

**В.А. Олійник, д.м.н., професор, керівник відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ**

## Сучасні методи діагностики феохромоцитом

**Феохромоцитома – це гормонально активна пухлина хромафінних клітин, місцем локалізації яких є перш за все мозковий шар надниркових залоз, але достатня їх кількість накопичена і в органі Цукеркандля, розташованому поблизу нижньої мезентеріальної артерії, парагангліомах у ділянці біфуркації аорти, стінках сечового міхура, середостінні, рідше – в серці, сонних артеріях. Незалежно від місця виникнення феохромоцитома здатна продукувати катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін) у різних кількостях і сполученнях. Рецептори катехоламінів в органах і системах організму поліморфні, і їх співвідношення (наприклад, рецепторів адреналіну та норадреналіну, які є β-стимулюючими судинорозширювальними й α-стимулюючими судинозвужувальними чинниками відповідно), неоднакове. Це зумовлює появу різноманітних клінічних ознак зазначеної патології, що значно ускладнює діагностику. Як правило, симпатичні ганглії, до складу яких входять хромафінні клітини, не містять ферменту фенілетаноламін-N-метилтрансферази, який перетворює норадреналін на адреналін, тому феохромоцитоми з позанаднирковою локалізацією переважно норадреналінові, а надниркові – адреналінові.**



В.А. Олійник

Феохромоцитома є складовою деяких типів хвороби Von Hippel-Lindau (VHL-синдрому), викликаної мутаціями гена інгібування росту пухлин VHL, ідентифікованого 1993 року. Цей ген містить три екзони, а його білок включає 213 амінокислотних залишків. Ступінь мутації гена VHL може бути різним, що призводить до розвитку декількох типів VHL-синдрому, які клінічно розрізняються. Так, тип 1 VHL-синдрому включає гемангіобластоми сітківки ока і центральної нервової системи, кісти або пухлини головного і спинного мозку, полікістоз або карциному нирок, кісти селезінки, пухлини внутрішнього вуха, цистаденоми придатка яєчка, добро-якісні або злоякісні пухлини підшлункової залози. Тип 2 VHL-синдрому асоціюється із тими самими ураженнями, що й тип 1, кількість і ступінь вираження яких є досить варіабельними, але на його тлі обов'язково розвивається феохромоцитома. Виділяють три підтипи VHL-синдрому типу 2 – А, В, і С. VHL-синдром типу 2А характеризується високим, а типу 2В – низьким ризиком розвитку раку нирки, а клінічним проявом VHL-синдрому типу 2С є тільки наявність феохромоцитом.

Крім того, феохромоцитома може бути першою ознакою VHL-синдрому типу 2. Вважається, що на тлі VHL-синдрому типу 2 феохромоцитомою у 30% хворих можуть бути позанаднирковими, у надниркових залозах вони найчастіше двобічні, але незалежно від локалізації у більшості випадків продукують виключно норадреналін. Особливістю клінічного перебігу феохромоцитом на тлі VHL-синдрому є відсутність кризового підвищення рівня артеріального тиску у хворих, оскільки, як правило, ці пухлини продукують норадреналін безперервно, а не епізодично, як інші різновиди феохромоцитом. Заслугове на увагу той факт, що у пацієнтів з VHL-синдромом феохромоцитомою рідко бувають злоякісними, проте часто вони є безсимптомними, що пов'язують з особливістю експресії в них ферменту тирозингідроксилази, який лімітує синтез норадреналіну. Цю особливість слід враховувати під час діагностики VHL-синдрому у дітей, оскільки близько 70% діагностованих у них феохромоцитом виявляються VHL-асоційованими.

Феохромоцитома також є складовою синдрому множинної ендокринної неоплазії (МЕН) 2 типу, який виникає у хворих унаслідок мутації гена RET, відкритого 1985 року. Цей ген містить 21 екзон, розташований на хромосомі 10q11.2 і відповідає за ріст, диференціювання і виживання клітин. Мутація цього гена спричиняє неконтрольовану кліткову проліферацію. Виділяють два підтипи синдрому МЕН2 –

МЕН 2А і МЕН 2В. Комплекс синдрому МЕН 2А, або, як його ще називають, синдрому Сіппла, включає медулярний рак щитовидної залози, первинний гіперпаратиреоз і феохромоцитому. Інколи синдром Сіппла може супроводжуватися хворобою Гіршпрунга – вродженою відсутністю іннервації тонкого кишечника з кишковою непрохідністю в ранньому дитинстві.

