

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АГРЕССИВНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ПАРААНГЛИОМЫ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА



© Т.Н. Маркова^{1,3}, Д.Г. Бельцевич², Е.А. Каплун³, А.А. Коломейцева^{2,4}, М.А. Батов⁴, С.А. Бурякина², Е.В. Бондаренко², С.В. Попов², В.В. Захарова², В.А. Иоутси², Д.В. Быченков², И.В. Кирилина², Г.А. Мельниченко², А.А. Рослякова^{2*}

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

²ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

³ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», Москва, Россия

⁴МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Феохромоцитома (ФХЦ) и параганглиома (ПГ) являются злокачественными нейроэндокринными опухолями (НЭО) параганглионарного происхождения, продуцирующими биологически активные вещества и характеризующимися вариабельным клиническим течением. В настоящее время основным методом лечения НЭО является радикальное хирургическое лечение, тем не менее, сохраняется пожизненный риск рецидива опухоли или манифестации ее отдаленных метастазов. В статье представлен клинический случай рецидивирующей ПГ забрюшинного пространства, случайно выявленной во время госпитализации в эндокринологическом отделении по поводу декомпенсации сахарного диабета (СД). В представленном клиническом случае ПГ послужила причиной развития острого нарушения мозгового кровообращения, артериальной гипертензии, СД, нарушений ритма сердца, потенциально предотвратимых при своевременной диагностике заболевания. Особенностью выявленной ПГ явилось ее рецидивирующее течение, несмотря на неоднократные оперативные вмешательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хромоаффинные опухоли; феохромоцитома; параганглиома; локорегионарный рецидив; метастазы; артериальная гипертензия.

A CLINICAL CASE OF METASTATIC RETROPERITONEAL PARAGANGLIOMA

© Tatyana N. Markova^{1,3}, Dmitriy G. Beltsevich², Elena A. Kaplun³, Alina A. Kolomeytseva⁴, Maxim A. Batov⁴, Svetlana A. Buryakina², Ekaterina V. Bondarenko², Sergey V. Popov², Viktoria V. Zakharova², Vitaliy A. Ioutsi², Denis V. Bychenkov², Irina V. Kirilina², Galina A. Melnichenko², Anna A. Roslyakova^{2*}

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

³Moscow City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Pheochromocytoma (PCC) and paraganglioma (PG) are malignant neuroendocrine tumors (NEO) of paraganglionic origin, producing biologically active substances and characterized by a variable clinical course. Currently, the main method of treatment of PCC and PG is radical surgical treatment; nevertheless, there is a life-long risk of tumor recurrence as well as distant metastases. Here we present a clinical case of recurrent retroperitoneal PG incidentally detected during hospitalization for decompensated diabetes mellitus (DM). In the case PG caused acute cerebral circulatory failure, arterial hypertension, DM, heart rhythm disorders, potentially preventable with timely diagnosis of the disease. The peculiarity of the detected PG was its recurrent course despite repeated surgical interventions.

KEYWORDS: chromaffin tumors; pheochromocytoma; paraganglioma; locoregional relapse; metastases; arterial hypertension.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Феохромоцитома (ФХЦ) и параганглиома (ПГ) — редкие нейроэндокринные хромоаффинные опухоли, которые развиваются в мозговом веществе надпочечников и вненадпочечниковых симпатических (преимущественно в брюшной полости) или парасимпатических (от основания черепа до грудной полости включительно) параганглиях. С учетом гистологической идентичности

на сегодняшний день экспертами ВОЗ рекомендован термин «феохромоцитома/параганглиома» (ФХЦ/ПГ).

В течение более чем вековой истории изучения ФХЦ/ПГ было известно, что эти нейроэндокринные опухоли обладают способностью вырабатывать катехоламины: адреналин, норадреналин и дофамин — изолированно или в различных комбинациях, — тем самым определяя кардиоваскулярную симптоматику и возможные осложнения ФХЦ/ПГ, включая Такоубо

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

кардиомиопатию, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии и другие потенциально жизнеугрожающие кардиоваскулярные события. С 2017 г. и до настоящего времени наиболее актуальным вопросом научных исследований, посвященных ФХЦ/ПГ, по всему миру является идентификация предикторов агрессивного клинического течения и биомаркеров рецидивирования и/или отдаленного метастазирования данного опухолевого заболевания.

Согласно 4-й (2017 г.) и 5-й (2022 г.) редакциям Классификации опухолей эндокринной системы, разработанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), все ФХЦ/ПГ обладают потенциальной способностью метастазировать, что исключает возможность использовать ранее применяемые термины «злокачественный» или «доброкачественный» применительно к данным опухолям. С 2017 г. и до сегодняшнего дня эксперты ВОЗ рекомендуют кодировать все ФХЦ/ПГ как «/3» по Международной гистологической классификации (ICD-O), что означает «злокачественная опухоль», поскольку до сих пор не выявлено достоверных клинических, молекулярных, метаболических, гистологических и/или иных маркеров, а также прогностических шкал для прогнозирования факта метастазирования. Все пациенты с ФХЦ/ПГ подлежат длительному, возможно, пожизненному наблюдению, хотя по результатам ряда эпидемиологических исследований было показано, что лишь порядка 15–20% ФХЦ и 35–40% ПГ приводят к развитию отдаленных метастазов (МТС), которые определяются как вторичные очаги хромаффинной опухолевой ткани в тех органах, где в норме хромаффинная ткань отсутствует (наиболее часто встречаются МТС в легкие, печень, кости и лимфатические узлы). Общая и безрецидивная выживаемость у пациентов с метастазирующей ФХЦ/ПГ варьируется в зависимости от многих факторов, включая объем выборки исследования, возраст пациентов, локализацию опухолей, генетические характеристики и даже организацию, на базе которой проводится исследование. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с МТС ФХЦ/ПГ составляет от 12 до 84%. Метаанализ нескольких исследований с участием 1338 пациентов с метастазирующей ФХЦ/ПГ показал, что 5- и 10-летняя смертность составляет 24–51% (семь исследований, $n=738$) и 17–42% (два исследования, $n=55$) соответственно. Многоцентровое ретроспективное исследование 169 пациентов с метастазирующей ФХЦ/ПГ показало, что медиана общей выживаемости составляет 6,7 года, локализация первичной опухоли (шея и основание черепа), возраст — моложе 40 лет, менее чем 5-кратное повышение уровня катехоламинов и низкий индекс пролиферации (митозы ≤ 3 на 10 полей высокой мощности и/или $Ki-67 \leq 2\%$) ассоциируются с более благоприятным прогнозом для жизни.

Современные возможности лечения МТС ФХЦ/ПГ включают хирургические вмешательства, которые чаще имеют циторедуктивный характер, радионуклидную терапию (^{131}I -MIBG, ^{177}Lu -DOTA), химиотерапию, лучевую терапию и термическую абляцию. Однако до сих пор не существует как высокоэффективных методов, обеспечивающих высокую частоту объективного ответа у большинства пациентов, так и единого алгоритма выбора терапии МТС ФХЦ/ПГ. Важно отметить, что единственным методом излечения ФХЦ/ПГ до сих пор считается ради-

кальное хирургическое удаление опухоли в R0-статусе, что возможно при своевременной диагностике и адекватной предоперационной подготовке пациента. Недостаточная настороженность и низкая осведомленность практикующих врачей, преимущественно первичного звена, относительно данной патологии значительно пролонгируют верификацию правильного диагноза.

