ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-006.04

Норадреналин-секретирующая параганглиома: описание клинического случая

А. В. Барсуков, Н. Н. Корнейчук, И. Н. Песикин, А. В. Гордиенко, Г. Г. Хубулава
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Барсуков Антон Владимирович,
ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России,
ул. академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: gtvmeda@mail.ru

Статья поступила в редакцию 18.11.16 и принята к печати 28.12.16.

Резюме

Среди редко встречающихся причин вторичных артериальных гипертензий традиционно рассматривается феохромоцитома — опухоль из хромаффинных клеток надпочечников. Параганглиома — хромаффинома вненадпочечниковой локализации. Высокие показатели артериального давления в условиях нейрогормонального эксцесса оказывают ускоренное разрушительное воздействие на органы-мишени. Мозаичность клинической картины феохромоцитомы/параганглиомы создает трудности для своевременной диагностики и диктует необходимость применения междисциплинарного подхода. В статье приведено описание клинического случая норадреналин-секретирующей параганглиомы забрюшинного пространства у женщины среднего возраста. Показан комплексный подход к оценке диагноза и характера поражения органов-мишеней. Акцентировано внимание на особенностях ренинового статуса. Продемонстрирована закономерная динамика показателей состояния сердечно-сосудистой системы, нейрогормональной регуляции кровообращения, углеводного обмена после успешного хирургического лечения заболевания.

Ключевые слова: феохромоцитома, параганглиома, артериальная гипертензия, рениновый статус, клинический случай, наблюдение

Для цитирования: Барсуков А. В., Корнейчук Н. Н., Песикин И. Н., Гордиенко А. В., Хубулава Г. Г. Норадреналин-секретирующая параганглиома: описание клинического случая. Артериальная гипертензия. 2017;23(3):231–242. ***doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-231-242***

Norepinephrine-secreting paraganglioma: a clinical case

A. V. Barsukov, N. N. Korneychuk, I. N. Pesikin, A. V. Gordienko, G. G. Khubulava
Kirov Military Medical Academy,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Anton V. Barsukov,
Kirov Military Medical Academy,
6 Academician cian Lebedev street,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: gtvmeda@mail.ru

Received 18 November 2016;
accepted 28 December 2016.

Abstract

Among the rare causes of secondary hypertension pheochromocytoma is traditionally considered. It represents a chromaffin tumor of the adrenal glands. Paraganglioma is an extra-adrenal chromaffinoma. High blood pressure due to the neurohormonal excess accelerates target organ damage. Variable manifestations of pheochromocytoma/paragangliomaclinical make more difficult timely diagnosis and dictate the need of multidisciplinary approach. We present a clinical case of norepinephrine-secreting retroperitoneal paraganglioma in a middle-aged female. An integrated approach to the diagnosis and the assessment of target organ damage is suggested. The features of renin status are highlighted. The case also demonstrates appropriate dynamics of the cardiovascular parameters, neurohormonal regulation of blood circulation, and carbohydrate metabolism after successful surgical treatment of chromaffin tumor.

Key words: pheochromocytoma, paraganglioma, hypertension, renin status, clinical case, follow-up

For citation: Barsukov AV, Korneychuk NN, Pesikin IN, Gordienko AV, Khubulava GG. Norepinephrine-secreting paraganglioma: a clinical case. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(3):231–242. ***doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-231-242***

Введение

Согласно определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (2004) феохромоцитома представляет собой опухоль, исходящую из хромаффинных клеток надпочечников, секретирующих один или несколько катехоламинов: адреналин, норадреналин, дофамин. В редких случаях эти новообразования являются гормонально неактивными. Параганглиомой считается опухоль, происходящая из вненадпочечниковой хромаффинной ткани симпатических паравертебральных ганглиев грудной клетки, живота и таза. Параганглиомы также могут происходить из парасимпатических ганглиев (нехромаффинная ткань, а, следовательно, не секретирующая катехоламины), расположенных вдоль языкоглоточного, блуждающего нервов в области шеи и в основании черепа, а также главных артерий [1]. Известно, что общепопуляционный показатель распространенности всех форм артериальной гипертензии (АГ) составляет 30–45 % [2]. Среди больных АГ частота выявления феохромоцитомы или параганглиомы колеблется от 0,2 до 0,6 % [3]. Встречаемость хромаффином среди пациентов с инциденталомами надпочечников составляет 5 %. В мозговом веществе надпочечников локализуется приблизительно 80–85 % случаев опухолей из хромаффинной ткани (феохромоцитомы), 15–20 % хромаффином имеет вненадпочечниковое расположение (параганглиомы) [4]. До 50–80 % параганглиом представлены опухолью Цуккеркандля, исходящей из парааортального симпатического ганглия в месте ответвления нижней брыжеечной артерии из аорты [5]. Учитывая редкую встречаемость феохромоцитом и параганглиом в реальной клинической практике, таковые на протяжении длительного времени могут оставаться недиагностированными. Считается, что каждая вторая опухоль хромаффинной природы при жизни остается не выявленной. У трети

пациентов возникновение хромаффином ассоциировано с наличием наследственных мутаций [6]. 10–17 % хромаффинных опухолей оказываются злокачественными [7]. Главным клиническим признаком феохромоцитомы/параганглиомы служит стойкий высокий уровень АД. Недостаточная настороженность и слабая осведомленность практикующих врачей, главным образом амбулаторно-поликлинического звена, применительно к этой проблеме значительно пролонгируют верификацию правильного диагноза. Следовательно, несвоевременность инициации адекватного лечения заболевания способствует возникновению грозных, а зачастую фатальных сердечно-сосудистых осложнений [8]. Ниже приведен клинический случай, демонстрирующий особенности диагностического поиска и подходов к лечению параганглиомы, протекавшей со стойкой тяжелой АГ.

