

Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с феохромоцитомой и забрюшинной параганглиомой

Д.В. Реброва^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>, endocrinology@list.ru

Н.В. Ворохобина², <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>, natvorokh@mail.ru

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 190103, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47, павильон № 10

Резюме

Введение. Феохромоцитома / параганглиома (ФЕО / ПГ) является редкой гормонально-активной опухолью. Несвоевременная ее диагностика может приводить к тяжелым, вплоть до фатальных, осложнениям. Это обуславливает необходимость ранней диагностики ФЕО / ПГ специалистами различных областей.

Цель. Подтвердить эпидемиологические характеристики ФЕО / ПГ, наиболее часто встречающихся симптомов в целом в группе ФЕО / ПГ и в подгруппах клинических форм; сформировать группу риска для проведения скрининга на ФЕО / ПГ.

Материалы и методы. В исследование включено 353 пациента, прооперированных в КВМТ имени Н.И. Пирогова СПбГУ с гистологически верифицированными ФЕО / ПГ.

Клинические симптомы оценивались: а) ретроспективно, путем анализа жалоб и анамнеза из первичного осмотра в историях болезни при поступлении в стационар; б) как во всей группе в целом, так и в подгруппах клинических форм. Статистический анализ выполнен с помощью языка программирования Python 3.11 (Python Software Foundation, США). Гистограмма частот построена с помощью библиотеки Matplotlib 3.8.2.

Результаты. ФЕО / ПГ наиболее часто встречается у женщин после 40 лет. Наиболее частые симптомы при ФЕО / ПГ: ощущение учащенного сердцебиения (55,95%), головная боль (41,07%), артериальная гипертензия (АГ) в виде гипертонических кризов (55,65%), постоянного повышения уровня АД (38,39%), эпизодов умеренного повышения АД (24,11%), потливость (30,65%), общая слабость и утомляемость (26,19%), приливы жара или озноба (24,11%). Данные симптомы сформированы в критерии для скрининга на ФЕО / ПГ.

При бессимптомной клинической форме чаще встречается боль в пояснице (14%); при пароксизмальной – панические атаки (10%); при смешанной – жажда и сухость во рту (10%), а при постоянной – собственно постоянный характер АГ (100%).

Заключение. В крупной выборке пациентов с редкой патологией выявлен наиболее характерный симптомокомплекс как для ФЕО / ПГ, так и для отдельных клинических форм. Сформирована группа риска для проведения скрининга на ФЕО / ПГ.

Ключевые слова: феохромоцитома, параганглиома, клинические формы, клинические симптомы, скрининг

Благодарности. Авторы выражают благодарность Г.А. Рюмину за техническую помощь в написании статьи.

Для цитирования: Реброва ДВ, Ворохобина НВ. Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с феохромоцитомой и забрюшинной параганглиомой. *Медицинский совет.* 2024;18(16):206–215. <https://doi.org/10.21518/ms2024-329>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and epidemiological characteristics of patients with pheochromocytoma and retroperitoneal paraganglioma

Dina V. Rebrova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7840-4174>, endocrinology@list.ru

Natalia V. Vorokhobina², <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>, natvorokh@mail.ru

¹ Saint Petersburg State University; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia

² North-Western State Medical University; 47, Piskarovskiy Ave., St Petersburg, 195067, Russia

Abstract

Introduction. Pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL) is a rare hormonally active tumor of chromaffin tissue. Delayed diagnosis of this disease can lead to severe, even fatal, complications. Surgical treatment of PPGL without the necessary preoperative preparation can cause intraoperative uncontrolled hemodynamic impairment. In addition, since 2017, PPGL has been recognized as a malignant tumor due to the presence of metastatic potential. All these factors determine the need for early diagnosis of PPGL, which is based, first of all, on knowledge of the clinical picture by specialists in various fields.

Aim. To check and confirm the epidemiological characteristics of PPGL as well as the most common clinical symptoms in the whole group of PPGL and in subgroups of clinical forms; to form a risk group for screening for PPGL.

Materials and methods. There were enrolled 353 patients in the study. These patients were operated on at the St. Petersburg State University Hospital in the period from 2010 to 2022 inclusive. All the patients were verified PPGL diagnosis histologically. Clinical symptoms were assessed: a) retrospectively, by analyzing complaints and anamnesis from the initial examination in medical histories upon admission to the hospital for surgical treatment b) both in the entire group as a whole and in subgroups of clinical forms (paroxysmal, constant, mixed, asymptomatic). Statistical analysis was performed using the Python 3.11 programming language (Python Software Foundation, USA). descriptive statistics of quantitative characteristics are presented in the form of medians, first and third quartiles in the format [q1; q3], categorical features – in the form of absolute and relative frequencies in the format n (%). the frequency histogram was constructed using the Matplotlib 3.8.2 library.

Results. PPGL is most common in women over 40 years of age. The most common symptoms of PPGL are the following: a feeling of rapid heartbeat (55.95%), headache (41.07%), arterial hypertension (AH) in the form of hypertensive crises (55.65%), constant increase in blood pressure (38.39%), episodes of moderate increases in blood pressure (24.11%), sweating (30.65%), general weakness and fatigue (26.19%), hot flashes or chills (24.11%). These symptoms are formed into the criteria for screening for PPGL. In the asymptomatic clinical form – lower back pain is more common (14%); with paroxysmal – panic attacks (10%); with mixed – thirst and dry mouth (10%), and with constant form – the actual constant nature of hypertension (100%).

Conclusion. In a large sample of patients with a rare pathology, the most characteristic symptom complex was identified, characteristic of both PPGL and individual clinical forms. A risk group has been formed for screening for PPGL.