Отдельного обсуждения в аспекте изучения метастатического потенциала и лечения МТС ФХЦ/ПГ заслуживает вопрос молекулярно-генетических aberrаций. ФХЦ/ПГ являются наиболее часто наследуемыми опухолями среди всех неоплазий человека: примерно у 30–35% взрослых пациентов и 85–90% пациентов педиатрической популяции с ФХЦ/ПГ наблюдаются герминальные мутации в различных генах наследственной предрасположенности. Примерно у 35–40% пациентов обнаруживаются соматические драйверные мутации. Суммарно герминальные и соматические мутации в более чем 25 генах-драйверах ФХЦ/ПГ выявляются примерно у 70% пациентов. На основании драйверной мутации и ключевого нарушения внутриклеточных сигнальных путей ФХЦ/ПГ разделены на 3 молекулярных кластера: первый кластер — псевдогипоксии (подгруппы 1A и 1B), второй кластер киназных сигнальных путей и третий кластер Wnt-сигнальных путей. Выявление герминального драйвера и принадлежности к соответствующему кластеру может способствовать персонализации терапии МТС ФХЦ/ПГ, однако не гарантирует ее эффективности. Секвенирование следующего поколения является предпочтительным методом для верификации молекулярно-генетических aberrаций при ФХЦ/ПГ.

В настоящей публикации представляем клинический случай агрессивного клинического течения метастатической ПГ забрюшинного пространства без установленной герминальной мутации драйверного гена, прогрессирующей на фоне комплексной противоопухолевой терапии.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент С., 64 года, поступил в отделение эндокринологии городской клинической больницы в сентябре 2019 г. с жалобами на повышение показателей гликемии и уровня артериального давления (АД) до 230/110 мм рт.ст., плохо поддающихся коррекции терапией, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что больной более 20 лет страдал артериальной гипертензией (АГ). Максимальные цифры АД составляли 230/110 мм рт.ст., несмотря на регулярный прием различных многокомпонентных схем гипотензивных препаратов. В 2017 г. по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии была зафиксирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий и эпизоды преходящего синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), в связи с чем пациент регулярно принимал небиволол 5 мг/сут, ривароксабан 15 мг/сут. Сахарный диабет 2 типа (СД2) был диагностирован в 2011 г. С марта 2019 г. в связи с отсутствием эффекта от таблетированной сахароснижающей терапии была назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме, на фоне чего уровень гликемии натошак — в диапазоне от 8 до 9 ммоль/л, в течение дня отмечалась гипергликемия до 14 ммоль/л.

В мае 2017 г. в связи с выраженными болями в животе и тошнотой пациент был госпитализирован в отделение реанимации ГКБ по месту жительства. При обследовании по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (ОБП) было выявлено объемное образование в проекции левой почки и селезенки с неровными, нечеткими контурами, неоднородной структуры, размерами 106*78 мм, с признаками усиленного кровотока. Мульти-спиральная компьютерная томография (МСКТ) подтвердила образование левого надпочечника: слева забрюшинно на уровне левого надпочечника — образование с неровными, нечеткими контурами, размерами 75*83 мм, плотностью 60НУ, с признаками кровоизлияния. В связи с развитием синкопального состояния, снижения уровня гемоглобина до 50–60 г/л была экстренно проведена левосторонняя нефрадреналэктомия, с тампонадой забрюшинного пространства. По результатам патологоанатомического исследования была выявлена апоплексия левого надпочечника с паранефральной гематомой. В послеоперационном периоде состояние улучшилось, отмечена спонтанная компенсация гемодинамики, снижение АД до 140/80 мм рт.ст. на фоне прежней терапии.

В амбулаторном периоде через месяц после операции АД вновь приобрела резистентный характер, уровень АД снова стал достигать 200/100 мм рт.ст. и выше на фоне многокомпонентной антигипертензивной терапии. Пациент проходил неоднократное лечение в условиях кардиологического и терапевтического стационаров по поводу кризового течения АД.

В сентябре 2019 г. состояние пациента ухудшилось, появились жалобы на слабость в левых конечностях, незначительную дизартрию на фоне высоких цифр АД (240/110 мм рт.ст.). В связи с неконтролируемой АД пациент был планово госпитализирован в кардиологическое отделение ГКБ №52. В отделении кардиологии у пациента развилось синкопальное состояние, появились тонико-клонические судороги. В экстренном порядке была выполнена МСКТ головного мозга, по результатам которой выявлена внутримозговая гематома в правой гемисфере. Пациент для дальнейшего наблюдения и лечения был переведен в отделение нейрореанимации с диагнозом: «ОНМК по геморрагическому типу в правой гемисфере. Внутримозговая гематома (1 мл). Инфаркт головного мозга в бассейне правой и левой средних мозговых артерий». После стабилизации неврологического статуса с целью коррекции сахароснижающей терапии пациент был переведен в отделение эндокринологии.

В эндокринологическом отделении у пациента неоднократно наблюдались эпизоды повышения уровня АД до 230/110 мм рт.ст., сопровождавшиеся покраснением лица, головной болью, которые плохо поддавались лечению стандартной гипотензивной терапией. Проведено обследование на предмет исключения эндокринного генеза АД. По данным МСКТ с контрастированием от октября 2019 г. в забрюшинном пространстве парааортально слева выявлено многоузловое гиперваскулярное образование размером 57*44*75 мм высокой нативной плотности +23...+45 единицы по шкале Хаунсфилда (НУ).

Данные СМАД подтвердили рефрактерную систоло-диастолическую АД: профиль АД изменен по гипертензивному типу в дневное и ночное время. По данным лабораторных методов исследования, установлено зна-

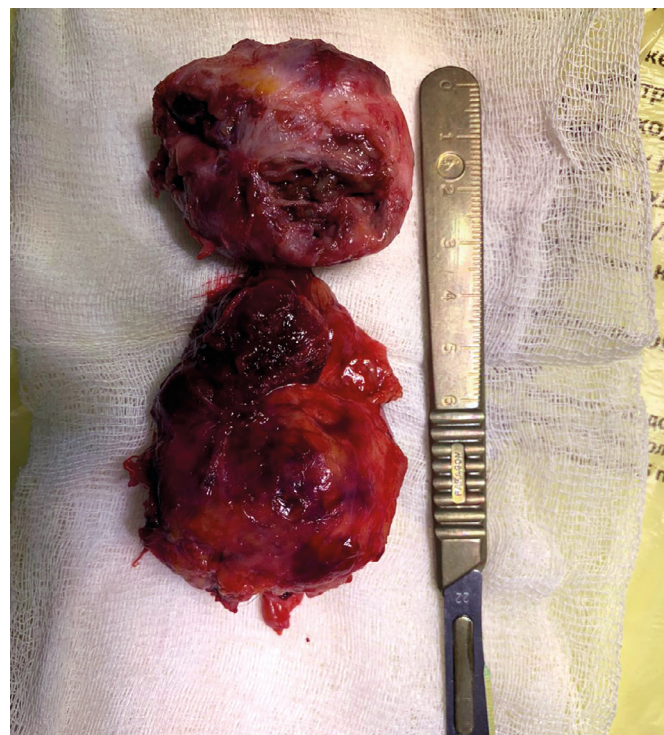


Рисунок 1. Макропрепарат удаленной ПГ, декабрь 2019 г.