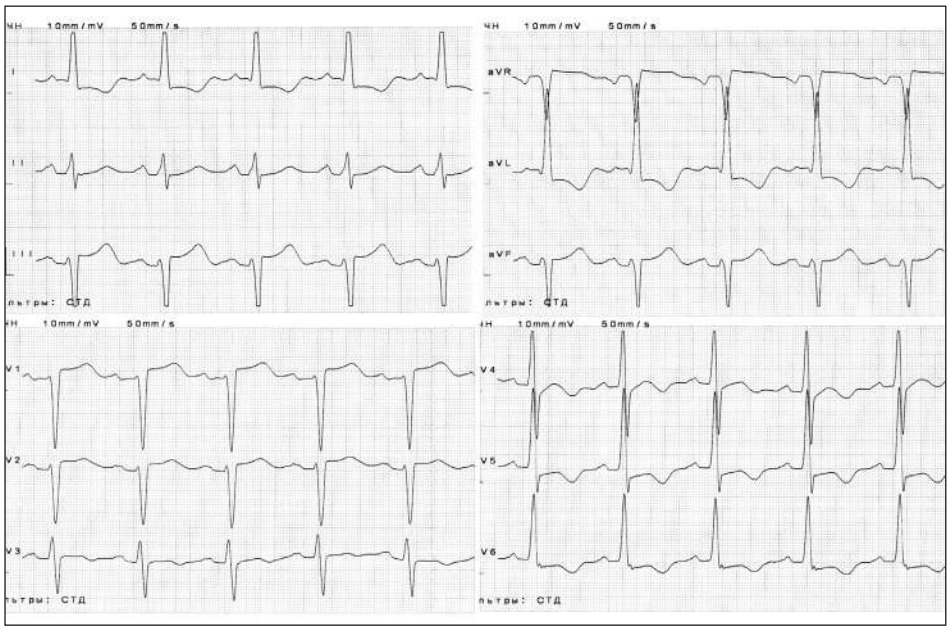
Пациентка З., на момент первичного специализированного обследования 53 лет, по профессии учитель начальных классов (в течение двух лет, предшествовавших этому обследованию, не работала по состоянию здоровья), поступила в клинику госпитальной терапии ВМА им. С. М. Кирова 30.10.2014 с жалобами на головную боль в области затылка при повышении АД до 200–240/110–120 мм рт. ст., головокружение при переходе из горизонтального положения в вертикальное, шаткость при ходьбе, одышку по типу нехватки воздуха и дискомфорт за грудиной, возникавшие при быстрой ходьбе и подъеме по лестнице на 3-й этаж, длительностью до 5 минут, купировавшиеся после прекращения физической нагрузки, сухость во рту, постепенное снижение массы тела на 20 кг за предшествующие 8 лет.

Из анамнеза известно, что в возрасте 42 лет стали возникать эпизоды повышения АД до 160–180/90–100 мм рт. ст. В этот период и на протяжении последующих пяти лет за медицинской помощью пациентка не обращалась, самостоятельно в случае значительного повышения АД принимала различные антигипертензивные препараты (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, препараты центрального действия) с неубедительным эффектом. В январе 2009 года (в возрасте 48 лет) больная была госпитализирована в кардиологическое отделение одной из городских больниц Санкт-Петербурга с жалобами на одышку, боли в области сердца, сильную головную боль. В ходе обследования в этот период был установлен диагноз: ишемическая болезнь сердца, впервые возникшая стенокардия, гипертоническая болезнь III стадии, гипертонический криз. После стабилизации состояния в последующем регулярно принимала амлодипин 5 мг/сут, эналаприл 20 мг/сут, гидрохлортиазид 25 мг/сут, метопролола тартрат 100 мг/сут. Показатели артериального давления (АД) находились в диапазоне 160–180/90–110 мм рт. ст. Стенокардия напряжения и хроническая сердечная недостаточность клинико-анамнестически соответствовали I–II функциональным классам. В январе 2014 года в связи с усилением проявлений цереброваскулярной болезни на фоне преимущественно высоких показателей АД (головная боль, головокружение, шаткость при ходьбе) находилась на плановом обследовании и лечении в неврологическом стационаре. В течение одного года, предшествовавшего настоящей госпитализации (2013–2014), пациентка отмечала частые подъемы АД до 200–240/100–120 мм рт. ст., а также эпизоды спонтанного его снижения до 120–140/90–100 мм рт. ст., сопровождавшиеся резкой слабостью.

Из особенностей анамнеза жизни следует указать на отягощенную наследственность (мать перенесла инсульт в возрасте 51 года). Пациентка в менопаузе (с 48 лет), статус курения и привычного употребления алкоголя отрицательный. При поступлении в клинику (17.12.2014) общее состояние средней степени тяжести, стабильное. Тяжесть состояния обусловлена высокими значениями АД. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение нормостеническое, повышенного питания, индекс массы тела — 27,1 кг/м². Окружность талии — 99 см. Костно-мышечная система без видимых изменений. Кожа и слизистые обычной окраски, чистые. Участков гипер- и депигментации не выявлено. Периферических отеков нет. Щитовидная железа, периферические лимфатические узлы не увеличены. Пульс 92 удара в минуту, ритмичный, напряжен. Сосудистая стенка вне пульсовой волны не пальпируется. АД в положении сидя 220/120 мм рт. ст. на обеих руках. Левая граница сердечной тупости смещена на 2 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Определялся значительный акцент II тона над аортой. Частота дыхательных движений 17 в минуту. При аускультации над симметричными участками грудной клетки дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон.

При выполнении активной ортостатической пробы зарегистрирована транзиторная гипотензия. Снижение систолического АД (САД) при переходе в вертикальное положение составило 50 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — 10 мм рт. ст. (АД в горизонтальном положении 190/100 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) —

Рисунок 1. Поверхностная электрокардиограмма пациентки З. 53 лет (ноябрь 2014 года)



Примечание: отчетливо определяются признаки гипертрофии левого желудочка с его систолической перегрузкой.

