Феохромоцитома (надпочечниковая параганглиома) - опухоль из хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечника, продуцирующая катехоламины (классификация эндокринных опухолей ВОЗ, 2004). Еще одно образное название феохромоцитомы – «десятипроцентная опухоль» – связано с тем, что в 10% наблюдений она бывает злокачественной, в 10% – локализуется вне надпочечников, в 10% – встречается двустороннее поражение, в 10% – сочетается с наследственной патологией и в 10% – обнаруживается у детей.

Феохромоцитома встречается у 1% больных с постоянно повышенным диастолическим артериальным давлением (АД), являясь одной из причин гипертензии. В популяции феохромоцитомы встречаются сравнительно редко, с частотой, не превышающей 1:200 тыс. в год, а заболеваемость составляет не более 1 человека на 2 млн. населения. Причины заболевания неизвестны. Феохромоцитома встречается спорадически, но в 10% наблюдений не исключается генетическая природа заболевания, ассоциированная с некоторыми семейными синдромами (например, множественная эндокринная неоплазия 2А [синдром Сипла], множественная эндокринная неоплазия 2В, синдром Хиппеля-Линдау [феохромоцитома + мозжечково-ретинальный гемангиобластоматоз 2 типа] и др.).

Суть заболевания заключается в следующем: феохромоцитома вызывает избыточное поступление в кровь катехоламинов, в основном адреналина и норадреналина. В большинстве случаев феохромоцитома секретирует оба вида катехоламинов. Некоторые опухоли продуцируют только один из этих моноаминов; очень редко преобладает дофамин. Кроме катехоламинов, феохромоцитома может продуцировать серотонин, адренокортикотропный гормон, вазоактивный интестинальный пептид, соматостатин, опиоидные пептиды, α-меланоцитстимулирующий гормон, кальцитонин и др. Соответствий между размерами опухоли, уровнем катехоламинов в крови и клинической картиной не существует. Мелкие опухоли могут синтезировать и секретировать в кровь большое количество катехоламинов, тогда как крупные опухоли метаболизируют катехоламины в собственной ткани и секретируют лишь небольшую их часть (см.: клиническая картина феохромоцитомы).

Лабораторная диагностика. Основной критерий диагноза феохромоцитомы - это повышенный уровень катехоламинов или продуктов их распада в моче или плазме. Самая надежная и доступная проба – определение общей концентрации метилированных производных катехоламинов (МПК) - метанефринов (метанефрина и норметанефрина) - биологически неактивных продуктов метилирования адреналина и норадреналина. Следует заметить, что обязательным является определение двух показателей МПК - метанефрина и норметанефрина, определение только одного показателя приводит к 50% вероятности ложноотрицательного заключения при феохромоцитоме.

Пояснение: повышенный уровень МПК в биологических средах имеет патогенетическую связь с хромаффинной опухолью. В физиологических условиях (т.е. при отсутствии феохромоцитомы) МПК образуются в результате инактивации (метилирования) норадреналина в синаптическом пространстве ферментом катехоламин-О-метилтрансферазой (КОМТ). Было показано, что этот фермент выявляется в высоких концентрациях в любой хромаффинной опухоли. Метилирование катехоламинов, не влияя на синтез адреналина и норадреналина, изменяет характер опухолевой экскреции в пользу неактивных мета- и норметанефрина. Этот процесс является адапторным механизмом внутриопухолевой инактивации адреналина и норадреналина. Именно метилирование катехоламинов является патофизиологической основой отсутствия клинической активности феохромоцитом.

Уровень МПК является интегративным показателем опухолевой активности за 24 ч. Метод определения свободных МПК в плазме (т.е. определение фракционированных метанефринов плазмы) обладает высокой чувствительностью и специфичностью и достигает 95-100%. Исследование суточной экскреции МПК в моче практически не уступает чувствительности и специфичности определения уровня свободных МПК плазмы крови (более чем у 95% больных с феохромоцитомой уровень метанефринов в моче повышен). Высокая отрицательная прогнозирующая ценность метода [определения свободных МПК] позволяет утверждать, что отрицательный результат достаточен, чтобы исключить феохромоцитому. У пациентов с феохромоцитомой чрезвычайно редко имеет место отсутствие повышения хотя бы одного показателя - норметанефрина выше 400 нг/л (2,2 нмоль/л) или метанефрина выше 236 нг/л (1,2 нмоль/л). Поскольку метанефрины непрерывно производятся в клетках опухоли и не связаны с выбросом активных фракций катехоламинов, сбор мочи и забор крови на фракционированные метанефрины производятся независимо от эпизодов повышения артериального давления.