чительное повышение концентрации норметанефрина в суточной моче — 6132 мкг/сут (25,0–312,0) при нормальном показателе уровня метанефрина, увеличение концентрации плазменного ренина при нормальных показателях уровня альдостерона, подавление секреции кортизола на фоне ночного дексаметазонового теста с 1 мг дексаметазона. Полученные данные свидетельствовали в пользу наличия норадреналин-секретирующей нейроэндокринной опухоли. Учитывая парааортальную локализацию, гиперваскулярный характер и отсутствие лимфаденопатии, предположен нейроэндокринный генез опухоли, предварительный диагноз: «ФХЦ. Состояние после левосторонней нефрадреналэктомии. Симптоматическая АД». Данная ситуация была расценена как удаление в 2017 г. левой почки и левого надпочечника без опухоли. Рекомендовано оперативное лечение в плановом порядке после проведения предоперационной подготовки. Риск осложнений во время оперативного лечения определен как крайне высокий вследствие длительного и осложненного течения ФХЦ. С целью предоперационной подготовки к проводимой терапии был назначен доксазозин по 8 мг 2 раза в сутки под контролем уровня АД.

Перед операцией была повторно проведена МСКТ: состояние после левосторонней нефрадреналэктомии по поводу ФХЦ, выявлен конгломерат образований вторичного характера парааортально слева с распространением на левую ножку диафрагмы и поясничную фасцию, размером 65*53 мм, плотностью по фазам (нативная/артериальная/венозная/отсроченная): +4НУ/+191НУ/+145НУ/+83НУ, а также образование в области купола слепой кишки, предположительно, вторичного характера. После проведения предоперационной подготовки выполнена левосторонняя торакофренолапаротомия, спленэктомия, удаление образования забрюшинного пространства, дренирование брюшной полости. На рисунке 1 представлен макропрепарат удаленной опухоли.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В раннем послеоперационном периоде наблюдалась гипотония до 80/60 мм рт.ст., расцененная как транзиторная надпочечниковая недостаточность, что потребовало назначения таблетированной формы гидрокортизона в дозе 10 мг/сут в течение 2 дней с последующим снижением дозы препарата в течение 5 дней до полной отмены. Уровень АД нормализовался и находился в диапазоне 120/80–140/90 мм рт.ст. В связи с эугликемией была отменена сахароснижающая терапия. На девятые сутки после операции больной выписан в удовлетворительном состоянии.

По данным патологоанатомического исследования операционного материала, опухоль образована клетками с амфифильной цитоплазмой, гиперхромными ядрами, умеренно выраженной клеточной и ядерной атипией, характеризуется диффузным характером роста. В опухоли определяются кровоизлияния и очаги некроза. При проведении иммуногистохимического исследования выявлено, что клетки опухоли экспрессируют хромогранин А (ХрА) и синаптофизин, которые в настоящее время считаются наиболее специфичными ИГХ-маркерами НЭО, включая ФХЦ/ПГ. На основании полученных данных диагностирована ПГ забрюшинного пространства слева.

После хирургического лечения, через 2 месяца, пациенту была выполнена МСКТ органов брюшной полости (ОБП), по результатам которой описано состояние после нефрадrenaлэктомии слева, спленэктомии, дополнительных образований не выявлено. Рекомендован контроль уровня ХрА в крови, общих фракционированных метанефрина и норметанефрина в суточной моче, МСКТ ОБП с контрастным усилением через 6 месяцев.

С июля 2020 г. пациент стал отмечать повышение АД до 150/100 мм рт.ст. на фоне прежней гипотензивной терапии. По данным лабораторных методов исследования, проведенных в июле 2020 г., наблюдалось изолированное двукратное повышение норметанефрина в суточной моче до 872,8 мкг/сут (35,0–445,0), повышенный уровень норметанефрина расценен как нахождение данного показателя в пределах «серой зоны». Ввиду отсутствия вторичных образований в брюшной полости по данным МСКТ ОБП убедительных данных в пользу наличия хромоафинной опухоли не получено. К гипотензивной терапии добавлен доксазозин 4 мг/сут.

Состояние пациента ухудшилось в августе 2021 г. после перенесенной коронавирусной инфекции, когда появились выраженная общая слабость, дрожь в ногах, повышение уровня АД до 150/100 мм рт.ст. и уровня гликемии.

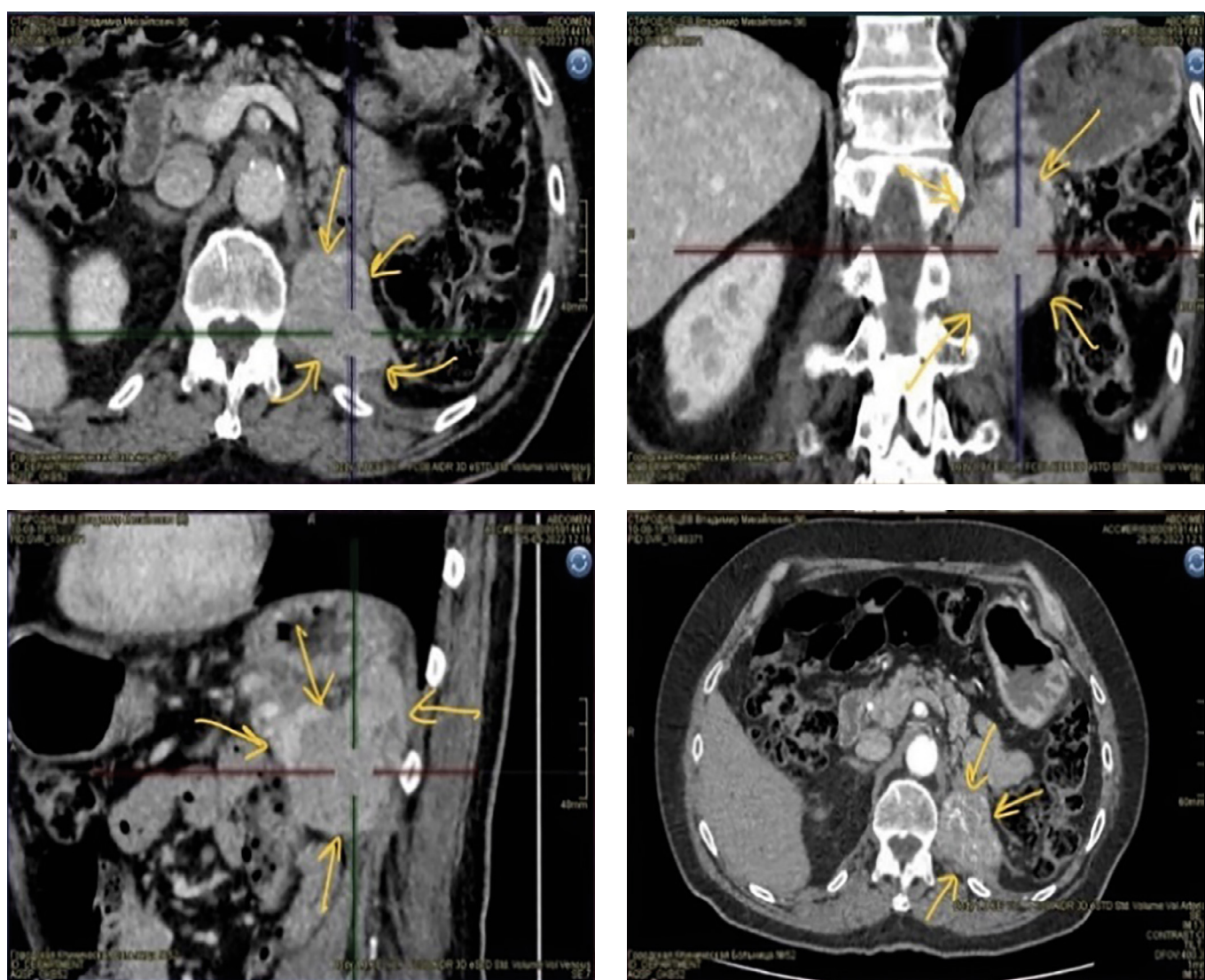


Рисунок 2. МСКТ органов брюшной полости пациента, июнь 2022 г.
(стрелками обозначено гиперваскулярное объемное образование забрюшинно слева на уровне L1).