74 в минуту; через 3 минуты нахождения в ортостазе — АД 140/90 мм рт. ст., ЧСС — 84 в минуту). В клиническом анализе крови — гемоглобин 124 г/л, лейкоциты 6,7 × 10^9/л, скорость оседания эритроцитов — 25 мм/час. По данным биохимического анализа крови отмечалось незначительное снижение уровня калия до 3,6 ммоль/л, повышение натощаковой гликемии до 7,91 ммоль/л, гликированного гемоглобина — 7,97%, мочевой кислоты — 485,3 мкмоль/л, фибриногена — 4,98 г/л, С-реактивного белка — 16,53 мг/л, мочевины — 8,5 ммоль/л, общего холестерина — 7,7 ммоль/л, триглицеридов — 2,97 ммоль/л. Уровень креатинина составил 80 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (CKD EPI) — 72,8 мл/мин/1,73 м². При выполнении перорального глюкозотолерантного теста гликемия натощак составила 6,1 ммоль/л, через 2 часа — 13,7 ммоль/л. Содержание альбумина в суточной моче составило 17,6 мг/сут. Проба Зимницкого показала преобладание ночного диуреза над дневным (1050 и 790 мл соответственно), наличие гипостенурии (относительная плотность мочи 1003–1016). На рентгенограмме грудной клетки (ноябрь 2014 года) обнаружено расширение тени сердца в поперечнике за счет левого желудочка; уплотнение аорты и ее разворот.

На электрокардиограмме (ЭКГ) (ноябрь 2014 года) отмечены синусовая тахикардия с ЧСС 93 в минуту, признаки выраженной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с его систолической перегрузкой (рис. 1). Индекс Соколова–Лайона — 53 мм, Корнельский вольтажный индекс — 43 мм, Корнельское произведение 4300 мм × мс, признак ГЛЖ Перуджийского университета положительный (сочетание высоких значений суммы ($RaVL + SV_3$) и типичных нарушений реполяризации в левых грудных отведениях).

По данным трансторакальной эхокардиографии установлена выраженная концентрическая ГЛЖ. Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в диастолу 16,2 и 17,8 мм соответственно. Индекс массы миокарда левого желудочка — 178 г/м². Обращено внимание на весьма высокую степень концентричности ГЛЖ (относительная толщина стенки — 0,81). Систолическая функция левого желудочка оказалась в норме (фракция выброса — 72%). Выявлены тканевые допплерографические признаки диастолической дисфункции левого желудочка ригидного типа (E/A 0,7, DT 333 мс, e' 0,04 м/с, E/e' 13). Индекс объема левого предсердия составил 40 мл/м². Митральная регургитация 1-й степени. Зон нарушений кинетики миокарда не выявлено.

По данным дуплексного сканирования общих сонных артерий (ноябрь 2014 года) слева и справа отмечены асимптомные атеросклеротические бляшки со стенозированием просвета названных сосудов на 26 и 16% соответственно. Суточный мониторинг ЭКГ (ноябрь 2014 года) позволил констатировать ригидность циркадного профиля ЧСС (среднесуточная ЧСС 77 в минуту), наличие эктопической активности миокарда в виде частой одиночной мономорфной желудочковой экстрасистолии (всего 1983 эпизодов), персистенцию реполяризационных

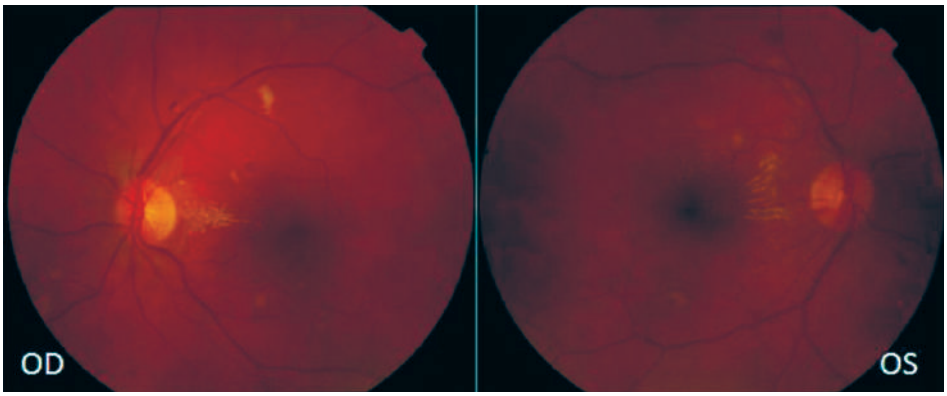
признаков систолической перегрузки левого желудочка. При выполнении суточного мониторинга АД (ноябрь 2014 года) зарегистрирована высокая систоло-диастолическая гипертензия на протяжении всего периода исследования (средние значения в дневные часы 158/96, в ночные часы — 171/104 мм рт. ст.); суточный профиль типа night-peaker. Вариабельность САД и ДАД в дневные часы повышена. Эпизодов гипотензии не зарегистрировано. Скорость утреннего подъема САД и ДАД увеличена.

При исследовании глазного дна (декабрь 2014 года) выявлены признаки, свидетельствующие о наличии III стадии гипертонической ангиопатии сетчатки (рис. 2А). Изменения имели симметричный характер (сходны по признакам и их выраженности с обеих сторон). Диск зрительного нерва не изменен, не проминировал, экскавация 0,1. По данным оптической когерентной томографии, с темпоральной стороны от диска зрительного нерва визуализировались радиально расположенные твердые экссудаты, локализованные в наружных слоях сетчатки. В парамакулярной области, за пределами сосудистых аркад и с назальной стороны от диска зрительного нерва — единичные очаги мягкого экссудата (участки ишемии слоя нервных волокон) и геморрагии округлой (во внутренних плексиформном и ядерном слоях) и штриховидной (в слое нервных волокон) формы. Симптом артериовенозного перекреста II. Макулярный отек отсутствовал, толщина сетчатки в норме.

По данным ультразвукового исследования живота между печенью и поджелудочной железой визуализировано васкуляризированное образование неправильной формы, размерами 32 × 36 × 47 мм. Почки нормальных размеров: правая — 11,5 × 5,5 см, паренхима однородная, 15 мм; левая — контур волнистый 11,3 × 5,2 см, паренхима однородная, 18 мм. Чашечно-лоханочная система почек не расширена, уплотнена. Надпочечники не увеличены.

В декабре 2014 года, в связи с выявленным интраабдоминальным образованием, а также с целью исключения вазоренальной и надпочечниковой АГ, была выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости и за-

Рисунок 2А. Фундоскопия пациентки З. 53 лет (декабрь 2014 года)



Примечание: справа и слева определяются фундоскопические признаки злокачественной артериальной гипертензии (картина глазного дна соответствует III стадии гипертонической ангиопатии сетчатки по классификации Keith, Wagener & Barker, 1939).