Синдром МЕН 2В (або синдром Горліна) включає медулярний рак щитовидної залози, феохромоцитому, гангліонейроматоз слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, марфано-подібну зовнішність хворих.

У пацієнтів із синдромом МЕН 2 феохромоцитомою завжди локалізуються в надниркових залозах, приблизно у третини хворих вони двобічні, а у половини пацієнтів з однією феохромоцитомою протягом 10 років вона виникає і в іншій наднирковій залозі. Ця особливість диктує необхідність динамічного спостереження за хворими із синдромом МЕН 2 протягом багатьох років, також у них існує високий ризик рецидиву пухлини унаслідок органозберігаючих операцій.

Характерним для феохромоцитом на тлі синдромів Сіппла і Горліна є підвищення секреції і викиду в кров переважно адреналіну (інколи в комбінації з норадреналіном); зміна співвідношення цих катехоламінів спричиняє значні коливання артеріального тиску у хворих.

Нещодавно виділено різновид феохромоцитом, виникнення яких пов'язують із мутацією генів сукцинатдегідрогеназного комплексу (SDH), а саме SDHB, SDHC, SDHD, особливістю яких є продукція переважно норадреналіну і великий, найбільший серед усіх різновидів цих пухлин, злоякісний потенціал.

Розрізняють такі клінічні форми феохромоцитом: приховану (безсимптомну), пароксизмальну (періодичні епізоди кризового підвищення артеріального тиску), персистуючу (постійна стійка гіпертензія), змішану (кризовий підйом артеріального тиску на тлі його постійного підвищення), гіпотонічну (рівень артеріального тиску менше норми). Підозра на наявність феохромоцитом зазвичай виникає у разі несподіваного підвищення рівня артеріального тиску, що супроводжується сильним головним болем, серцебиттям і потовиділенням на тлі стійкої артеріальної гіпертензії, резистентної до стандартної терапії, а також у пацієнтів з інциденталоміями – випадково виявленими новоутвореннями у надниркових залозах без клінічних ознак захворювання. Нетиповими проявами феохромоцитом можуть бути діарея внаслідок продукції вазоактивних

кишкових пептидів, гіперглікемія через інгібування секреції інсуліну, гіперкальціємія, оскільки надлишок катехоламінів стимулює активність парашитовидних залоз, що також ускладнює процес діагностики. Слід пам'ятати, що феохромоцитомою можуть бути злоякісними з метастазами в печінці, регіонарних лімфатичних вузлах, кістках, м'язах, легенях.

Щодо частоти розвитку феохромоцитом у світовій медичній літературі існує багато повідомлень, у яких узагальнено, що її виявляють не менше ніж у 1% пацієнтів зі стійкою гіпертензією, а таких хворих, за даними ВООЗ, у загальній популяції 25%. Таким чином, є підстави говорити про досить значну поширеність феохромоцитом у всьому світі, що потребує постійного вдосконалення методів діагностики цього захворювання. Відомо, що близько 50% феохромоцитом не виявляють прижиттєво.

Завдяки розширенню діагностичних можливостей в останні роки в Україні все більшу кількість хворих обстежують за допомогою візуалізуючої апаратури, і, як наслідок, збільшилася частота виявлення інциденталом надниркових залоз у ситуаціях, не пов'язаних із підозрою на наявність їх патології. Так, під час проведення комп'ютерної (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) інциденталомією діагностують у 7-10% пацієнтів, і в кожному з цих випадків можна підозрювати наявність феохромоцитом, особливо у разі підвищеного артеріального тиску. Необхідне термінове підтвердження або виключення цього діагнозу, але не слід використовувати пункційну біопсію із цитологічним дослідженням пунктату через можливість виникнення неконтрольованої гемодинаміки.

Серед методів діагностики феохромоцитом провідними є біохімічні – визначення вмісту в крові й сечі катехоламінів та їх метаболітів. Внутрішньопухлинні катехоламіни метаболізуються в неактивні метильовані похідні: адреналін – у метанефрин, норадреналін – у норметанефрин, дофамін – у метокситирамін. Метаболізм катехоламінів забезпечується ферментами – моноаміноксидазою (MAO), яка видаляє з катехоламінів аміногрупу, і катехол-О-метилтрансферазою (КОМТ), яка вводить у молекули катехоламінів метильні групи. У крові й сечі метаболіти надходять у вигляді сульфатних і вільних від зв'язку із сульфатами форм. Донедавна основним біохімічним методом діагностики феохромоцитом було визначення в добовій сечі рівня адреналіну, норадреналіну, дофаміну і ванілілмгдалевої кислоти, але оскільки викиди активних катехоламінів у кров феохромоцитомою мають, як правило, епізодичний