Многokrатно проводилась коррекция кардиотропной и сахароснижающей терапии. В мае 2022 г. в связи с декомпенсацией углеводного обмена пациент был переведен на базис-болюсную инсулилотерапию с отменой таблетированных сахароснижающих препаратов.

За период с 2020 г. по май 2022 г. пациенту неоднократно выполнялась МСКТ ОБП и забрюшинного пространства без контрастного усиления — объемные образования не были выявлены. По данным лабораторных методов исследования, в мае 2022 г. сохранялся повышенный уровень норметанефрина в суточной моче до 996,3 мкг/сут (35,0–445,0) при нормальных показателях уровня метанефрина.

В июне 2022 г. пациент повторно госпитализирован в эндокринологическое отделение для обследования и коррекции сахароснижающей терапии. В связи с сохраняющимся повышенным уровнем норметанефрина в суточной моче пациенту была выполнена МСКТ ОБП с контрастным усилением. По данным инструментального исследования, забрюшинно слева, на уровне L1, определяется гипervasкулярное объемное образование размерами 7,5*4,5*5,8 см, неомогенной структуры, вероятно, за счет участков некроза; к образованию тесно подпаян хвост поджелудочной железы и основание левой пояснично-подвздошной мышцы (рис. 2). С учетом анамнеза диагностирован рецидив ПГ. Запланировано оперативное лечение объемного образования забрюшинного пространства. С целью предоперационной подготовки пациент продолжал прием доксазозина 4 мг/сут.

В июне 2022 г. выполнено оперативное вмешательство — люмболапаротомия с удалением забрюшинной опухоли слева, резекция хвоста поджелудочной железы. На рисунке 3 представлен макропрепарат ПГ.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В раннем послеоперационном периоде уровень АД — в пределах 120/70 мм рт.ст. уровень гликемии — 6–7 ммоль/л.

По данным послеоперационного патологоанатомического исследования операционного материала, опухоль характеризуется диффузным ростом, клетки с амфифильной цитоплазмой, гиперхромными ядрами, умеренно выраженной клеточной и ядерной атипией (рис. 4А). Встречаются патологические митозы. В опухоли определяются кровоизлияния, очаги некроза, фиброза и гиалиноза, миксоидной дегенерации стромы, скопления макрофагов с отложением бурого пигмента. Определяются опухолевые эмболы в лимфатических со-

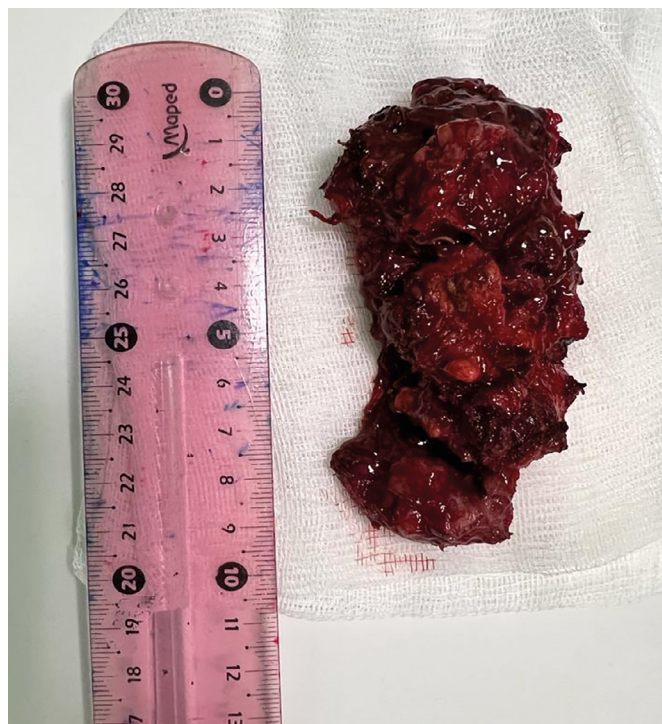


Рисунок 3. Макропрепарат удаленной ПГ, июнь 2022 г.

судах. Опухоль врастает в собственную псевдокапсулу, инфильтрирует окружающую жировую клетчатку и ткань прилежащей поджелудочной железы. При проведении иммуногистохимического исследования операционного материала выявлена выраженная позитивная реакция с ХрА (рис. 4Б) и синаптофизин, индекс пролиферативной активности Ki67 в «горячих точках» — до 7%. Морфологическая картина соответствует злокачественной ПГ, pT3NxMx.

Через 3 месяца после оперативного лечения у пациента сохранялась выраженная общая слабость, дрожь в ногах, шаткость при ходьбе. Уровень гликемии — в пределах 5–8 ммоль/л, уровень АД — до 140/90 мм рт.ст. на прежней терапии.

При контрольном обследовании в сентябре 2022 г., по данным МСКТ органов грудной клетки (ОГК), ОБП и органов малого таза (ОМТ) с контрастным усилением, выявлены множественные гипervasкулярные очаги вдоль листов брюшины, в забрюшинной клетчатке, паравerteбральных мягких тканях слева, а также гипervasкулярное образование по верхнему краю тела поджелудочной железы; в органах грудной клетки и малого таза

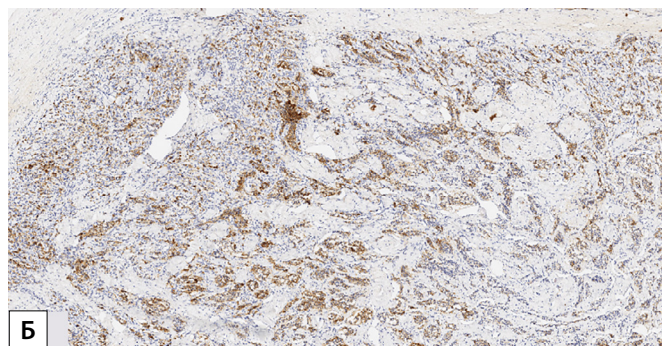
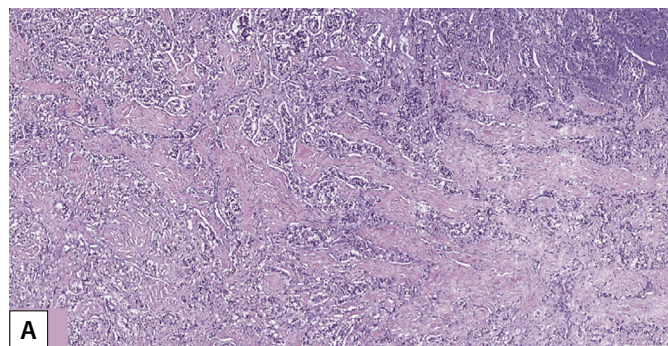


Рисунок 4. Морфологическое (рисунк А, клетки с амфифильной цитоплазмой, гиперхромными ядрами, умеренно выраженной клеточной и ядерной атипией) и иммуногистохимическое (рисунк Б, позитивная реакция с хромограннином А) исследования операционного материала.