Референсные значения метанефринов: в суточной моче [мкг/сут] - метанефрин <350, норметанеферин <600; в плазме крови [пг/мл] - метанефрин <90, норметанефрин <200. Определение метанефринов возможно с помощью иммуноферментного анализа и/или с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Метод определения свободных МПК позволяет получить дополнительную информацию, полезную для клинициста, так как экскреция МПК отражает преобладающий тип секреции катехоламинов опухолью. Так, если в опухоли преобладает синтез адреналина, то отмечается повышение суточной экскреции метанефрина; если преобладает опухолевый синтез норадреналина, то возрастает экскреция норметанефрина, при смешанном типе опухолевой продукции возможно повышение обоих показателей МПК. В подавляющем большинстве наблюдений для интраоперационного ведения больных сведения о преобладающем типе секреции являются важными и влияют на анестезиологическую тактику. Так, норадреналиновый тип секреции характеризуется более выраженным влиянием на атериальное давление, амплитуду тахикардии, аритмогенность; преобладание выработки адреналина более опасно с точки зрения возникновения брадикардии, при этом менее агрессивно вазопрессорное воздействие.

Применение метода определения свободных МПК также позволяет решить еще более насущную с эпидемиологической точки зрения проблему. Нормальный уровень МПК в биологических жидкостях позволяет с высокой степенью вероятности отрицать симптоматический генез гипертонии, связанный с гиперпродукцией катехоламинов хромаффинной опухолью (феохромоцитомой). Метод определения МПК может быть использован однократно у больных артериальной гипертонией в качестве скрининга симптоматического характера заболевания. В контексте возможности определения уровня МПК в плазме и моче обзор диагностических возможностей определения адреналина, норадреналина и ванилилминдальной кислоты в суточной моче, фармакологических проб имеет в большей степени историческую, чем клиническую ценность; к тому же исследование концентрации ванилилминдальной кислоты часто дает ложноотрицательные или ложноположительные результаты; на результат этого анализа влияют многие лекарственные средства и пищевые продукты.

Особую значимость метод определение свободных МПК имеет из-за того, что его диагностическая ценность не зависит от клинической активности феохромоцитомы. При возможности исследования МПК определение в плазме и моче других катехоламиновых показателей нецелесообразно. Если содержание МПК превышает верхнюю границу нормы в 2,5-4 и более раз - диагноз феохромоцитомы несомненен и опухоль должна быть локализована. Разработка надежных методов определения содержания катехоламинов и их метаболитов сделала ненужным проведение малоспецифичных медикаментозных тестов, которые сопряжены со значительным риском. Но в случае, когда полученное значение МПК находится у верхней границе нормы – необходимо проведение клонидиновой пробы. Отсутствие снижения плазменных норэпинефринов и метанефринов (ниже верхней границы нормы или на 50% от базального уровня) через 3 часа после перорального приема клонидина 0,3 мг на 70 кг массы тела, позволяет с большей вероятностью заподозрить феохромоцитому (клонидин - центральный агонист а2-адренорецепторов понижает тонус сосудодвигательного центра продолговатого мозга и снижает импульсацию в симпатическом звене периферической нервной системы на пресинаптическом уровне, однако не способен подавить секрецию катехоламинов в опухоли).

Таким образом (выводы), если ранее распространенным методом диагностики феохромоцитомы было определение катехоламинов и их метаболитов (адреналина, норадреналина, ванилилминдальной кислоты) в моче и в плазме, то в настоящий момент в свете новых представлений о метаболизме катехоламинов эти методы не находят своего применения. Метод определения свободных МПК должен быть рекомендован в качестве основного и обязательного метода лабораторной диагностики феохромоцитомы, а также при дифференциальном диагнозе у больных с опухолями надпочечника; к тому же этот метод может быть рекомендован в качестве скринингового в алгоритме обследования больных с синдромом артериальной гипертензии для исключения у них хромаффинной