Keywords: pheochromocytoma, paraganglioma, clinical forms, clinical symptoms, screening

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Gleb A. Ryumin for technical assistance in writing the article.

For citation: Rebrova DV, Vorokhobina NV. Clinical and epidemiological characteristics of patients with pheochromocytoma and retroperitoneal paraganglioma. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(16):206–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-329>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Феохромоцитома (ФЕО) является редкой нейроэндокринной опухолью из хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников. Опухоль из тех же клеток, локализующаяся вне надпочечников, называется параганглиомой (ПГ) и возникает из симпатических и парасимпатических ганглиев, особенно парааортального расположения. От 80 до 90% ФЕО / ПГ развиваются из хромаффинных клеток, находящихся в мозговом веществе надпочечников [1–3]. От 25 до 40% случаев ФЕО / ПГ возникают в рамках наследственных синдромов [4, 5].

Распространенность ФЕО / ПГ варьирует в различных странах от 1,8 случая на миллион человек в Южной Корее [6] до 4,6 случая на миллион человек в Нидерландах [7]. Заболеваемость 0,5–0,9 на 100 000 пациентов в год [7–9]. Однако эти цифры, вероятно, не отражают реальной картины, т. к. многочисленные исследования подтверждают, что ФЕО / ПГ выявляются в 0,05–0,1% случаев аутопсий [10], при этом до 50% из них протекали бессимптомно [5, 9].

ФЕО / ПГ может возникнуть в любом возрасте, но наиболее часто – между 20 и 40 годами [2, 11]. Большинство пациентов диагностируются на 4–5-м десятилетии жизни (43–56,2 года) [5, 8, 12]. Считается, что частота развития ФЕО / ПГ у взрослых мужчин и женщин одинакова. Есть работы, которые фиксировали, что данные опухоли чаще встречаются у женщин [7, 12].

У взрослых пациентов до 80% случаев ФЕО / ПГ – это односторонняя солитарная опухоль надпочечника, в 10% – двусторонний процесс, остальные 10% локализируются вне надпочечников. При наследственных синдромах чаще (до 70% больных) выявляются двусторонние новообразования [2, 10, 11].

Клинические симптомы ФЕО / ПГ определяются пароксизмальной или постоянной секрецией катехоламинов (норадреналина, адреналина или дофамина) в различных количествах и сочетаниях и не являются строго патогномоничными [13].

Наиболее частыми симптомами ФЕО / ПГ являются мигреноподобная головная боль, эпизодическая или стойкая артериальная гипертензия (АГ), потливость, сердцебиение, беспокойство, тремор, тошнота, слабость, бледность, похудение или постуральная гипотензия. Все эти симптомы не являются строго патогномоничными и широко распространены при других заболеваниях. Типичной триадой симптомов считают сильную головную боль, внезапное сердцебиение и потливость. Но и она наблюдается у менее чем 25% пациентов [10].

Наиболее частым симптомом с чувствительностью до 80,7% [12] является АГ. При кризовом течении характерным проявлением гипертонического криза при ФЕО / ПГ является его кратковременность (5–20 мин) и так называемая самокупируемость [2].

Постоянная (персистирующая) форма повышения уровня артериального давления (АД) встречается при феохромоцитоме в 10–50% случаев, пароксизмальная – в 42–87%, смешанный вариант клинического течения – в 33% [2].

Еще одним относительно постоянным симптомом в межприступном периоде является головокружение, усиливающееся при ортостазе (почти 65%) [2].

В то же время существуют формы ФЕО / ПГ, при которых АГ вообще отсутствует. Так, ПГ из парасимпатических ганглиев основания черепа и шеи, развивающиеся вдоль языкоглоточного и блуждающего нервов, являются в абсолютном большинстве случаев гормонально-неактивными [14]. Кроме того, в литературе описано

немало случаев бессимптомных ФЕО как в рамках наследственных синдромов, так и спорадических форм [15–17]. По разным оценкам, встречаемость ФЕО / ПГ среди пациентов с устойчивой АГ составляет всего 0,4–2,6% для ФЕО [11] и 0,2–0,6% для ПГ [8, 11].

Симптомы ФЕО / ПГ не только неспецифичны для этого заболевания, они вариабельны как по продолжительности, так и по частоте. Они могут быть спонтанными или индуцированными различными триггерами, например блюдами, содержащими тирамин, физической нагрузкой, родами, травмой, хирургическими манипуляциями и др. [18].

В редких случаях ФЕО / ПГ дополнительно продуцируют различные гормональные вещества, такие как адренкортикотропный гормон, эритропоэтин, кальцитонин, вазоактивный интестинальный пептид или субстанцию Y, вызывая тем самым полицитемию, синдром Иценко – Кушинга или другую клиническую симптоматику, что вносит в клиническую диагностику этого заболевания дополнительную неопределенность, маскируя его под другие состояния [5, 18–21].

Недостаточное знание врачами клинических симптомов этого заболевания может приводить как к поздней диагностике, так и к ошибкам терапии. И то, и другое может закончиться такими катастрофами, как гемодинамический криз, острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, катехоламин-индуцированная кардиомиодистрофия Такоцубо, эклампсия, расслоение аорты, инсульт головного мозга, отек легких и энцефалопатия [11].

Важность ранней диагностики ФЕО / ПГ определяется не только серьезными последствиями позднего выявления и ошибками лечения, но и возможностью метастатического распространения процесса. По разным данным, подобным потенциалом обладают от 10 до 79% ФЕО / ПГ [7, 11].

В этой связи особую важность приобретает понимание наиболее характерного симптомокомплекса для скрининга и ранней диагностики как для ФЕО / ПГ в целом, так и для признанных клинических форм заболевания.