без патологии. В плазме крови выявлено изолированное повышение норметанефрина до 575 пг/мл (менее 160). Таким образом, подтверждено прогрессирование заболевания в виде формирования множественных имплантационных метастазов по брюшине (канцероматоз).

С учетом диагностированного прогрессирующего течения ПГ, появления множественных имплантационных метастазов по брюшине и необходимости определения оптимального режима противоопухолевой терапии пациенту было проведено молекулярно-генетическое исследование. Выполнено полное секвенирование экзома методом массового параллельного секвенирования (NGS) на платформе Illumina, средняя глубина покрытия — 141x, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием $>10x$ — 99%. Варианты, объясняющие причину заболевания на молекулярно-генетическом уровне, не обнаружены.

Принимая во внимание прогрессирующее течение заболевания, с октября 2022 г. пациенту проводилось комбинированное противоопухолевое лечение по схеме: Темозоломид 150 мг/м² внутрь в 1–5 дни в каждые 28 дней длительно + Октреотид Депо 30 мг в/м каждые

28 дней длительно. По результатам контрольных визуализирующих исследований наблюдалась стабилизация опухолевого процесса, с ноября 2023-го — медленная отрицательная динамика в виде Recist1.1 — незначимого увеличения большинства вторичных очагов.

По результатам контрольной МСКТ в феврале 2024 г. отмечено сохранение отрицательной динамики в виде дальнейшего увеличения размеров всех вторичных очагов в ложе удаленного надпочечника, а также появления новых МТС. В марте 2024 г. проведена коррекция системной противоопухолевой терапии: назначена таргетная терапия низкомолекулярным мультикиназным ингибитором сунитинибом в дозе 37,5 мг/сут, увеличена доза пролонгированного аналога соматостатина: Октреотид Депо 40 мг в/м 1 раз в 28 дней.

По данным контрольной МСКТ в июле 2024 г. (рис. 5), сохраняются множественные МТС по контуру диафрагмы, поясничных мышц, аорты и задней стенки брюшной полости: по контуру левой ножки диафрагмы на уровне межпозвонкового отверстия Th11-12 размером 16x27 мм, вдоль левой ножки диафрагмы размерами 68x32 мм, по контуру селезеночной артерии размерами 20x20 мм

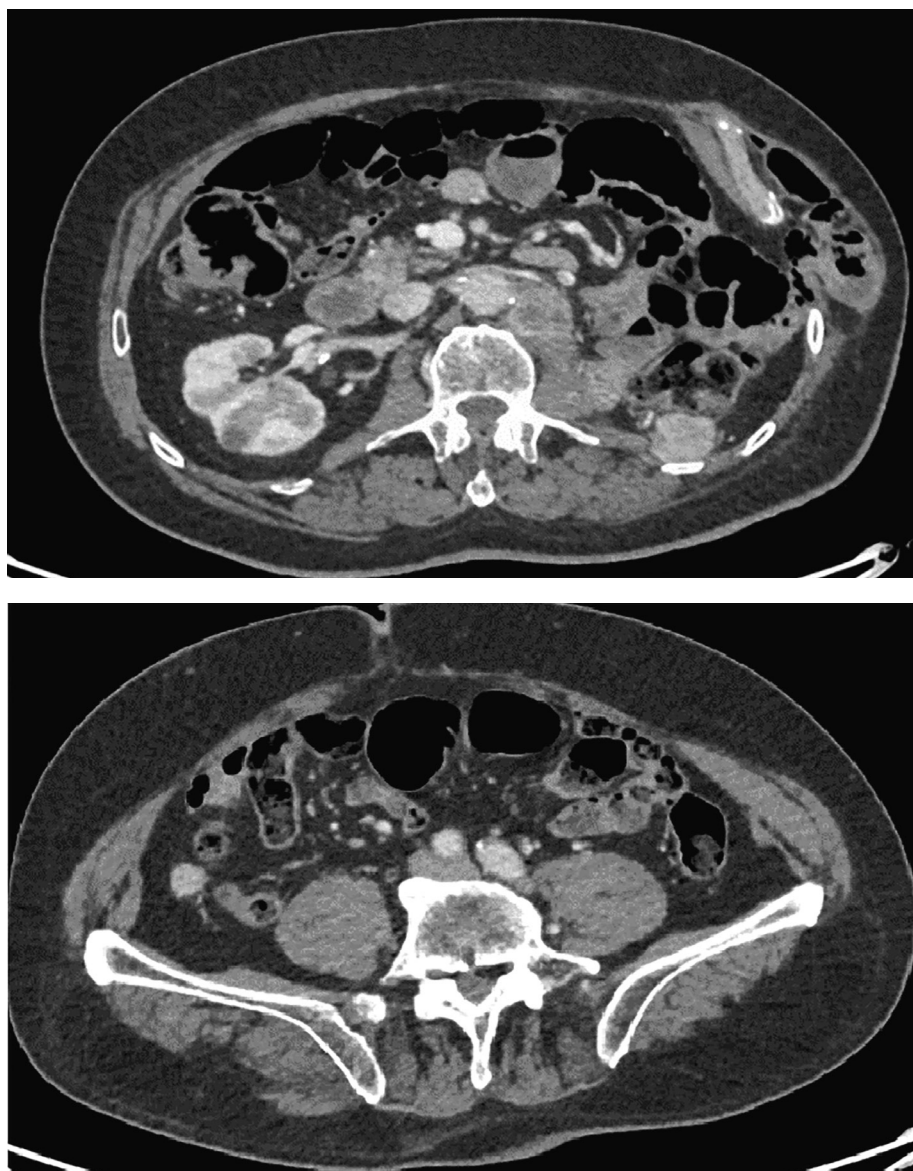


Рисунок 5. МСКТ органов брюшной полости в июле 2024 г: множественные имплантационные МТС ПГ по контуру диафрагмы, поясничных мышц, аорты и задней стенки брюшной полости.

и 17х12 мм, по задней стенке брюшной полости конгломерат образований размером до 45х32 мм (41х28 мм), рядом очаги меньшего размера, до 37 мм, парааортально слева размером до 33х31 мм, по контуру поясничных мышц до 15 мм — отмечается нерезкое увеличение очагов в размерах. Также определяются вторичное округлое образование по контуру восходящей ободочной кишки размерами 17х14 мм и остеолитическое образование со склерозированными контурами размерами 8х9 мм в бугре левой седалищной кости определяется. Таким образом, подтверждено дальнейшее медленно прогрессирующее течение заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

АГ встречается у 90–100% пациентов с феохромоцитомой [17, 18]. В представленном нами клиническом случае у пациента С. в картине заболевания превалировала злокачественная гипертензия, приведшая к тяжелым сосудистым осложнениям, ОНМК, а наличие образования в забрюшинном пространстве позволило предположить вторичную АГ, которая не была вовремя заподозрена, и не проводился диагностический поиск ее причин, что в результате привело к экстренному оперативному вмешательству. В ходе хирургического лечения в 2017 г. образование, выявленное при проведении МСКТ ОБП, не было удалено из-за развившегося массивного кровотечения, что повлекло за собой в последующие годы возобновление кризового течения артериальной гипертензии, резистентной к гипотензивной терапии.

