo Clin Proc.* 1977;52(9):549–555.
 13. Бельцевич Д. Г., Кузнецов А. Б., Лысенко М. А., Кац Л. Е., Гомжин И. С., Юкина М. Ю. Катехоламин-индуцированная кардиомиопатия у больных феохромоцитомой. *Эндокринная хирургия.* 2013;7(1):16–22 [Beltsevich DG, Kuznetsov AB, Lysenko MA, Kats LE, Gomgjin IS, Yukina MY. Catecholamine-induced cardiomyopathy in patients with pheochromocytoma. *Endocrine Surgery.* 2013;7(1):16–22. In Russian].
 14. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study group on adrenal tumors of the Italian society of endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637–644.
 15. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25(2):309–340.
 16. Lenders JW, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2020;38(8):1443–1456. Doi:10.1097/HJH.0000000000002438
 17. Юкина М. Ю., Давтян Д. А., Трошина Е. А., Платонова Н. М. Хромогранин А в диагностике феохромоцитомы: обзор литературы. *Consilium Medicum.* 2018;20(4):63–66 [Yukina MY, Davtyan DA, Troshina EA, Platonova NM. Chromogranin A in the diagnosis of pheochromocytoma: review. *Consilium Medicum.* 2018;20(4):63–66. In Russian].
 18. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *J Am Med Assoc.* 2002;287(11):1427–1434. doi:10.1001/jama.287.11.1427
 19. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemssen JJ, Friberg P, Jacobs MS et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 1995;123(2):101–109.
 20. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(2):92–102.
 21. Lenders JW, Pacak K, Eisenhofer G. New advances in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma: moving beyond catecholamines. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:29–40. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04410.x
 22. Kline TG, Boyd J, Sadrzadeh HSM, Leung AA. Inpatient measurements of urine metanephrines are indistinguishable from pheochromocytoma: retrospective cohort study. *Am J Med.* 2021;134(8):1039–1046.
 23. van Berkel A, Lenders JWM, Timmers HJLM. Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):R109–R119. doi:10.1530/EJE-13-0882
 24. Yu R, Wei M. False positive test results for pheochromocytoma from 2000 to 2008. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010;118(9):577–585.
 25. de Jong WH, Eisenhofer G, Post WJ, Muskiet FA, de Vries EG, Kema IP. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2841–2849. doi:10.1210/jc.2009-0303
 26. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma—an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol.* 2020;35(4):581–594. doi:10.1007/s00467-018-4181-2
 27. Mariani-Costantini R, editor. *Paraganglioma. A multidisciplinary approach* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications, 2019. doi:10.15586/paraganglioma.2019
 28. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P, Lenders JW, Keiser HR et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2656–2666. doi:10.1210/jc.2002-030005
 29. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: an approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(2):101346. doi:10.1016/j.beem.2019.101346
 30. Algerciras-Schimmich A, Preissner CM, Young WF, Singh RJ, Grebe SKG. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocr Metab.* 2008;93(1):91–95.
 31. Carbonero RG, Teresa FM, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casanovas M, Robledo M, Tena I et al. Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(10):1995–2019. doi:10.1007/s12094-021-02622-9
 32. Bilek R, Vlček P, Šafařík L, Michalský D, Novák K, Dušková J et al. Chromogranin A in the laboratory diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancers (Basel).* 2019;11(4):586. doi:10.3390/cancers11040586
 33. Al-Risi ES, Al-Essry FS, Mula-Abed WS. Chromogranin A as a biochemical marker for neuroendocrine tumors: a single center experience at royal hospital, Oman. *Oman Med J.* 2017;32(5):365–370. doi:10.5001/omj.2017.71
 34. Mosli HH, Dennis A, Kocha W, Asher LJ, van Uum SHM. Effect of short-term proton pump inhibitor treatment and its discontinuation on chromogranin A in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):E1731–E1735.
 35. Marotta V, Zatelli MC, Sciammarella C, Ambrosio MR, Bondanelli M, Colao A et al. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: More flaws than fame. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(1):R11–R29. doi:10.1530/ERC-17-0269
 36. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A—biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2427–2443. doi:10.1245/s10434-010-1006-3
 37. Estensen ME, Hognestad A, Syversen U, Squire I, Ng L, Kjekshus J et al. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006;152(5):927.e1–927.e6.
 38. Jansson AM, Rosjo H, Omland T, Karlsson T, Hartford M, Flyvbjerg A et al. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2009;30(1):25–32.
 39. O'Connor DT, Pandlan MR, Carlton E, Cervenka JH, Hsiao RJ. Rapid radioimmunoassay of circulating chromogranin A: in vitro stability, exploration of the neuroendocrine character of neoplasia, and assessment of the effects of organ failure. *Clin Chem.* 1989;35(8):1631–1637.