В представленной работе в относительно большой выборке пациентов с доказанным диагнозом ФЕО / ПГ проведен анализ распространенности и частоты различных клинических симптомов. Проанализировано также соответствие эпидемиологических показателей международным данным в современных условиях реальной клинической практики специализированного отделения.

Цель исследования – проверить и подтвердить эпидемиологические характеристики ФЕО / ПГ, а также наиболее часто встречающиеся ассоциации клинических симптомов в зависимости от клинических форм, оценить частоту встречаемости неклассических симптомов, определить группы риска по ассоциации клинических симптомов, в которых рекомендован скрининг на ФЕО / ПГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с февраля 2022 г. по ноябрь 2023 г. в Клинике высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета (КВМТ СПбГУ).

В исследование включены истории болезни пациентов, удовлетворявшие следующим критериям:

- Пациенты прооперированы в КВМТ СПбГУ в период с начала 2010 г. по конец 2022 г.
- Имеется результат гистологического исследования, подтверждающий диагноз ФЕО / ПГ.

Из исследования были исключены пациенты, у которых в истории болезни отсутствовал полный набор изучаемых признаков.

В исследовании использовался сплошной способ формирования выборки.

Проведенное исследование является одноцентровым, наблюдательным, одномоментным, ретроспективным (2010–2022 гг.), одновыборочным, неконтролируемым, сравнительным.

Диагноз пациентов был подтвержден гистологически. В рамках проводимого исследования все гистологические препараты были пересмотрены в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пересмотра 2022 г. [22].

В зависимости от клинических проявлений все пациенты были разделены на 4 группы клинических форм заболевания:

- 1) В группу с пароксизмальной формой включены пациенты, у которых характерные жалобы проявлялись в виде краткосрочных приступов, при этом в межприступный период патогномичные симптомы не регистрировались.
- 2) В группу с постоянной (персистирующей) формой отнесены пациенты с постоянным повышением уровня АД и наличием других симптомов, без приступообразного характера последних.
- 3) Группу со смешанной формой составили пациенты, у которых на фоне имеющихся постоянных симптомов появлялись краткосрочные приступы характерных жалоб.
- 4) Четвертую группу составили пациенты с бессимптомной формой, которые не предъявляли жалоб ни самостоятельно, ни при активном расспросе.

Аналізу подверглись жалобы, анамнез клинических данных, демографические характеристики пациентов, а также коды МКБ направляющих диагнозов из их историй болезней.

Статистический анализ выполнен с помощью языка программирования Python 3.11 (Python Software Foundation, США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медиан, первых и третьих квартилей в формате Me [Q1; Q3], категориальных признаков – в виде абсолютных и относительных частот в формате n (%).

Гистограмма частот построена с помощью библиотеки Matplotlib 3.8.2.

Заключение комитета по биомедицинской этике Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова СПбГУ вх. №01/24 от 15 января 2024 г.: в связи с тем, что данное исследование является ретроспективным и в нем использованы данные пациентов в деперсонифицированном виде, рассмотрения данного исследования на заседании Комитета по биомедицинской этике не требуется.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности в КВМТ СПбГУ в период с начала 2010 г. по конец 2022 г. прооперировано 353 пациента, которым установлен диагноз ФЕО / ПГ (рисунок). Нарастающая динамика количества проведенных оперативных вмешательств связана с ежегодным увеличением общей операционной активности отделения эндокринной хирургии, ростом количества направлений пациентов на адrenaлэктомию в федеральную клинику.

В целом в группу исследования вошли 336 человек, удовлетворявших критериям включения. Не вошли в группу исследования 22 человека, истории болезни которых содержали не все исследуемые параметры.

Средний возраст выборки составил 47 (36; 57) лет с распределением мужчин и женщин как 31% к 69%.

Направляющие диагнозы по кодам МКБ пациентов представлены в *табл. 1*. Не вошедшие в группу исследования 22 истории болезни содержали один и тот же код МКБ направляющего диагноза – D44.1 «Новообразование неопределенного или неизвестного характера надпочечника».

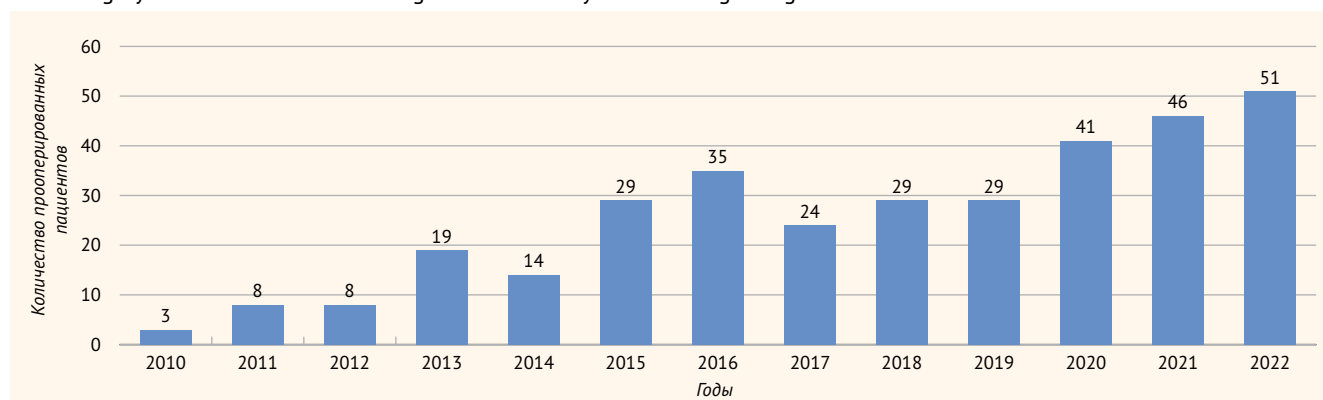
Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречался сахарный диабет 2-го типа: 78 пациентов – 23,21%.