В данном клиническом случае ПГ имеет рецидивирующее течение и реализовала метастатический потенциал с формированием канцероматоза и костного метастазирования. По данным ряда исследований, до настоящего времени не выявлено достоверных клинических, молекулярно-генетических или иных предикторов, а также прогностических шкал для прогнозирования факта метастазирования. Все пациенты с ФХЦ/ПГ подлежат длительному наблюдению. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов по клинической практике долгосрочного наблюдения за пациентами, оперированными по поводу ФХЦ или ПГ, все пациенты с диагнозом ФХЦ и ПГ должны находиться под наблюдением не менее 10 лет, а если присутствуют критерии высокого риска (молодой возраст, наследственное заболевание, большая опухоль и наличие ПГ) — пожизненно [31]. Тем не менее большинство экспертов определяют размер опухолевого узла как один из высоковероятных факторов агрессивного клинического течения опухоли и указывают, что как можно более раннее диагностирование ФХЦ/ПГ и радикальное хирургическое лечение способствуют повышению общей и безрецидивной выживаемости, хотя и не гарантирует полного излечения. Важно отметить, что своевременная диагностика и хирургическое лечение забрюшинной ПГ у данного пациента могли предотвратить развитие таких осложнений, как ОНМК по гипертоническому типу, пароксизмальную форму фибрилляции предсердий, тяжелое течение СД.

По данным систематического обзора, общая частота рецидивов хромаффинных опухолей составила 0,98 случая на 100 человеко-лет, следовательно, риск рецидива после полной резекции ранее недооценивался [24]. В ме-

таанализе 13 исследований среднее время до рецидива составило приблизительно 4 года [25]. Рецидив в данном клиническом случае, вероятнее всего, возник уже спустя 6 месяцев после хирургического лечения, когда пациент отмечал повышение АД до 150/100 мм рт.ст. на прежней гипотензивной терапии, в суточной моче наблюдалось изолированное повышение норметанефринов, сохранялась потребность в приеме сахароснижающей терапии, однако подтвержден был спустя 2 года, в июне 2022 г.

Данные послеоперационного патологоанатомического и ИГХ исследования удаленного образования соответствовали ПГ с инвазией в поджелудочную железу. В 10–40% случаев хромаффинные опухоли оказываются злокачественными [26]. По сравнению с ФХЦ ПГ имеют разнообразные клинические проявления и высокий уровень малигнизации [27]. Известно, что факторами риска метастазирования и прогностически неблагоприятного исхода являются: размер первичной опухоли (≥ 5 см), вненадпочечниковая локализация и наличие инвазии [28–30].

В клинической практике диагностика ФХЦ/ПГ остается сложной. Важную роль вне зависимости от локализации играет выявление уровня метанефринов и норметанефринов в плазме крови и/или в суточной моче [32–34]. Однако лучшим биохимическим методом диагностики ФХЦ/ПГ является определение свободных метанефринов и норметанефринов в плазме крови с чувствительностью от 92 до 100% и специфичностью от 80 до 100% [35, 36]. Повышенный уровень адреналина наблюдается только при ФХЦ, в то время как уровень норадреналина может быть повышен как в ФХЦ, так и в ПГ [37]. Изолированное повышение уровня норметанефринов подтверждает вненадпочечниковую локализацию НЭО [38]. В сомнительных случаях целесообразно определять концентрацию ХрА в крови, которая повышена у 86% пациентов с хромаффинной опухолью. Этот показатель часто используют при ведении пациентов со злокачественной ФХЦ/ПГ как маркер наличия опухоли и прогрессирования заболевания. Концентрация ХрА >225 нг/мл соответствует положительному результату. Специфичность метода в отношении хромаффинных опухолей достигает 89%, чувствительность — 87% [39]. В нашем клиническом случае уровень ХрА в крови не определялся, а норадреналинсекретирующая ПГ вненадпочечниковой локализации протекала в сочетании с высоким содержанием ренина в плазме, которое может быть объяснено воздействием катехоламинов на $\beta 1$ -адренорецепторы юктагломерулярного аппарата почки с последующим высвобождением ренина и активацией ренин-ангиотензин альдостероновой системы. Кроме того, повышение ренина может быть обусловлено сдавлением почечной артерии опухолью, расположенной анатомически близко. В отдельных работах имеются указания на нормальный рениновый статус у больных с надпочечниковыми ФХЦ [40].

ИГХ исследование является обязательным инструментом для правильного дифференциального диагноза. Наиболее важными маркерами для постановки диагноза ФХЦ/ПГ являются ХрА и S100. Результаты ИГХ исследования опухолевых клеток пациента продемонстрировали, что морфологическая картина и иммунофенотип опухолевых клеток соответствуют ПГ: синаптофизин, ХрА, S-100 (поддерживающие клетки) — положительная реакция.

В литературе немного описано случаев развития СД у пациентов с ПГ. У 10–40% больных с хромаффинными

опухолями наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе и пароксизмальная гипергликемия во время гипертензивного приступа, у 10–29% больных — СД [41]. Функциональные гормональные нарушения, включая диабет, могут возникать при ПГ, но реже, чем при ФХЦ [42]. Адреналин-секретирующие ФХЦ с большей вероятностью вызывают СД за счет преимущественного сродства к β -адренорецепторам, что связано с особенностью физиологических эффектов адреналина, который влияет на α_2 , β_1 и β_2 адренорецепторы, тогда как норадреналин влияет только на α_1 и α_2 -адренорецепторы. Бета-адренорецепторы стимулируют глюконеогенез, а α_2 -адренорецепторы уменьшают высвобождение инсулина, что может вносить значительный вклад в гипергликемию, связанную с ФХЦ [43, 44]. Исходно обнаруженные у пациента нарушения углеводного обмена претерпели существенную положительную динамику после удаления новообразования, в виде снижения потребности в приеме сахароснижающих препаратов. Однако в данном клиническом случае сложно провести дифференциальную диагностику между СД 2 типа и вторичным СД на фоне ФХЦ/ПГ. У пациента неотягощена наследственность, отсутствует абдоминальное ожирение и дебют СД совпадает с клиническими проявлениями гормональной активности опухоли, в то же время высокая потребность в сахароснижающих препаратах ставит под сомнение диагноз: «Вторичный СД на фоне эндокринопатии или имеет место сочетанный генез».

Системное лечение МТС ФХЦ/ПГ включают хирургические вмешательства, которые чаще имеют циторедуктивный характер, радионуклидную терапию (^{131}I -MIBG, ^{177}Lu -DOTA), химиотерапию, лучевую терапию и термическую абляцию. Однако до сих пор не существует как высокоэффективных методов, обеспечивающих высокую частоту объективного ответа у большинства пациентов, так и единого алгоритма выбора терапии МТС ФХЦ/ПГ. При нерезектабельной, быстро прогрессирующей ФХ/ПГ наиболее часто применяемой схемой лекарственной терапии является комбинация их трех цитостатических препаратов — циклофосфида, винкристина и дакарбазина (CVD). Данная схема лечения является наиболее длительно применяемой и, по данным небольших, преимущественно ретроспективных исследований, позволяет достичь объективного ответа на лечение у 40–60% пациентов. Данный режим обладает токсичностью, проявляющейся нейтропенией, периферической нейропатией и гастроинтестинальной токсичностью. В качестве альтернативной схемы терапии, характеризующейся меньшей токсичностью, может быть рассмотрено применение алкилирующего препарата Темозоломида, который считается пероральным «аналогом» дакарбазина. Темозоломид может применяться как в монорежиме, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Также при прогрессирующем течении МТС ФХЦ/ПГ может быть использована таргетная терапия.