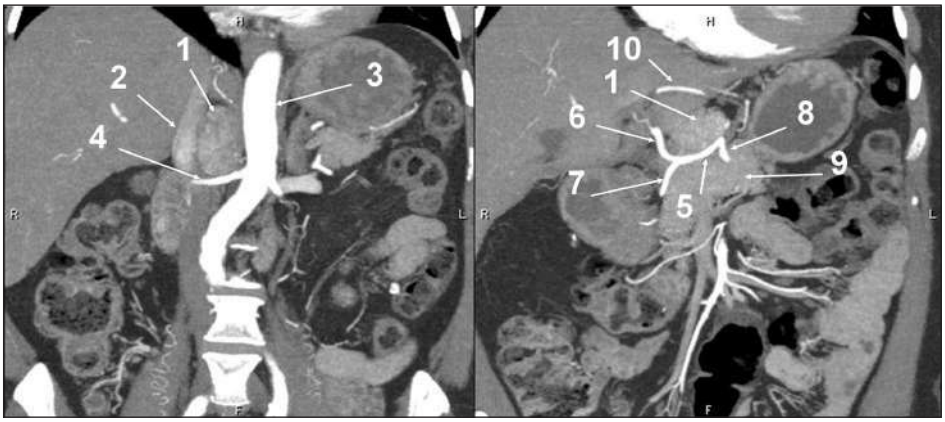
Рисунок 2Б. Фундоскопия пациентки З. 55 лет (август 2016 года)

Примечание: справа и слева симптом артериовенозного перекреста II, в макулярной области и на периферии твердые экссудаты и интраретинальные кровоизлияния не определяются.

Рисунок 3. Данные мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства пациентки З. 53 лет (декабрь 2014 года)

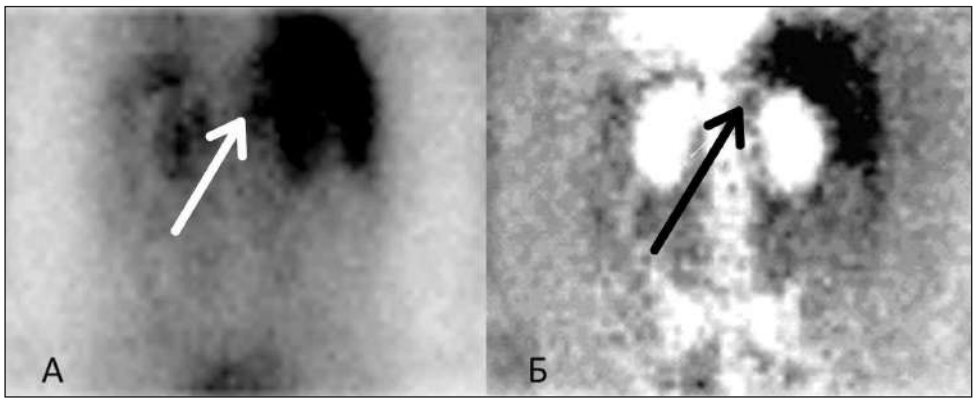
Примечание: на срезах в аксиальной плоскости визуализируется параганглиома размерами 53 × 33 × 43 мм. Забрюшинное новообразование (1) расположено между печенью, правым надпочечником, правой ножкой диафрагмы, поджелудочной железой, телом желудка и тесно прилежит к чревному стволу (3), общей печеночной артерии (4), нижней полой вене (2).

Рисунок 4. Данные мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства пациентки З. 53 лет



Примечание: представлена мультипланарная реконструкция во фронтальной плоскости в артериальную фазу контрастирования; 1 — забрюшинное объемное образование (параганглиома); 2 — нижняя полая вена; 3 — аорта; 4 — правая почечная артерия; 5 — общая печеночная артерия; 6 — правая печеночная артерия; 7 — гастродуоденальная артерия; 8 — селезеночная артерия; 9 — поджелудочная железа; 10 — левая печеночная артерия.

Рисунок 5. А. Сцинтиграфия с [^{123}I] метайодбензилгуанидином. Б. Наложение на изображение сцинтиграфии с ^{99}Tc



Примечание: А — задняя проекция. Стрелкой указана зона повышенного накопления препарата. Б — стрелкой указана зона повышенного накопления [^{123}I] метайодбензилгуанидина.

брюшинного пространства с контрастированием (рис. 3, 4). В ходе МСКТ подтверждено забрюшинное объемное новообразование тканевой плотности с четкими неровными контурами, неправильной овальной формы, размерами 53 × 33 × 43 мм, имеющее собственную сосудистую сеть, интенсивно неоднородно накапливающее контрастное вещество до +80 … +100 HU, с сохранением зон пониженной плотности и наличием единичного гиперваскулярного участка (до +158 HU) по правому краю. Образование расположено между печенью справа, правым надпочечником и правой ножкой диафрагмы сзади, поджелудочной железой спереди и снизу, телом желудка спереди. Образование тесно прилежало к правой ножке диафрагмы. Неизмененная жировая клетчатка прослеживалась на всем протяжении между образованием и печенью, правым надпочечником и поджелудочной железой. Чревный ствол огибал его слева, общая печеночная артерия — спереди, правая почечная артерия — снизу. Образование смещало кзади нижнюю полую и книзу правую почечную вены без признаков инвазии. Таким образом, учитывая парааортальную локализацию, гиперваскулярный характер и отсутствие лимфаденопатии, был предположен нейроэндокринный генез этого образования. Данные МСКТ не позволили обнаружить каких-либо отклонений со стороны почечных артерий, почек, надпочечников.