Частота встречаемости клинических симптомов в целом в группе обследованных представлена в *табл. 2*.

Распределение количества пациентов и демографическая характеристика подгрупп в зависимости от клинической формы отражены в *табл. 3*.

● **Рисунок.** Динамика количества пациентов, прооперированных по поводу ФЕО / ПГ, в отделении эндокринной хирургии КВМТ СПбГУ с начала 2010 г. по конец 2022 г.

● **Figure.** Dynamics of the number of patients operated on for pheochromocytoma/paraganglioma in the Department of Endocrine Surgery of the KVMТ St. Petersburg State University from the beginning of 2010 to the end of 2022



● **Таблица 1.** Распределение долей кодов МКБ по данным направляющих диагнозов в целом в группе обследованных пациентов с ФЕО / ПГ

● **Table 1.** Distribution of the of ICD codes proportion according to the referring diagnoses in the whole group of examined patients with pheochromocytoma/paraganglioma

Коды МКБ по данным направляющих диагнозов	Диагноз в соответствии с кодом МКБ	Общее количество пациентов в выборке	Количество диагнозов по коду МКБ	Доли кодов МКБ по данным направляющих диагнозов
C74	Злокачественное новообразование надпочечника	336	1	0,30%
D35.0	Доброкачественное новообразование надпочечника		41	12,20%
D44.1	Новообразование неопределенного или неизвестного характера надпочечника		7	2,08%
D48.3	Новообразование неопределенного или неизвестного характера брюшинного пространства		2	0,60%
E24	Синдром Иценко-Кушинга		1	0,30%
E27.0	Другие виды гиперсекреции коры надпочечников		1	0,30%
E27.5	Гиперфункция мозгового слоя надпочечников		282	83,93%
E27.8	Другие уточненные нарушения надпочечников		1	0,30%

Примечание. Анализ клинических симптомов по данным историй болезни был доступен у 336 пациентов (с середины 2012 г. до конца 2022 г.) в связи с архивированием документации сроком более 10 лет.

● **Таблица 2.** Частота встречаемости клинических симптомов в целом в группе обследованных

● **Table 2.** Clinical symptoms' frequency of occurrence in the whole group of patients

Симптом	Количество пациентов с симптомом	Доля пациента с симптомом, %
Ощущение учащенного сердцебиения	188	55,95
Гипертонические кризы	187	55,65
Головная боль	138	41,07
Постоянное повышение АД	129	38,39
Потливость	103	30,65
Общая слабость, утомляемость	88	26,19
Умеренные эпизоды повышения АД	81	24,11
Прилив жара или озноб	81	24,11
Страх, тревога	75	22,32
Головокружение	60	17,86
Тремор рук	59	17,56
Одышка при физической нагрузке	57	16,96
Ощущение перебоев	50	14,88
Внутренняя дрожь	45	13,39
Тошнота	35	10,42
Боли в пояснице	31	9,23
Мышечная слабость	30	8,93
Панические атаки	24	7,14
Учащенное мочеиспускание	24	7,14
Давящие боли за грудиной	22	6,55
Снижение массы тела	22	6,55
Жажда, сухость во рту	21	6,25
Боли в животе	17	5,06
Онемение пальцев ног, мурашки	17	5,06
Рвота	16	4,76
Снижение остроты зрения	16	4,76
Повышение массы тела	16	4,76
Криз при смене положения тела	14	4,17
Запор	14	4,17
Снижение памяти	14	4,17
Бессонница	14	4,17
Диарея	13	3,87
Мелькание мушек	8	2,38
Одышка в покое	5	1,49
Повышение температуры тела	4	1,19
Сонливость	3	0,89
Двоение	2	0,60
Другие нарушения сна	2	0,60

● **Таблица 3.** Распределение пациентов и демографическая характеристика подгрупп в зависимости от клинической формы

● **Table 3.** Distribution of patients and demographic characteristics of clinical form subgroups

Показатель	Пароксизмальная	Постоянная	Смешанная	Бессимптомная
п, человек	163	14	116	43
доля выборки, %	49%	4%	35%	13%
Признак	Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)
Мужчины	53 (32,5%)	6 (42,8%)	33 (28,4%)	12 (27,9%)
Женщины	110 (67,5%)	8 (57,2%)	83 (71,6%)	31 (72,1%)
Возраст	45 [35; 53]	49 [38; 54]	54 [39; 62]	44 [35; 53]

Распределение долей кодов МКБ по данным направляющих диагнозов в зависимости от клинической формы пациентов с ФЕО / ПГ в основной выборке представлено в *табл. 4*.

ОБСУЖДЕНИЕ

На репрезентативность и обобщаемость выводов, безусловно, повлиял тот факт, что исследование пациентов проводилось в специализированном хирургическом отделении после проведения первичных диагностических мероприятий профильными специалистами.

Оценивая выборку пациентов с ФЕО / ПГ, в целом можно говорить о том, что данные о возрастном составе пациентов с доказанным диагнозом ФЕО / ПГ совпадают с данными предыдущих исследований как в России, так и других странах – это люди после 40 лет [5, 8, 12].

Подавляющее преобладание женщин в выборке подтвердило мнение тех исследователей, которые утверждали, что ФЕО / ПГ чаще встречаются у женщин [7, 12].

Преобладание в выборке пароксизмальной формы так же не противоречит данным других исследователей [12].