Таргетная терапия ФХЦ/ПГ препаратом сунитиниб, который представляет собой низкомолекулярный ингибитор различных тирозинкиназ, участвующих в процессах роста опухолевой клетки и патологического ангиогенеза. Основными мишенями сунитиниба являются рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGFR), рецепторы фактора роста эндотелия (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), рецепторы фактора стволовых полипотентных клеток (KIT). Арте-

риальная гипертензия является наиболее частым побочным эффектом сунитиниба. Препарат можно безопасно применять у пациентов с ФХЦ и секреторной ПГ только при условии адекватной коррекции антигипертензивными средствами (альфа- и бета-адренергическая блокада) цифр артериального давления.

С учетом тяжести состояния, множественных осложнений норадреналин-секретирующей МТС ПГ, включая резистентную АГ, лечение пациента в нашем клиническом случае было начато с Темозоломида в комбинации с пролонгированным аналогом соматостатина. На фоне данной терапии в течение 12 месяцев наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. В связи с прогрессированием заболевания, которое может быть обусловлено формированием лекарственной резистентности и, соответственно, снижением чувствительности к Темозоломиду, схема терапии была изменена. Однако на фоне лечения сунитинибом объективный ответ не получен до настоящего времени. Решается вопрос о возможности проведения пептид-рецепторной радионуклидной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФХЦ/ПГ проявляются как правило тяжелой АГ и требуют своевременной диагностики из-за потенциально серьезных сердечно-сосудистых осложнений, угрожающих жизни пациентов. В представленном клиническом случае ПГ протекала под маской гипертонической болезни, СД, нарушений ритма сердца и не была вовремя диагностирована, что привело к тяжелым последствиям, включая ОНМК. Все это демонстрирует необходимость во всех случаях злокачественной АГ, особенно в комбинации с нарушениями углеводного обмена и ритма сердца, верифицировать диагноз хромаффинной опухоли, несмотря на их редкую встречаемость и многообразие клинических проявлений.

Радикальное хирургическое лечение ФХЦ/ПГ не является залогом излечения, так как данные опухоли имеют злокачественный потенциал, могут рецидивировать и/или метастазировать. Всем пациентам с ФХЦ/ПГ после хирургического лечения необходимо длительное, возможно, пожизненное динамическое наблюдение с регулярным биохимическим и визуализирующим обследованием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, в получение и интерпретацию результатов. Все авторы участвовали в написании статьи или внесли в рукопись существенные правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Эндокринная хирургия».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению феохромоцитомы/паранганглиомы. — *Эндокринная хирургия*. — 2015. — Т. 9. — №3. — С.15-33. [Mel'nichenko GA, Troshina EA, Bel'tseovich DG, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2015;9(3):15-33. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>
2. Aygun N. Pheochromocytoma and paraganglioma: from epidemiology to clinical findings. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp*. 2020. doi: <https://doi.org/10.14744/semb.2020.18794>
3. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, et al. Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:717-25. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1946>
4. Ebbehøj A, Stochholm K, Jacobsen SF, Trolle C, Jepsen P, et al. Incidence and Clinical Presentation of Pheochromocytoma and Sympathetic Paraganglioma: A Population-based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:e2251–e2261. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa965>
5. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger N, van der Horst-Schrivers ANA, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med*. 2018;51:68–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.015>
6. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):355–361. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0384>
7. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Phaeochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Australian and New Zealand journal of medicine*. 2000;30:648–652. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2000.tb04358.x>
8. Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *American journal of surgery*. 2000;179:212–215. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(00\)00296-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(00)00296-8)
9. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohou F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90:2110–6
10. Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;29(1):159–185. doi: [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70122-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70122-5)
11. Leung AA, Pasieka JL, Hycza MD, Pacaud D, Dong Y, et al. Epidemiology of pheochromocytoma and paraganglioma: Population-based cohort study. *Eur. J. Endocrinol*. 2021;184:19–28. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0628>
12. 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: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1301302>
13. Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. — *Эндокринная хирургия*. — 2016. — Т. 10. — №4. — С. 31-42. [Beltsevich DG, Melnichenko GA, Kuznetsov NS, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guideline for adrenal incidentalomas differential diagnosis. *Endocrine Surgery*. 2016;10(4):31-42. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/serg2016431-42>
14. Kyriakopoulos G, Mavroeidi V, Chatzellis E, et al. Histopathological, immunohistochemical, genetic and molecular markers of neuroendocrine neoplasms. *Ann Transl Med*. 2018;6(12):252. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.27>
15. Zuber S, Wesley R, Prodanov T, et al. Clinical utility of chromogranin A in SDHx-related paragangliomas. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(4):365–71. doi: <https://doi.org/10.1111/eci.12245>
16. Kwon SE, Chapman ER. Synaptophysin regulates the kinetics of synaptic vesicle endocytosis in central neurons. *Neuron*. 2011; 70(5):847–854
17. Феохромоцитома / И.И. Дедов, Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, Г.А. Мельниченко. — М.: Практическая медицина, 2005.— 216 с. [Pheochromocytoma / I.I. Dedov, D.G. Beltsevich, N.S. Kuznetsov, G.A. Melnichenko. — М.: Practical medicine, 2005. — 216 p. (In Russ.))]
18. Хирургическая эндокринология: руководство / Под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. — СПб.: Питер, 2004. — 900 с. [Surgical Endocrinology: a guide / Edited by A.P. Kalinin, N.A. Maistrenko, P. S. Vetshev. — St. Petersburg: Peter, 2004. — 900 pages (in Rus.))]
19. Local-Regional Recurrence of Pheochromocytoma/Paraganglioma: Characteristics, Risk Factors and Outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:762548. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.762548>
20. Johnston PC, Mullan KR, Atkinson AB, Eatock FC, Wallace H, Gray M, et al. Recurrence of Phaeochromocytoma and Abdominal Paraganglioma After Initial Surgical Intervention. *Ulster Med J*. 2015;84(2):102–6
21. Slycke SV, Caiazzo R, Pigny P, Cardot-Bauters C, Arnalsteen L, D'Herbomez M, et al. Local-Regional Recurrence of Sporadic or Syndromic Abdominal Extra-Adrenal Paraganglioma: Incidence, Characteristics, and Outcome. *Surgery*. 2009;146(6):986–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.10.055>
22. Shen WT, Grogan R, Vriens M, Clark OH, Duh Q. One Hundred Two Patients With Pheochromocytoma Treated at a Single Institution Since the Introduction of Laparoscopic Adrenalectomy. *Arch Surg (Chicago 1960)*. 2010;145(9):893. doi: <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.159>
23. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo A, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, et al. Long-Term Postoperative Follow-Up in Patients With Apparently Benign Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Horm Metab Res* 2012;44(5):385. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1301339>
24. Amar L, Lussy-Lepoutre S, Landers YM, Jadi-Prat J, Plowin P, Steichen O. Treatment of endocrine diseases: relapse or new tumors after complete resection of pheochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(4):R135–45. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0189>
25. Holscher I, Van Den Berg TJ, Dreierink KMA, Engelsman AF, Nieveen Van Dijkum EJM. Recurrence Rate of Sporadic Pheochromocytomas after Curative Adrenalectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa794>
26. 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: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299707>
27. Jiang LL, Wu HH, Bu N, et al. Analysis of clinical features of 42 cases of paraganglioma. *Chinese Medical Journal*. 2018;4(4):280-3
28. Stenman A, Zedenius J, Juhlin CC. Retrospective application of the pathologic tumor-node-metastasis classification system for pheochromocytoma and abdominal paraganglioma in a well characterized cohort with long-term follow-up. *Surgery*. 2019.
29. Cho YY, Kwak MK, Lee SE, Kim JH, Lee SH. Reply to letter to editor regarding: "a clinical prediction model to estimate the metastatic potential of Pheochromocytoma/paraganglioma: ASES score". *Surgery*. 2019;165:853–858. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.11.016>
30. Cho YY, Kwak MK, Lee SE, Ahn SH, Kim H, Suh S, et al. A clinical prediction model to estimate the metastatic potential of pheochromocytoma/paraganglioma: ASES score. *Surgery*. 2018;164:511–517. doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.001>
31. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(G1-G10) doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>