В связи с настороженностью в отношении феохромоцитомы/параганглиомы были изучены показатели секреции метаболитов катехоламинов (ноябрь 2014 года). Так, установлено значительное повышение концентрации норметанефрина в крови — 2934 пг/мл (норма 0–180 пг/мл), при этом уровень метанефрина оказался нормальным — 16,7 пг/мл (норма 0–90 пг/мл). Также было обнаружено повышение содержания хромогранина А в крови — 16 нмоль/л (лабораторная норма 0–3 нмоль/л). Полученные данные свидетельствовали в пользу наличия норадреналин-секретирующей нейроэндокринной опухоли. Для более детальной оценки состояния нейрогормональной регуляции кровообращения было изучено состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ноябрь 2014 года), в результате чего констатированы увеличение плазменной концентрации прямого ренина — 500 мкМЕ/мл (норма лаборатории 2,8–39,9 мкМЕ/мл), нормальный уровень альдостерона — 164 пг/мл (норма лаборатории 25–315 пг/мл) и кортизола 20,7 нг/дл (норма 6,7–22,6 нг/дл).

С целью идентификации хромаффинной природы опухоли вненадпочечниковой локализации, определения степени распространенности поражения (выявления множественных опухолей и метастазов) была выполнена сцинтиграфия тела с метайодбензилгуанидином (МЙБГ), тропным к хромаффинной ткани (декабрь 2014 года). Радиоактивной меткой являлся йод-123. По результатам этого исследования визуализирован очаг повышенной фиксации радиофармпрепарата в зоне, соответствующей данным МСКТ (выше и медиальнее правого надпочечника) (рис. 5А). Для лучшей объективной визуализации очага накопления [^{123}I] МЙБГ была выполнена сцинтиграфия почек с ^{99}Tc, накапливаемым почечной тканью, с последующим наложением двух изображений. Это позволило сепарировать изображение почек от зоны накопления [^{123}I] МЙБГ (рис. 5Б).

Учитывая вненадпочечниковую локализацию хромаффиномы, норадреналиновый тип ее секреции, было выполнено исследование самой распространенной мутации (одиночного нуклеотидного полиморфизма в позиции 598) гена VHL (фон Хиппель–Линдау) в 3-й хромосоме, в результате которого патологических аллелей не обнаружено, констатирована нормальная гомозигота — так называемый «дикий тип».

В ходе обследования установлен следующий клинический диагноз. Норадреналин-секретирующая параганглиома забрюшинного пространства. Вторичная артериальная гипертензия, злокачественный гипертензивный синдром. Гипертоническая ангиопатия сетчатки III стадии. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения I функционального класса. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз. Хроническая сердечная недостаточность I стадии, II функционального класса. Сахарный диабет 2-го типа (целевой уровень гликированного гемоглобина < 7,0 %).

В результате состоявшегося консилиума были определены показания к оперативному вмешательству и обсуждена тактика удаления параганглиомы. На этапе предоперационной подготовки патогенетически обоснованным сочли назначение селективного пролонгированного α_1-адреноблокатора доксазозина (4 мг/сут), α_1-β_1-β_2-адреноблокатора карведилола (100 мг/сут). Дополнительную роль играло назначение блокатора РААС лозартана (150 мг/сут), антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона (25 мг/сут), ретардной формы нифедипина (40 мг/сут). Гиполипидемическую терапию проводили аторвастатином (40 мг/сут). Коррекцию нарушений углеводного обмена обеспечили бигуанидом метформином (1700 мг/сут) и производным сульфанилмочевины глибенкламидом (1,75 г/сут).

На фоне проводимой терапии достигнуты показатели АД, соответствующие преимущественно мягкому гипертензивному диапазону значений. ЧСС соответствовала нормосистолии. Эпизодов брадикардии, симптомной гипотензии не наблюдалось. ЭКГ в динамике свидетельствовала об уменьшении систолической перегрузки левого желудочка.

Для дальнейшего лечения пациентка была госпитализирована в 1-ю клинику хирургии усовершенствования врачей ВМА им. С. М. Кирова, где 02.02.2015 выполнено удаление забрюшинного новообразования (хирурги: к. м.н. Песикин И. Н., Пархоменко А. В., Бугаев А. А.). Учитывая вненадпочечниковую локализацию хромаффиномы, тесное прилежание к ней крупных сосудов, применена лапаротомия двухподреберным доступом. В забрюшинном пространстве определялось образование размерами 5 × 4 см, прилежащее к поджелудочной железе, нижней полой вене, чревному стволу, общей печеночной и правой печеночной артериям. Поэтапно, с большими техническими трудностями, образование отделено от указанных сосудов. Клипированы и пересечены отдельная ветвь чревного ствола, кровоснабжавшая образование, а также вены, несущие от него кровь в нижнюю полую вену. Опухоль удалена с прилежащей жировой клетчаткой и регионарными лимфатическими узлами. Макроскопически удаленное образование размером 5 × 4 × 3 см имело овальную форму, на разрезе ткань серовато-розового цвета с желтоватым оттенком (рис. 6).

По данным гистологического исследования описана опухоль преимущественно альвеолярного и трабекулярного строения, которая состояла из крупных клеток со светлой цитоплазмой, выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, немногочисленными митозами, в том числе атипическими; встречались многоядерные гигантские клетки с гиперхромными ядрами без признаков инвазии в капсулу (рис. 7). Данная морфологическая картина соответствовала параганглиоме. Признаков метастазирования в лимфатические узлы гепатодуоденальной связки и чревного ствола не выявлено.

Результаты иммуногистохимического исследования опухолевых клеток продемонстрировали, что морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток соответствуют параганглиоме: нейронспецифическая энолаза (NSE), виментин, синаптофизин, хромогранин А, CD 56, S-100 (поддерживающие клетки) — положительная реакция, иммуногистохимическая реакция на МСК, эпителиальный мембранный антиген (ЕМА), мелан А, альфа-ингибин отрицательная (рис. 8).