Наиболее частым направляющим диагнозом в группе обследованных в целом и в каждой из подгруппы клинических форм был диагноз с кодом МКБ E27.5 «Гиперфункция мозгового слоя надпочечников», что говорит о правильной интерпретации основного симптомокомплекса заболевания профильными специалистами, направившими пациентов на хирургическое лечение. Однако следует заметить, что в исследование были включены те истории болезни, в которых задокументирована госпитализация пациентов с целью оперативного лечения. Ряд больных были предварительно стационарно обследованы по поводу инциденталом надпочечников в КВМТ СПбГУ, в связи с чем направительные диагнозы у данных пациентов были внутренними, основанными на результатах предыдущей госпитализации.

Также достаточно часто встречался диагноз D35.0 «Доброкачественное новообразование надпочечника». Данный диагноз был связан в большей степени со

● **Таблица 4.** Распределение кодов МКБ по данным направляющих диагнозов в зависимости от клинической формы пациентов с ФЕО / ПГ

● **Table 4.** ICD codes' distribution according to referral diagnoses in clinical form subgroups of patients with pheochromocytoma/ paraganglioma

Коды МКБ по данным направляющих диагнозов	Диагноз в соответствии с кодом МКБ	Пароксизмальная (n = 163)	Постоянная (n = 14)	Смешанная (n = 116)	Бессимптомная (n = 43)
		Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)
C74	Злокачественное новообразование надпочечника	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
D35.0	Доброкачественное новообразование надпочечника	13 (8,0%)	3 (21,4%)	9 (7,8%)	16 (37,2%)
D44.1	Новообразование неопределенного или неизвестного характера надпочечника	1 (0,6%)	0 (0,0%)	4 (3,45%)	2 (4,7%)
D48.3	Новообразование неопределенного или неизвестного характера забрюшинного пространства	2 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
E24	Синдром Иценко-Кушинга	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)
E27.0	Другие виды гиперсекреции коры надпочечников	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
E27.5	Гиперфункция мозгового слоя надпочечников	145 (89,9%)	11 (78,6%)	103 (88,8%)	23 (58,1%)
E27.8	Другие уточненные нарушения надпочечников	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,3%)

случайными находками при использовании методов визуализации при неяркости или отсутствии симптомов воздействия гормонов мозгового слоя надпочечников. Об этом косвенно свидетельствует самое большое количество (и доля) такого диагноза в группе с бессимптомным течением заболевания.

Тщательное изучение предъявляемых жалоб (табл. 2) подтвердило классическую триаду наиболее часто встречающихся симптомов [11]: ощущение учащенного сердцебиения (55,95% пациентов), гипертонические кризы (55,65% пациентов) и головная боль (41,07% пациентов). Однако, помимо этих жалоб, выявлены и другие симптомы, отражающие катехоламиновое воздействие и встречающиеся чаще чем у 25% пациентов в выборке: постоянное повышение уровня АД (38,39% пациентов), потливость (30,65% пациентов), а также общая слабость и утомляемость (26,19% пациентов). Более 20% пациентов предъявляли жалобы на умеренные эпизоды повышения АД и приливы жара или озноба (обе жалобы по 24,11% пациентов).

При сравнении с наиболее частыми клиническими симптомами ФЕО / ПГ, которые легли в основу предложенных иностранными исследователями [7, 18] критериев для проведения скрининга, в нашем исследовании мы не смогли подтвердить характерной для ФЕО / ПГ частой встречаемости таких симптомов, как бледность, тремор (17,56% пациентов), тошнота (10,42% пациентов) и повышение массы тела (4,76% пациентов).

При изучении групп пациентов с различными клиническими формами ФЕО / ПГ просматривается много общего. Так, половозрастной состав не отличался в этих группах сравнения. В каждой из них преобладали женщины после 40 лет. В каждой из групп преобладающим (у более 50% пациентов) направляющим диагнозом был диагноз МКБ E27.5 «Гиперфункция мозгового слоя надпочечников».

Интересным является тот факт, что даже те пациенты, которые были отнесены к бессимптомной клинической форме, имели этот направляющий диагноз. То есть несмотря на практически отсутствие жалоб и клинических симптомов, лабораторные и инструментальные методы исследования все-таки позволили заподозрить ФЕО / ПГ. Этот факт также поддерживает тезис исследователей о том, что даже клинически скрытое заболевание все же не является полностью «безмолвным» и оказывает свое воздействие на организм пациента.

При рассмотрении наиболее часто встречающихся клинических симптомов при различных клинических формах ФЕО / ПГ (табл. 5–8), АГ либо в виде только гипертонических кризов (при пароксизмальной клинической форме) (табл. 5), либо постоянного повышения уровня АД (постоянная форма) (табл. 6), либо их сочетания (смешанная форма) (табл. 8) является самым частым клиническим симптомом.

Еще одним частым (более 60% случаев при пароксизмальной и смешанной форме и более 20% случаев при постоянной форме) является ощущение учащенного сердцебиения. Этот же симптом выявляется в 7% случаев даже при бессимптомной форме заболевания.

Другим часто встречающимся симптомом, причем универсальным для всех клинических форм, является головная боль (от 12% пациентов при бессимптомной форме до 53% пациентов при пароксизмальной форме).

Наиболее частым симптомом для бессимптомной формы (табл. 7) стали боли в пояснице (14% пациентов). И это при том, что по нашим данным при пароксизмальной и смешанной форме этот симптом встречается реже (8 и 10% соответственно) и вообще не характерен для постоянной клинической формы заболевания.