32. Martínez-Morillo E, Valdés Gallego N, Eguía Ángeles E, Fernández Fernández JC, Prieto García B, Álvarez FV. Performance of plasma free metanephrines in diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas in the population of Asturias. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66(5):312-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.009>
33. Samsudin I, Page MM, Hoad K, Chubb P, Gillett M, Glendenning P, et al. The challenge of improving the diagnostic yield from metanephrin testing in suspected pheochromocytoma and paraganglioma. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(6):679-84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0004563218774590>
34. Konosu-Fukaya S, Omata K, Tezuka Y, Ono Y, Aoyama Y, Satoh F, et al. Catecholamine-synthesizing enzymes in pheochromocytoma and extraadrenal paraganglioma. *Endocr Pathol.* 2018;29(4):302-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-018-9544-5>
35. Unger N, Deutschbein T, Walz MK, Mann K, Petersenn S. The value of immunoassays for metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytomas. *Horm Metab Res.* 2009;41(9):676-679
36. van Berkel A, Lenders JW, Timmers HJ. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):R109-R119
37. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J. Treatment and outcomes in pheochromocytomas and paragangliomas: a study of 110 cases from a single center. *Endocrine.* 2018;62(3):566-575
38. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: нац. рук. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1072 с. [Endocrinologiya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. Dedova I.I. Mel'nichenko G.A. M.: GEOTAR-Media. 2013. 1072 s. (in Rus)]
39. Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Young WF, Singh RJ, Grebe SKG. Plasma Chromogranin A or Urine Fractionated Metanephrines Follow-Up Testing Improves the Diagnostic Accuracy of Plasma Fractionated Metanephrines for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):91-95. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1354>
40. 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. — С.111–116. [Slavnov V.N., Savitsky S.Yu., Stroganova N.P. Renin angiotensin-aldosterone system in patients with hypertension and endocrine hypertension. — *Ukrainian cardiol. Journal*, 2013, No. 4, pp.111-116 (in Rus)]
41. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С. и др. Феохромоцитомы. М.: Практическая медицина. 2005; 216 с.
42. Mirica RM, Gingham O, Zugravu G, Iosifescu R, Ionescu M, et al. Retroperitoneal Functioning Paraganglioma--A Rare Case of Secondary Diabetes. *Chirurgia (Bucur).* 2016;111(2):170-4
43. Isles CG, Johnson JK. Pheochromocytoma and diabetes mellitus: further evidence that alpha 2 receptors inhibit insulin release in man. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983;18(1):37-41. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1983.tb03184.x>
44. Шустов С.Б. Кардиологические и эндокринные аспекты патогенеза симптоматических артериальных гипертензий: автореф. дис. ... д. м.н. СПб., 1993. 42 с. [Shustov SB. Cardiac and endocrine aspects of pathogenesis of symptomatic arterial hypertension. PhD Thesis. St Petersburg, 1993. 42 p. (In Russ)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рослякова Анна Александровна [Anna A. Roslyakova];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1857-5083>; Scopus Author ID: 57210394039; eLibrary SPIN: 5984-4175; e-mail: aroslyakova@yandex.ru

Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7911-2424>; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru

Бельцевич Дмитрий Германович, д.м.н., профессор [Dmitriy G. Beltsevich, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7098-4584>; eLibrary SPIN: 4475-6327; e-mail: belts67@gmail.com

Каплун Елена Анатольевна [Elena A. Kaplun]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1575-8407>; eLibrary SPIN: 5566-5919; e-mail: caplun.l@yandex.ru

Коломейцева Алина Андреевна, к.м.н. [Alina A. Kolomeytseva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9511>; eLibrary SPIN: 1899-8316; e-mail: almed2002@mail.ru

Батов Максим Александрович [Maxim A. Batov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3780-4358>; eLibrary SPIN: 5850-7711; e-mail: md.batov@gmail.com

Бурякина Светлана Алексеевна, к.м.н. [Svetlana A. Buryakina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9065-7791>; eLibrary SPIN: 5675-0651; e-mail: sburyakina@yandex.ru

Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н. [Ekaterina V. Bondarenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru

Попов Сергей Владимирович, к.б.н. [Sergey V. Popov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1172-3557>; e-mail: popov.sergey@endocrincentr.ru

Захарова Виктория Витальевна, к.м.н. [Viktoria V. Zakharova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5949-5317>; eLibrary SPIN: 1491-2770; e-mail: neskvikk@mail.ru

Иоутси Виталий Алексеевич, к.х.н. [Vitaliy A. Ioutsy, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9002-1662>; SPIN-код: 9734-0997; e-mail: vitalik_org@mail.ru

Кирилина Ирина Валерьевна [Irina V. Kirilina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3064-6553>; SPIN-код: 9784-2261; e-mail: kirilina-irina@bk.ru

Быченков Денис Владимирович, к.х.н. [Denis V. Bychenkov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7016-7355>; eLibrary SPIN: 5095-5722; e-mail: bychenkov.denis@endocrincentr.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, acad.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 25.01.2025. Рукопись одобрена: 05.05.2025. Received: 25.01.2025. Accepted: 05.05.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:.

Маркова Т.Н., Бельцевич Д.Г., Каплун Е.А., Коломейцева А.А., Батов М.А., Бурякина С.А., Бондаренко Е.В., Попов С.В., Захарова В.В., Иоутси В.А., Быченков Д.В., Кирилина И.В., Мельниченко Г.А., Рослякова А.А. Клинический случай агрессивного клинического течения метастатической параганглиомы забрюшинного пространства // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — №1. — С. 32-42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12997>

TO CITE THIS ARTICLE:

Markova TN, Beltsevich DG, Kaplun EA, Kolomeytseva AA, Batov MA, Buryakina SA, Bondarenko EV, Popov SV, Zakharova VV, Ioutsi VA, Bychenkov DV, Kirilina IV, Melnichenko GA, Roslyakova AA. A clinical case of metastatic retroperitoneal paraganglioma. *Endocrine Surgery*. 2025;19(1):32-42. doi: <https://doi.org/10.14341/serg12997>