характер, а період їх напіврозпаду досить короткий, негативні результати цих тестів за наявності феохромоцитом спостерігалися досить часто. З метою отримання більш достовірних результатів було запропоновано визначити вміст катехоламінів і ванілілмгдалевої кислоти у сечі, зібраній протягом трьох годин після симпатоадреналового кризу, але, по-перше, не завжди проявами феохромоцитом є такі кризи, по-друге, якщо вони й виникають, то інтервал між ними може становити кілька тижнів або навіть місяців, що відтерміновує встановлення правильного діагнозу. Сьогодні золотим стандартом у діагностиці феохромоцитом вважаються біохімічні методи визначення в крові й добовій сечі метанефрину і норметанефрину, які утворюються внутрішньопухлинно й надходять у кров рівномірно, незалежно від епізодичних викидів адреналіну й норадреналіну. Крім того, період напіврозпаду метаболітів значно довший, ніж катехоламінів, що значно підвищує якість діагностики. У разі необхідності використання біохімічних методів визначення рівня катехоламінів та їх метаболітів у крові й сечі слід враховувати, що на результати аналізів може впливати низка переданалітичних факторів. Так, пацієнт перед обстеженням м'яг вживати продукти, які містять велику кількість біогенних амінів, близьких за своєю структурою до катехоламінів, тому результати аналізів будуть псевдопозитивними. З огляду на це пацієнтам слід рекомендувати не менше ніж за три доби до обстеження виключити зі свого раціону цитрусові, банани, ананаси, баклажани, томати, грецькі горіхи, шоколад, какао, чай, твердий сир, кока-колу, випічку з ваніліном. Також необхідно відмінити препарати, які можуть спотворити результати аналізів у зв'язку з порушенням метаболізму катехоламінів – перш за все інгібітори MAO і КОМТ, антидепресанти з групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, вітаміни групи В, метаміхол, метилдопу, блокатори кальцієвих каналів, бромокриптин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори α- і β-рецепторів, препарати анорексигенної дії.

Визначення вмісту в крові й добовій сечі метаболіту дофаміну метокситираміну доцільно проводити у випадках неясності результатів щодо рівня метанефрину та норметанефрину. Водночас під час діагностики феохромоцитом серед усіх метаболітів катехоламінів найбільш інформативним показником вважають значне збільшення в плазмі крові й добовій сечі концентрації норметанефрину – зазвичай у пацієнтів із цією патологією вона перевищує норму в декілька разів. У разі незначного

Продовження на стор. 44.

**В.А. Олійник, д.м.н., професор, керівник відділу загальної ендокринології патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ**

### Сучасні методи діагностики феохромоцитому

Продовження. Початок на стор. 43.

підвищення рівня норметанефрину та метанефрину (до двократного щодо верхньої межі норми) для уточнення діагнозу необхідно провести тест із клонідином і визначити вміст хромограніну А у крові.

Хромогранін А вивільняється з мозкового шару надниркових залоз і симпатичних нейрональних гранул разом із катехоламінами. Вважається, що одночасне визначення рівня катехоламінів (або їх метаболітів) і хромограніну А підвищує специфічність методу до 95%.

Клонідин – селективний стимулятор  $\alpha_2$ -адренорецепторів ядер судинорухового центру головного мозку, який гальмує симпатичну імпульсацію із центральної нервової системи і знижує рівень катехоламінів у плазмі крові й сечі, діючи не на їх синтез, а на вивільнення. Під час проведення проби із цим препаратом кров для визначення вмісту норметанефрину та метанефрину забирається до і через 1, 2, 3 год після прийому клонідину в дозі 0,3 мг. Зменшення рівня норметанефрину більше ніж на 50% дозволяє виключити наявність феохромоцитому.

Інколи в неясних випадках для уточнення діагнозу феохромоцитомою використовують пробу з глюкагоном, але вона досить небезпечна, оскільки за наявності пухлини внутрішньовенне введення 1–2 мг глюкагону зазвичай збільшує рівень катехоламінів у крові приблизно втричі, що підтверджує діагноз, але одночасно може призводити до значного підвищення артеріального тиску. Тому під час проведення цієї проби необхідно тримати під рукою препарати для надання швидкої допомоги, наприклад доксазозин (селективний блокатор  $\alpha_1$ -адренорецепторів).