Большое количество разнообразных симптомов наблюдалось при пароксизмальной и смешанной формах ФЕО / ПГ. Вероятно, это связано и с тем, что обе

● **Таблица 5.** Частота встречаемости клинических симптомов в подгруппе с пароксизмальной клинической формой

● **Table 5.** Frequency of occurrence of clinical symptoms in the paroxysmal clinical form subgroup

Симптом	Пароксизмальная (n = 163)	Доля пациентов с симптомом, %
Гипертонические кризы	114	70
Ощущение учащенного сердцебиения	110	67
Головная боль	87	53
Потливость	56	34
Прилив жара или озноб	50	31
Общая слабость, утомляемость	49	30
Страх, тревога	43	26
Умеренные эпизоды повышения АД	39	24
Тремор рук	39	24
Головокружение	29	18
Ощущение перебоев	28	17
Внутренняя дрожь	27	17
Одышка при физической нагрузке	25	15
Тошнота	21	13
Мышечная слабость	16	10
Панические атаки	17	10
Учащенное мочеиспускание	15	9
Боли в пояснице	13	8
Давящие боли за грудиной	13	8
Рвота	11	7
Снижение массы тела	10	6
Криз при смене положения тела	10	6
Боли в животе	10	6
Диарея	7	4
Запор	4	2
Снижение памяти	6	4
Снижение остроты зрения	5	3
Мелькание мушек	3	2
Бессонница	9	6
Сонливость	1	1
Другие нарушения сна	2	1
Жажда, сухость во рту	7	4
Онемение пальцев ног, мурашки	8	5
Повышение массы тела	7	4
Постоянное повышение АД	1	0,6
Одышка в покое	5	3
Повышение температуры тела	4	2

● **Таблица 6.** Частота встречаемости клинических симптомов в группе с постоянной клинической формой

● **Table 6.** Frequency of occurrence of clinical symptoms in the constant clinical form subgroup

Симптом	Постоянная (n = 14)	Доля пациентов с симптомом, %
Постоянное повышение АД	14	100
Ощущение учащенного сердцебиения	3	21
Одышка при физической нагрузке	3	21
Головная боль	2	14
Общая слабость, утомляемость	2	14
Потливость	2	14
Повышение массы тела	2	14
Умеренные эпизоды повышения АД	1	7
Мышечная слабость	1	7
Сонливость	1	7
Жажда, сухость во рту	1	7
Снижение массы тела	1	7

● **Таблица 7.** Частота встречаемости клинических симптомов в подгруппе с бессимптомной клинической формой

● **Table 7.** Frequency of occurrence of clinical symptoms in the asymptomatic clinical form subgroup

Симптом	Бессимптомная (n = 43)	Доля пациентов с симптомом, %
Боли в пояснице	6	14
Головная боль	5	12
Общая слабость, утомляемость	4	9
Прилив жара или озноб	4	9
Потливость	4	9
Ощущение учащенного сердцебиения	3	7
Одышка при физической нагрузке	2	5
Головокружение	2	5
Внутренняя дрожь	1	2
Страх, тревога	2	5
Бессонница	1	2
Жажда, сухость во рту	1	2
Повышение массы тела	1	2
Снижение массы тела	2	5

группы были самыми большими по количеству пациентов (49 и 35% пациентов соответственно). В обеих группах наблюдался практически одинаковый набор симптомов, частота встречаемости которых у пациентов была более 10%. К таким симптомам относились разные формы АГ: с гипертоническими кризами – больше 60% при обеих клинических формах, с постоянным повышенным уровнем АД (0,6% при пароксизмальной и 98% при смешанной соответственно), что объяснимо, т. к. это тот симптом,

● **Таблица 8.** Частота встречаемости клинических симптомов при смешанной клинической форме

● **Table 8.** Frequency of occurrence of clinical symptoms in epy mixed clinical form subgroup

Симптом	Смешанная (n = 116)	Доля пациентов с симптомом, %
Постоянное повышение АД	114	98
Гипертонические кризы	73	63
Ощущение учащенного сердцебиения	72	62
Головная боль	44	38
Потливость	41	35
Умеренные эпизоды повышения АД	41	35
Общая слабость, утомляемость	33	28
Страх, тревога	30	26
Головокружение	29	25
Одышка при физической нагрузке	27	23
Прилив жара или озноб	27	23
Ощущение перебоев	22	19
Тремор рук	20	17
Внутренняя дрожь	17	15
Тошнота	14	12
Мышечная слабость	13	11
Боли в пояснице	12	10
Жажда, сухость во рту	12	10
Снижение остроты зрения	11	9
Запор	10	9
Давящие боли за грудиной	9	8
Учащенное мочеиспускание	9	8
Онемение пальцев ног, мурашки	9	8
Снижение массы тела	9	8
Снижение памяти	8	7
Панические атаки	7	6
Боли в животе	7	6
Повышение массы тела	6	5
Диарея	6	5
Мелькание мушек	5	4
Бессонница	5	4
Рвота	5	4
Криз при смене положения тела	4	3
Двоение	2	2
Сонливость	1	1

по которому выделялась постоянная клиническая форма. Общими симптомами для обеих клинических форм были с частотой встречаемости у пациентов более 10% ощущение учащенного сердцебиения, головная боль, потливость, умеренные эпизоды повышения уровня АД, общая слабость, утомляемость, страх, тревога, головокружение, одышка при физической нагрузке, прилив жара или озноб, ощущение перебоев, тремор рук, внутренняя дрожь, тошнота, мышечная слабость. При этом панические атаки чаще встречались при пароксизмальной форме (10,4% по сравнению с 6%), а жажда и сухость во рту при смешанной форме (10% по сравнению с 4%).

Для постоянной клинической формы ФЕО / ПГ характерным было небольшое количество симптомов с преобладанием (встречаемость более 10% пациентов) следующих симптомов: постоянное повышение АД, ощущение учащенного сердцебиения, одышка при физической нагрузке, головная боль, общая слабость, утомляемость, потливость и повышение массы тела. Последний симптом встречался при этой форме в 14% случаев, что гораздо больше, чем при пароксизмальной форме (4%) и бессимптомной форме (2%). При смешанной форме этого симптома не было выявлено вовсе.