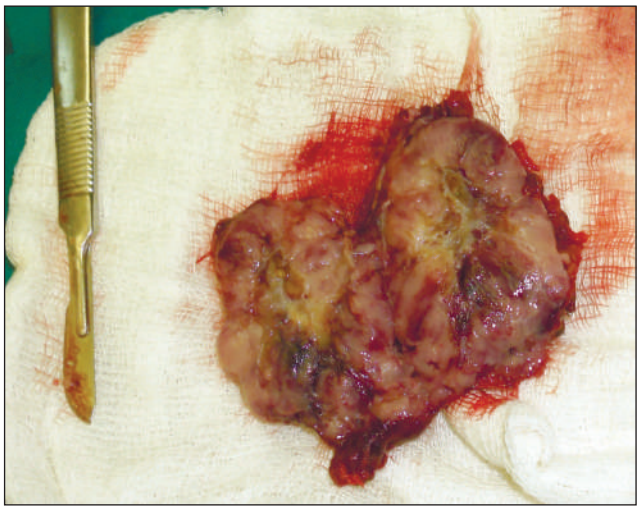
При выполнении реакции с моноклональными антителами к Ki-67-протеину ядер пролиферирующих клеток индекс пролиферации составил 1–2 % (рис. 9). Таким образом, была зафиксирована низкая пролиферативная активность данной опухоли.

В течение первых 7 дней после оперативного вмешательства наблюдалась нормотензия, в последующем показатели АД возросли до 160–180/80–90 мм рт. ст., что потребовало продолжения применения активной антигипертензивной терапии (карведилол 50 мг/сут, лозартан 100 мг/сут). Клинически, по истечении двух месяцев после удаления параганглиомы, на фоне продолжавшейся антигипертензивной терапии, пациентка отметила значительное улучшение общего самочувствия (по сравнению с дооперационным периодом), качества жизни, уменьшение общей слабости, относительную стабилизацию АД в нормотензивном диапазоне значений без изнуряющих эпизодов резкого повышения АД и «немотивированной» гипотензии.

Контрольные исследования гормонального статуса через один месяц после оперативного вмешательства выявили нормальный уровень метанефрина (26 пг/мл), норметанефрина (90 пг/мл) в крови, а также значительное уменьшение содержания хромогранина А с 16 до 3,5 нмоль/л (норма 0–3 нмоль/л). Уровень прямого ренина плазмы снизился до нормальных значений (20,8 мкМЕ/мл), а концентрация альдостерона плазмы уменьшилась в пределах нормативного диапазона значений (29 пг/мл). Последнее подтвердило вклад гиперкатехоламинемии, вызванной наличием гормонально активной опухоли, а также, возможно, механической компрессии новообразованием правой почечной артерии в генез исходно гиперренинового статуса пациентки. Уровень глюкозы крови также достаточно устойчиво нормализовался, что позволило отменить сахароснижающие препараты. В дальнейшем контроль уровня АД осуществлялся приемом карведилола 25 мг/сут и лозартана 50 мг/сут.

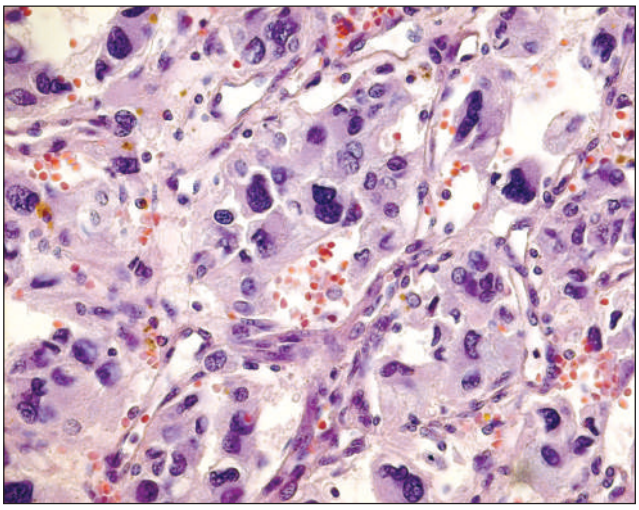
При динамическом наблюдении пациентки в клинике госпитальной терапии ВМА им. С. М. Кирова через 1,5 года после выполненного хирургического лечения констатирована устойчивая положительная динамика показателей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы. Так, было отмечено значительное уменьшение вольтажных ЭКГ-критериев ГЛЖ (индекс Соколова–Лайона 28 мм, Корнельское произведение 3700 мм × мс, Корнельский индекс 37 мм). При эхокардиографическом исследовании через 18 месяцев после удаления параганглиомы (август 2016 года) отмечено значительное уменьшение концентрической ГЛЖ (индекс массы миокарда левого желудочка составил 141 г/м²), степени концентричности ГЛЖ (уменьшение относительной толщины стенки

Рисунок 6. Макропрепарат удаленной параганглиомы пациентки З. 53 лет



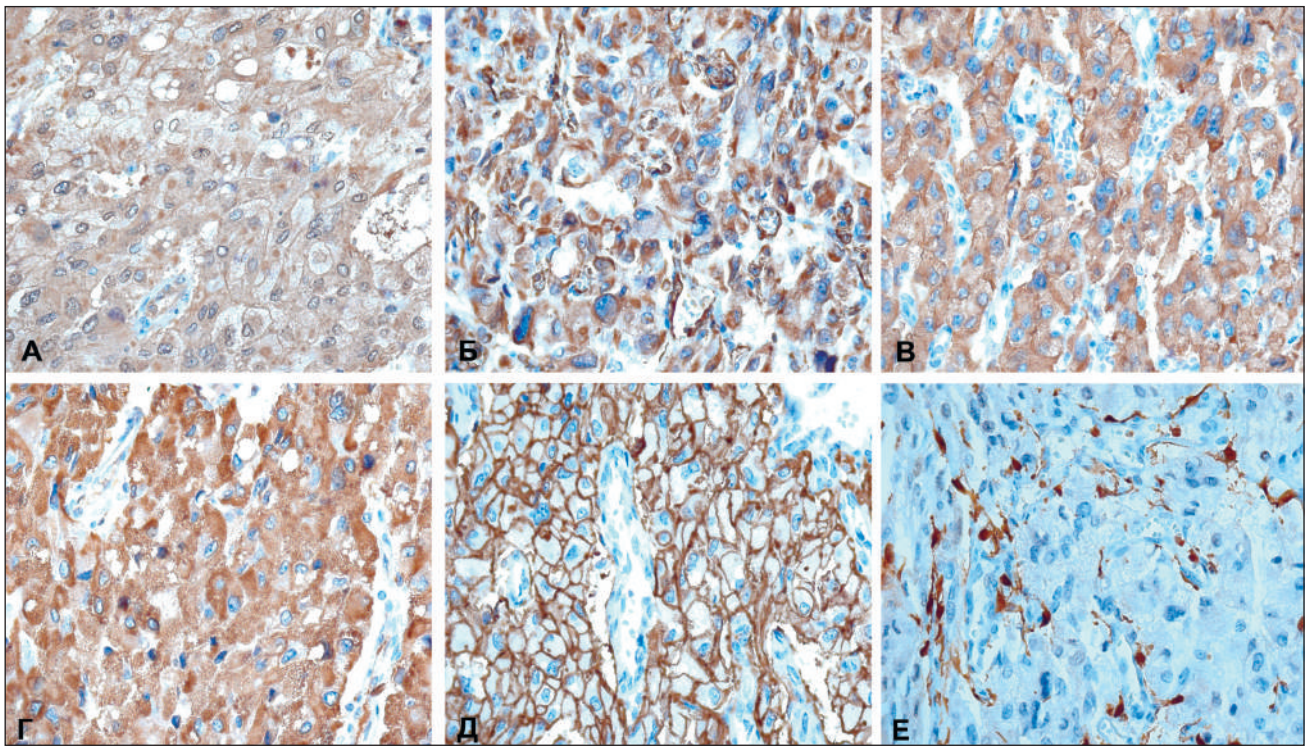
Примечание: на разрезе заключенного в капсулу образования овальной формы размером 5 × 4 × 3 см видна узлового строения с соединительно-тканными включениями ткань серовато-розового цвета по периферии с желтоватым оттенком в центре.