Локалізацію феохромоцитомою можна визначити за допомогою ультрасонографії, КТ та МРТ. Результати клінічних обстежень сотень пацієнтів із феохромоцитомою дозволили зробити висновок про те, що ультразвукове дослідження і МРТ доцільно використовувати для виявлення пухлин, тоді як КТ – і для виявлення новоутворень, і для диференційної діагностики. Візуалізація феохромоцитомою за допомогою КТ показує її високу щільність (>20 од. Н), тобто у разі нижчої щільності пухлини визначати вміст у крові й сечі катехоламінів і їх метаболітів недоцільно.

Застосування ультразвукового дослідження, КТ і МРТ дозволяє запідозрити злоякісність феохромоцитомою, зокрема якщо пухлина має великі (>5 см) розміри, неправильну форму, нерівні контури, неоднорідність структури і значно підвищену (>50 од. Н) щільність за результатами КТ. Метастази злоякісної феохромоцитомою можуть бути виявлені під час проведення скінтиграфії з  $m$ -йодобензилгуанідіном (міченим  $I^{123}$  або  $I^{131}$ ), який активно концентрується в симпатомедулярних тканинах.

Скринінгове обстеження пацієнтів із групи ризику на наявність феохромоцитомою за допомогою вищезазначених методів сучасної діагностики дає змогу вчасно провести необхідні лікувальні заходи і, як наслідок, зменшити смертність таких хворих від інсультів та інфарктів.

**О.В. Большова, д.м.н., професор, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ**

## Порушення диференціювання статевих залоз: клініка, діагностика та лікування

**Порушення диференціювання статевих залоз (інтерсексуалізм, гермафродитизм, двостатевість) – вроджене порушення статевого диференціювання, за якого в одного індивідуума наявні ознаки чоловічої та жіночої статі. Це велика гетерогенна група захворювань, проявом яких є невідповідність у дитини фенотипічних статевих ознак генетичним та гонадним. Інтерсексуалізм належить до рідкісних ендокринних патологій.**

Розрізняють справжній і несправжній інтерсексуалізм, який, у свою чергу, поділяють на несправжній чоловічий та несправжній жіночий.

Порушення формування первинної статевої закладки у повноцінний яєчник чи яєчко виникають унаслідок кількісної або якісної аномалії статевих хромосом. Процес гонадного диференціювання відбувається на 6–10-му тижні внутрішньоутробного розвитку та потребує повноцінного набору статевих хромосом (46XX у дівчаток та 46XY у хлопчиків). Причинами порушення генетичної статі є зміна кількості та структури статевих хромосом, мозаїцизм за статевими хромосомами, крапельні мутації гена на статевих хромосомах (наприклад, мутації SPY-гена, розташованого на короткому плечі Y-хромосоми). Вважають, що у процесі диференціювання гонад також беруть участь гени, розташовані на аутозомах, але їх роль у виникненні інтерсексуалізму до кінця не вивчена.

Порушення формування зовнішніх статевих органів можуть розвиватися і за наявності нормально диференційованих гонад, які відповідають генетичній статі дитини. Вірилізація зовнішніх статевих органів у дитини жіночої генетичної та гонадної статі (несправжній жіночий інтерсексуалізм) та недостатня маскулінізація геніталій у дитини чоловічої генетичної та гонадної статі (несправжній чоловічий інтерсексуалізм) зумовлені аутозомними генетичними дефектами, які призводять до порушення біосинтезу стероїдних гормонів або їх рецепторного зв'язування.

Диференціювання внутрішніх і зовнішніх статевих органів за чоловічим типом – гормонально залежний процес, і, відповідно, найбільш вразливий. У разі порушення регуляції, синтезу, секретії та метаболізму чоловічих статевих гормонів, зміни чутливості до них органів-мішеней, екзогенного введення препаратів з антиандрогенним ефектом розвиваються різні аномалії будови геніталій, причому залежно від ступеня ураження може спостерігатися будова від майже нормальної жіночої до майже нормальної чоловічої.

Диференціювання гонад за жіночим типом відбувається за відсутності в генотипі Y-хромосоми та без будь-якого гормонального впливу.

**Класифікація порушень статевого диференціювання (І.І. Делов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадєєв, 2000)**

1. Аномалії гонадного диференціювання.

1.1. Дефект формування яєчників: – «чиста» агенезія гонад, 46XX;

– синдром Шерешевського-Тернера (оваріальна дизгенезія), 45X0 або мозаїчні варіанти.

1.2. Дефект формування яєчок:

– «чиста» агенезія гонад, 46XY;

– змішана дизгенезія яєчок;

– синдром рудиментарних яєчок;

– агенезія або гіоплазія клітин Лейдіга;

– XX-чоловіки.