Учитывая все вышеизложенное, группу риска по ФЕО / ПГ для проведения скрининга можно определить как пациентов, у которых определяются следующие симптомы и состояния:

- АГ в виде гипертонических кризов, либо постоянного повышения уровня АД, либо с умеренными эпизодами повышения уровня АД,
- ощущение учащенного сердцебиения,
- головная боль,
- потливость,
- общая слабость и утомляемость,
- приливы жара или озноба,
- генетическая предрасположенность к наследственным формам ФЕО / ПГ.

Такие критерии группы риска полностью перекликаются с критериями для скрининга некоторых других исследователей [7].

Для предварительной верификации клинических форм заболевания необходимо учитывать характерные для каждой формы симптомы. Так, наличие панических атак в присутствии вышеописанных симптомов скорее говорит о пароксизмальной клинической форме. А боли в пояснице, жажда и сухость во рту – скорее о смешанной клинической форме заболевания. Крайне скудное количество симптомов с болями в пояснице больше характерно для бессимптомной клинической формы. А некоторые из перечисленных симптомов с постоянным повышением уровня АД скорее говорят в пользу постоянной клинической формы ФЕО / ПГ.

Преимуществом нашего исследования является четкая верификация диагноза и сбор клинических данных редко встречающейся патологии от довольно большого количества пациентов в специализированном медицинском учреждении. Последний факт можно расценивать и как недостаток, т. к. критерии для отбора пациентов в группу риска для обследования специалистом должны

использоваться врачами первичного звена, которые не принимали участия в исследовании. С другой стороны, исследование проводилось в условиях реальной клинической практики специализированного учреждения.

Клиническая значимость данного исследования заключается в понимании современных эпидемиологических показателей и данных о частоте встречаемости клинических симптомов редкой патологии в условиях реальной клинической практики последних лет в специализированном лечебном учреждении, а также в возможности использования докторами первичного лечебного звена критериев формирования группы риска для проведения скрининга ФЕО / ПГ.

Основными ограничениями исследования является обследование пациентов в специализированном медицинском учреждении с предварительно установленным диагнозом, что могло сузить спектр возможных для исследования наиболее характерных симптомов.

Неучастие в исследовании специалистов первичного звена также можно считать ограничением исследования, т. к. верифицировать группы риска для скрининга впоследствии будут осуществлять именно они.

Дальнейшие исследования необходимо провести с участием большего количества пациентов для более точных результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование 336 пациентов с подтвержденным гистологически диагнозом ФЕО / ПГ показало, что ФЕО / ПГ чаще встречается у женщин после 40 лет; наиболее часто выставляемый диагноз при направлении на оперативное лечение по поводу ФЕО / ПГ E27.5 «Гиперфункция мозгового слоя надпочечников» и D35.0 «Доброкачественное новообразование надпочечника».

Наиболее часто встречающимися симптомами при ФЕО / ПГ являются ощущение учащенного сердцебиения, головная боль, АГ в виде гипертонических кризов, постоянное повышение уровня АД или эпизодов умеренного повышения АД, потливость, общая слабость и утомляемость, приливы жара или озноба. Пациенты, у которых выявлены вышеперечисленные симптомы, входят в группу риска, которым рекомендован скрининг на ФЕО / ПГ.

При бессимптомной клинической форме чаще встречается боль в пояснице; при пароксизмальной – панические атаки; при смешанной – жажда и сухость во рту, а при постоянной – собственно постоянный характер АГ.

Поступила / Received 17.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2024
Принята в печать / Accepted 15.06.2024