Рисунок 7. Микропрепарат удаленной параганглиомы пациентки З. 53 лет



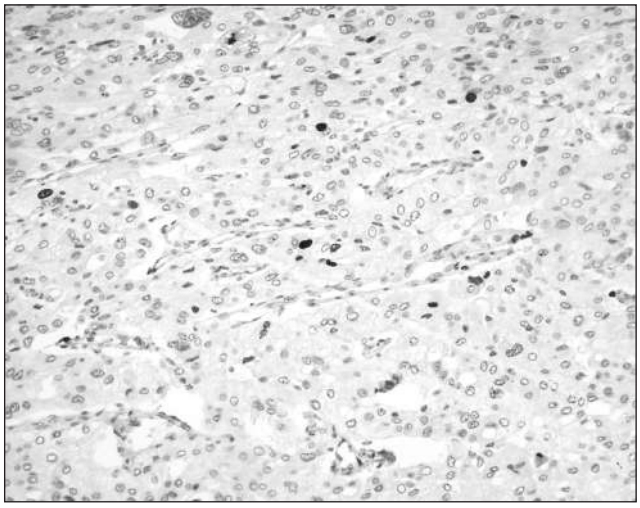
Примечание: окраска гематоксилин-эозином (увеличение × 400), отчетливо прослеживается альвеолярное строение опухоли, опухолевые клетки с мелкозернистой светлой цитоплазмой, наблюдается резко выраженный ядерный и клеточный полиморфизм.

Рисунок 8. Иммуногистохимические маркеры симпатоадреналовой параганглиомы



Примечание: позитивное окрашивание на: а — нейронспецифическую энолазу, б — виментин, в — синаптофизин, г — хромогранин А, д — CD 56, е — многочисленные поддерживающие клетки отчетливо маркируются при реакции на белок S-100. На каждом фрагменте (а–е) увеличение × 400.

Рисунок 9. Экспрессия Ki-67 ядер пролиферирующих опухолевых клеток, увеличение × 400



Примечание: в поле зрения визуализируются ядра единичных пролиферирующих клеток, что свидетельствует о низкой интенсивности деления опухолевых клеток.

до 0,57), улучшение показателей его диастолической функции (табл. 1).

Результаты динамического исследования симпатоадреналовой активности (норметанефрин, метанефрин, хромогранин А крови) свидетельствовали об отсутствии рецидива данного заболевания (табл. 2).

Среди биохимических показателей сыворотки крови была отмечена устойчивая нормализация содержания глюкозы, гликированного гемоглобина, мочевины, мочевой кислоты, фибриногена. В пределах нормального диапазона значений уменьшился уровень креатинина сыворотки крови и увеличилась скорость клубочковой фильтрации. Выявлявшаяся ранее (до хирургического лечения) ортостатическая гипотензия при динамическом исследовании не наблюдалась. Данные холтеровского мониторирования (август 2016 года) свидетельствовали об отсут-

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТКИ С ПАРАГАНГЛИОМОЙ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ

Показатель	ИММЛЖ, г/м²	ОТС, ед	ФВ, %	E/A, ед	DT, мс	e', м/с	E/e'	ИОЛП, мл/м²
Исходно	178	0,81	72	0,7	333	0,04	13	40
Через 1,5 года после удаления параганглиомы	141	0,75	73	0,8	240	0,09	7	36

Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; ФВ — фракция выброса; E/A — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; DT — время замедления потока раннего диастолического наполнения, e' — скорость раннего диастолического смещения фиброзного кольца митрального клапана; E/e' — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения митрального потока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана; ИОЛП — индекс объема левого предсердия.

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ МЕТАБОЛИТОВ КАТЕХОЛАМИНОВ, ХРОМОГРАНИНА А В КРОВИ ПАЦИЕНТКИ С ПАРАГАНГЛИОМОЙ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ

Показатель	До удаления параганглиомы	Через 1 месяц	Через 1 год
Норметанефрин, пг/мл	2934	26	87,2
Метанефрин, пг/мл	16,7	90	16,5
Хромогранин А, нмоль/л	16	3,5	2,5

ствии значимой желудочковой и наджелудочковой эктопической активности миокарда. Существенная положительная динамика была констатирована при исследовании глазного дна (картина интраретинальных кровоизлияний регрессировала, рис. 2Б).