1.3. Бісексуальні гонади (справжній гермафродитизм).

2. Аномалії генітального диференціювання.

2.1. Несправжній жіночий гермафродитизм (вірилізація геніталій у жінок з каріотипом 46XX):

– вроджена дисфункція кори надниркових залоз;

– дефіцит ароматази;

– внутрішньоутробна вірилізація під впливом гіперандрогенії матері.

2.2. Несправжній чоловічий гермафродитизм (неповна маскулінізація у чоловіків 46XY):

– вроджені порушення біосинтезу тестостерону;

– синдром резистентності до андрогенів;

– фетальний дефіцит до лютеїнізуючого гормону.

**Справжній інтерсексуалізм** – досить рідкісна патологія, у разі якої у хворого одночасно виявляють і яєчник, і яєчко.

Причини розвитку захворювання остаточно не з'ясовано. Певне значення має дія несприятливих факторів зовнішнього середовища.

Одночасний розвиток чоловічих і жіночих статевих залоз може бути пов'язаний із наявністю в каріотипі хворого клонів 46XY та 46XX, причому цей мозаїцизм іноді є нерозпізнаним. Диференціювання гонади відбувається одразу за двома напрямками – оваріальним і тестикулярним. Формуються і фолікули, і сім'яні каналці, які в подальшому продукують відповідно естрогени та андрогени. В одній статевій залозі можуть виявлятися і жіночі, і чоловічі генеративні елементи (ovotestis mixtae), або вони розташовуються окремо (ovotestis bipolaris).

Основна ознака захворювання – неправильна бісексуальна будова зовнішніх статевих органів, які можуть мати найрізноманітніший вигляд. Вторинні статеві ознаки (молочні залози та оволосіння) найчастіше розвиваються за жіночим типом, можливі менструації. Найбільш поширені каріотипи – 46XY, 46XX і мозаїцизм. Велике значення має рання діагностика цієї патології статевого розвитку (одразу після народження).



О.В. Большова

**Основні ознаки справжнього гермафродитизму:**

• Різні варіанти каріотипу 46XX, 46XY; мозаїцизм 46XX/46XY.

• Двостатеві гонади:

– яєчко з одного боку, яєчник або овотестис з протилежного;

– овотестис з обох боків.

• Одно- або двобічний крипторхізм.

• Змішана будова внутрішніх статевих органів.

• Інтерсексуальна будова зовнішніх статевих органів.

За наявності справжнього інтерсексуалізму на боці яєчка знаходиться придаток сім'яника, сім'яносна протока, на боці яєчника – матка і маточна труба. Будова зовнішніх геніталій залежить від функціональної активності яєчка у період ембріогенезу і може бути жіночою з гіпертрофією клітора, інтерсексуальною або майже чоловічою з одностороннім крипторхізмом. Визначають різні варіанти каріотипу (від 46XX до 46XY), у більшості хворих – мозаїчний. Залежно від функціональної активності гонад статевий розвиток у пубертатному періоді може відбуватися за чоловічим, жіночим типом або бути відсутнім.

Наявність матки, вагіни, овотестис та оваріальної тканини дозволяє пацієнтам добре адаптуватися в жіночій статі. У випадках, коли маскулінізація зовнішніх статевих органів задовільна, можливий вибір чоловічої статі. Однак необхідно мати на увазі, що у зв'язку з високим ризиком малигнізації рекомендується хірургічне видалення овотестис або тестикул до періоду пубертатії. Дитину направляють на обстеження в спеціалізовану клініку. У разі виявлення неправильної будови статевих органів не слід поспішати з реєстрацією новонародженого в РАГСі – паспортну стать встановлюють з урахуванням анатомо-функціональних особливостей. Здебільшого перевагу надають жіночій цивільній статі.

**Несправжній чоловічий інтерсексуалізм** – стан, за якого в плода з генетичною чоловічою статтю й чоловічими статевими залозами формуються жіночий фенотип і жіночі зовнішні статеві органи.

Змішана дизгенезія гонад – найпоширеніша форма несправжнього чоловічого інтерсексуалізму. Внутрішні статеві органи хворих розвиваються за жіночим типом, зовнішні мають бісексуальну будову з варіантами від ближчих до жіночих до ближчих до чоловічих. Уретра відкривається в урогенітальному синусі, мошонка розщеплена. За клінічним перебігом виділяють:

• тернероїдний тип із низькорослістю і соматичними ознаками синдрому Шерешевського-Тернера; з одного боку