Список литературы / References

- Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Бельцевич ДГ, Кузнецов НС, Юкина МЮ. *Феохромоцитома/парагангиома: клинические рекомендации*. 2016. 34 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klinicheskie_rekomendacii_feohromocitoma-paraganglioma.pdf.
- Бельцевич ДГ, Трошина ЕА, Юкина МЮ. Феохромоцитома. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56(1):63–71. <https://doi.org/10.14341/probl201056163-71>. Bel'tsevich D, Troshina E, Iukina M. Pheochromocytoma. *Problemy Endokrinologii*. 2010;56(1):63–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201056163-71>.
- Tevosian SG, Ghayee HK. Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):727–750. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.08.006>.
- Реброва ДВ, Ворохобина НВ, Имянитов ЕН, Русаков ВФ, Краснов ЛМ, Слепцов ИВ и др. Клиническо-лабораторные особенности наследственных феохромоцитом и паранганглиом. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):8–17. <https://doi.org/10.14341/probl12834>. Rebrova DV, Vorokhobina NV, Imyaninov EN, Rusakov VF, Krasnov LM, Sleptsov IV et al. Clinical and laboratory features of hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(1):8–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12834>.
- Eid M, Foukal J, Sochorová D, Tuček Š, Starý K, Kala Z et al. Management of pheochromocytomas and paragangliomas: Review of current diagnosis and treatment options. *Cancer Med*. 2023;12(13):13942–13957. <https://doi.org/10.1002/cam4.6010>.
- Ku EJ, Kim KJ, Kim JH, Kim MK, Ahn CH, Lee KA et al. Diagnosis for Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Joint Position Statement of the Korean Pheochromocytoma and Paraganglioma Task Force. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(2):322–338. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.908>.
- Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, 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. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02622-9>.
- Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. Pheochromocytoma: a changing perspective and current concepts. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2023;14:20420188231207544. <https://doi.org/10.1177/20420188231207544>.
- Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul*. 2019;53(3):191–212. <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0020>.
- Patel D, Phay JE, Yen TWF, Dickson PV, Wang TS, Garcia R et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(5):1329–1337. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08220-3>.
- Бокерия ЛА, Абдулгасанов РА, Шогенов МА, Абдулгасанова МР. Современные методы диагностики и лечения паранганглиом (феохромоцитом). *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;61(6):475–84. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-6-475-484>. Bockeria LA, Abdulgasanov RA, Shogenov MA, Abdulgasanova MR. Modern methods of diagnosis and treatment of paraganglioma (pheochromocytoma). *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;61(6):475–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-6-475-484>.
- Дедов ИИ, Кузнецов НС, Бельцевич ДГ, Куратев ЛВ. 40-летний опыт диагностики и лечения опухолей хромаффинной ткани. *Проблемы эндокринологии*. 2003;49(1):44–50. <https://doi.org/10.14341/probl11442>. Dedov II, Kuznetsov NS, Beltsevich DG, Kuratav LV. Forty-year experience in diagnosing and treating chromaffine tissue tumors. *Problemy Endokrinologii*. 2003;49(1):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl11442>.
- Geroula A, Deutschbein T, Langton K, Masjkur J, Pamporaki C, Peitzsch C et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(4):409–420. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0159>.
- Aygun N, Uludag M. Pheochromocytoma and Paraganglioma: From Epidemiology to Clinical Findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2020;54(2):159–168. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.18794>.
- Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker S, Aylwin SJ, Baudin E et al. International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(7):435–444. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00492-3>.
- Spiro A, Usman A, Ajmal A, Hoang ND, Shakir MKM. Asymptomatic and Biochemically Silent Pheochromocytoma with Characteristic Findings on Imaging. *Case Rep Endocrinol*. 2020;2020:8847261. <https://doi.org/10.1155/2020/8847261>.
- Shah SK, Tiwari M, Acharya S, Shah A. Asymptomatic pheochromocytoma associated with MEN syndrome and subclinical Cushing's syndrome. *Int J Surg Case Rep*. 2023;108:108408. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.108408>.
- Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocr Rev*. 2022;43(2):199–239. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab019>.
- Реброва ДВ, Русаков ВФ, Федоров ЕА, Краснов ЛМ, Ворохобина НВ, Шихмагомедов ШШ и др. Редкий случай феохромоцитомы с гиперсекрецией кальцитонина. *Фарматека*. 2021;4(90):90–98. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.90-98>. Rebrova DV, Rusakov VF, Fedorov EA, Krasnov LM, Vorokhobina NV, Shikmagomedov ShSh et al. Rare case of pheochromocytoma with calcitonin hypersecretion. *Pharmateka*. 2021;4(90):90–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.90-98>.

20. Шафигуллина ЗР, Петрова ММ, Шустов СБ, Ворохобина НВ, Проташич ДВ, Лисицын АА, Великанова ЛИ. Случай сочетания АКТГ-эктопического синдрома Иценко-Кушинга и феохромоцитомы. *Российский семейный врач*. 2013;17(4):43–46. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-sochetaniya-aktg-ektopicheskogo-sindroma-itsenko-kushinga-i-feohromotsitomy>.
Shafigullina ZR, Petrova MM, Shustov SB, Vorokhobina NV, Protashchik DV, Lisitsin AA, Velikanova LI. A case of combination ACTH-ectopic Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *Russian Family Doctor*. 2013;17(4):43–46. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-sochetaniya-aktg-ektopicheskogo-sindroma-itsenko-kushinga-i-feohromotsitomy>.
21. Реброва ДВ, Григорова СИ, Ворохобина НВ, Згода ЕА, Новокшенов АЮ, Фефанова СГ и др. Редкий случай кортикотропин-продуцирующей феохромоцитомы в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа. *Проблемы эндокринологии*. 2023;69(5):55–64. <https://doi.org/10.14341/probl13260>.
Rebrova DV, Grigorova SI, Vorokhobina NV, Zgoda EA, Novokshonov KYu, Feofanova SG et al. Corticotropin-producing pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *Problemy Endokrinologii*. 2023;69(5):55–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13260>.
22. Mete O, Asa SL, Gill AJ, Kimura N, Krijger R, Tischler A. Overview of the 2022 WHO Classification of Paragangliomas and Pheochromocytomas. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):90–114. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09704-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.В. Реброва, Н.В. Ворохобина

Концепция и дизайн исследования – Д.В. Реброва

Написание текста – Д.В. Реброва

Сбор и обработка материала – Д.В. Реброва

Обзор литературы – Д.В. Реброва

Анализ материала – Д.В. Реброва

Статистическая обработка – Д.В. Реброва

Редактирование – Д.В. Реброва, Н.В. Ворохобина

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Ворохобина

Contribution of authors:

Concept of the article – Dina V. Rebrova, Natalia V. Vorokhobina

Study concept and design – Dina V. Rebrova

Text development – Dina V. Rebrova

Collection and processing of material – Dina V. Rebrova

Literature review – Dina V. Rebrova

Material analysis – Dina V. Rebrova

Statistical processing – Dina V. Rebrova

Editing – Dina V. Rebrova, Natalia V. Vorokhobina

Approval of the final version of the article – Natalia V. Vorokhobina

Информация об авторах:

Реброва Дина Владимировна, к.м.н., врач-эндокринолог отделения эндокринной хирургии Клиники высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет; 190103, Россия, Санкт-Петербург, набережная реки Фонтанки, д. 154; endocrinology@list.ru

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47, павильон № 10; natvorokh@mail.ru

Information about the authors:

Dina V. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist at the Endocrine Surgery Department, Saint Petersburg State University; 154, Fontanka River Emb., St Petersburg, 190103, Russia; endocrinology@list.ru

Natalia V. Vorokhobina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, North-Western State Medical University; 47, Piskarovskiy Ave., St Petersburg, 195067, Russia; natvorokh@mail.ru