Применительно к конкретному клиническому случаю скрининговая оценка показателей нейрогормональной регуляции кровообращения (в частности, РААС и симпатоадреналовой системы) повлекла за собой расширение представлений о сути заболевания пациентки. Оказалось, что норадреналинсекретирующая параганглиома вненадпочечниковой локализации протекает в сочетании с высоким содержанием ренина в плазме. Вместе с тем в условиях повышенного системного АД при хромаффиноме возможно было бы ожидать снижения уровня ренина плазмы вследствие регуляции его секреции барорецепторным механизмом афферентной артериолы, реагирующим на изменение почечного перфузионного давления. В отдельных работах имеются указания на нормальный ренин-новый статус у больных с надпочечниковыми феохромоцитомами [9]. По нашему мнению, применительно к данному случаю возможно предположить по меньшей мере два механизма развития гиперренинемии. Во-первых, важное значение может иметь воздействие катехоламинов на β_1-адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата почки с последующим высвобождением ренина и активацией РААС. Во-вторых, при вненадпочечниковых параганглиомах нельзя не учитывать анатомическое расположение параганглиомы, близкое к почечной артерии с возможной ее компрессией (что было обнаружено у нашей больной). Дополнительный (гиперренин-новый) механизм приводит к более выраженным проявлениям гипертензии и частично объясняет персистирующую (то есть межкризовую) форму повышения АД при хромаффинных опухолях.

Исходно обнаруженные у пациентки нарушения углеводного обмена претерпели существенную положительную динамику после удаления данного новообразования с исчезновением потребности в приеме сахароснижающих препаратов. Это, по существу, подтверждает установленное ранее в других работах патологическое значение контринсулярных механизмов гиперкатехоламинемии в генезе сахарного диабета у лиц с хромаффиномами [10].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает уверенная (закономерная) динамика показателей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, ставшая очевидной вследствие успешного хирургического вмешательства. Уменьшение степени тяжести гипертензии, регресс левожелудочковой гипертрофии, улучшение диастолической функции этой камеры сердца на фоне продолжающейся поддерживающей среднедозовой антигипертензивной терапии следует рассматривать в качестве критериев улучшения прогноза пациентки. Должный регресс сердечно-сосудистого ремоделирования после хирургического лечения хромаффином установлен также другими исследователями [11].

Таким образом, проблема диагностики и лечения феохромоцитомы/параганглиомы представляется мультидисциплинарной и требует квалифицированной оценки биохимических, нейрогормональных, радиологических, генетических методов исследований. Для достижения оптимального результата необходимы: проявление должного внимания к этой проблеме со стороны врача, первым контактирующего с пациентом; тесное взаимодействие врачей различных специальностей на этапе принятия окончательного диагностического и лечебного решения, тщательное последующее наблюдение за пациентами с мониторингом актуальных показателей состояния здоровья.

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

Список литературы / References

1. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs (IARC WHO Classification of Tumours). Lyon, France: World Health Organization, 2004.

2. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. J Hypertens. 2009;27 (5):963–975.

3. Ariton M, Juan CS, AvRuskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. Endocr Pract. 2000;6(3):249–252. doi:10.4158/EP.6.3.249

4. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. Lancet. 2005;366(9486):665–675. doi:10. 1016/S0140–6736(05)67139–5

5. Дедов И. И., Бельцевич Д. Г., Кузнецов Н. С., Мельниченко Г. А. Феохромоцитома. М.: Практическая медицина, 2005. 216 с. [Dedov II, Beltsevich DG, Kuznetsov NS, Melnichenko GA. Pheochromocytoma. Moscow: Practical Medicine, 2005. 216 p. In Russian].

6. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. Horm Metab Res. 2012;44(5):328–33. doi:10.1055/s-0031–1301302

7. Plouin PF, Fitzgerald P, Rich T, Ayala-Ramirez M, Perrier ND, Baudin E et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics. Horm Metab Res. 2012;44 (5):390–399. doi:10.1055/s-0031–1299707

8. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Strauch B, Kršek M et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. Horm Metab Res. 2012;44(5):379–84. doi:10.1055/s-0032–1306294

9. Славнов В. Н., Савицкий С. Ю., Строганова Н. П. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у пациентов с гипертонической болезнью и эндокринными гипертензиями. Укр.

кардиол. журн. 2013;4:111–116. [Slavnov VN, Savitsky SYu, Stroganova NP. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with essential and endocrine hypertension. Ukrainian Cardiology Journal. 2013;4:111–116. In Russian].

10. Шустов С. Б. Кардиологические и эндокринные аспекты патогенеза симптоматических артериальных гипертензий: автореф. дис. … д. м.н. СПб., 1993. 42 с. [Shustov SB. Cardiac and endocrinea specs of pathogenesis of symptomatic arterial hypertensions. PhD Thesis. St Petersburg, 1993. 42 p. In Russian].

11. Шустов С. Б., Баранов В. Л. Некоторые аспекты ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных феохромоцитомой до и после хирургического лечения. Артериальная гипертензия. 2002;8:64–69. [Shustov SB, Baranov VL. Some aspects of the remodeling of the cardiovascular system in patients with pheochromocytoma before and after surgical treatment. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2002;8:64–69. In Russian].

Информация об авторах

Барсуков Антон Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ;

Корнейчук Наталья Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, кардиолог, терапевт, функциональный диагност ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ;

Песикин Игорь Николаевич — кандидат медицинских наук, начальник отделения первой кафедры хирургии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ;

Гордиенко Александр Волеславович — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ;

Хубулава Геннадий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный кардиохирург Северо-Западного федерального округа РФ, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы; начальник 1-й кафедры хирургии усовершенствования врачей имени академика П. А. Куприянова ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ.

Author information

Anton V. Barsukov, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Chief, Department of Internal Diseases № 2, Kirov Military Medical Academy;

Natal'ya N. Korneychuk, MD, PhD, Associate Professor, Cardiologist, General Physician, Specialist in Functional Diagnostics, Department of Internal Diseases № 2, Kirov Military Medical Academy;

Igor' N. Pesikin, MD, PhD, Head, the First Department for Surgery for Advanced Medical Training, Kirov Military Medical Academy;

Aleksandr V. Gordienko, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases № 2, Kirov Military Medical Academy;

Gennadiy G. Khubulava, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, the Principal Cardiosurgeon of the North-West Federal Region, Laureate of the State Award of the Russian Federation, Honoured Medical Worker, Head, the First Department for Surgery for Advanced Medical Training named after academician P. A. Kupriyanov, Kirov Military Medical Academy.