40. Bílek R, Zelinka T, Vlček P, Dušková J, Michalský D, Novák K et al. Radioimmunoassay of chromogranin A and free metanephrines in diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res*. 2017;66(Suppl3):S397–S408. doi:10.33549/physiolres.933719

41. Grossrubatscher E, Dalino P, Vignati F, Gambacorta M, Pugliese R, Boniardi M et al. The role of chromogranin A in the management of patients with pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(3):287–293. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02591.x

42. Hirsch D, Grossman A, Nadler V, Alboim S, Tsvetov G. Pheochromocytoma: Positive predictive values of mildly elevated urinary fractionated metanephrines in a large cohort of community dwelling patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019; 21(10):1527–1533.

43. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1967–1973. doi:10.1200/JCO.2006.10.1535

44. Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, Campana D, Isidori A, Lania A et al. Chromogranin A: from laboratory to clinical aspects of patients with neuroendocrine tumors. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018:8126087. doi:10.1155/2018/8126087

45. Yang X, Yang Y, Li Z, Cheng C, Yang T, Wang C et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0124884. doi:10.1371/journal.pone.0124884

46. Andersen KF, Altaf R, Krarup-Hansen A, Kromann-Andersen B, Horn T, Christensen NJ et al. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas — the importance of a multidisciplinary approach. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(2):111–119. doi:10.1016/j.ctrv.2010.07.002

47. d'Herbomez M, Gouze V, Huglo D, Nocaudie M, Pattou F, Proye C et al. Chromogranin A assay and (131) I–MIBG scintigraphy for diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *J Nucl Med*. 2001;42(7):993–997.

48. Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyuddin MA, O'Connor DT. Chromogranin A storage and secretion: sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(1):33–45.

49. Cyranska-Chyrek E, Szczepanek-Parulska E, Olejarz M, Ruchala M. Malignancy risk and hormonal activity of adrenal incidentalomas in a large cohort of patients from a single tertiary reference center. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(10): 1872.

50. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):355–361.

51. Bílek R, Šafařík L, Ciprová V, Vlček P, Lisá L. Chromogranin A, a member of neuroendocrine secretory proteins as a selective marker for laboratory diagnosis of pheochromocytoma. *Physiol Res*. 2008;57(Suppl1):171–179. doi:10.33549/physiolres.931502

52. Giovanella L, Squin N, Ghelfo A, Ceriani L. Chromogranin A immunoradiometric assay in diagnosis of pheochromocytoma: comparison with plasma metanephrines and 123I–MIBG scan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;50(4):344–347.

Информация об авторах

Кравчук Екатерина Никодимовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–3124–1512, e-mail: kravchuke@gmail.com;

Цой Ульяна Александровна — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей НЦМУ «Центр персонализированной

медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–4013–4831, e-mail: utsoi@mail.ru;

Крук Анастасия Сергеевна — врач-эндокринолог, Федеральная сеть многопрофильных клиник Клиника Фомина, ООО «КДФ-СПБ», ORCID: 0000–0002–1898–0743, e-mail: ya.stasya-9428@yandex.ru;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–2115–8873, e-mail: vasil'eva_eyu@almazovcentre.ru;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–0042–7680, e-mail: grineva_e@mail.ru.

Author information

Ekaterina N. Kravchuk, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Neuroendocrine Tumors, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–3124–1512, e-mail: kravchuke@gmail.com;

Uliana A. Tsoy, MD, PhD, Head, Laboratory of Neuroendocrine Tumors, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–4013–4831, e-mail: utsoi@mail.ru;

Anastasia S. Kruk, MD, Endocrinologist Fomin Clinic, ORCID: 0000–0002–1898–0743, e-mail: ya.stasya-9428@yandex.ru;

Elena Yu. Vasilyeva, MD, Head, Central Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–2115–8873, e-mail: vasil'eva_eyu@almazovcentre.ru;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0003–0042–7680, e-mail: grineva_e@mail.ru.