

ФЕОХРОМОЦИТОМЫ И ПАРААНГЛИОМЫ У БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА



© В.Ю. Бохян¹, Т.Ю. Данилов², М.Р. Тамразова^{1*}, М.М. Габрава¹, Я.А. Жуликов¹, А.Р. Шин¹, А.М. Михайлова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Корреляция феохромоцитом/параганглиом (ФЕО/ПГЛ) и цианотических врожденных пороков сердца встречается редко, но не является случайной. Исследования показывают, что развитие ФЕО/ПГЛ у таких пациентов может объясняться хронической гипоксией, нарушениями в работе симпатической нервной системы и возможной генетической предрасположенностью. Эти факторы могут провоцировать опухолевую трансформацию хромоаффинных клеток. Кроме того, диагностика ФЕО/ПГЛ у пациентов с пороками сердца осложнена из-за гемодинамических нарушений, которые маскируют характерные для ФЕО/ПГЛ симпатоадреналовые кризы. Возникновение данных новообразований может усугублять клиническое течение врожденных пороков на фоне повышенной секреции катехоламинов, приводящих к вазоконстрикции и усилению гипоксии. Мы представляем два клинических случая ФЕО/ПГЛ на фоне врожденных пороков сердца, пациенты наблюдались и лечились в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Эти наблюдения подчеркивают важность настороженности при появлении симптомов тахикардии и неконтролируемой артериальной гипертензии таких пациентов. Несмотря на редкость, необходимо учитывать взаимосвязь между этими патологиями для точной диагностики и выбора оптимального лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феохромоцитома; параганглиома; надпочечник; врожденный порок сердца; тетрада Фалло; гипоксия.

PHEOCHROMOCYTOMAS AND PARAGANGLIOMAS IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

© Vagan Y. Bokhyan^{1*}, Timur Yu. Danilov², Mariam R. Tamrazova¹, Merab M. Gabrava¹, Yaroslav A. Zhulikov¹, Alexander R. Shin¹, Anastasiya M. Mikhaylova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

²A.N. Bakulev Center for cardiovascular surgery of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

The correlation between pheochromocytoma/paraganglioma (PHEO/PGL) and cyanotic congenital heart defects is rare but not coincidental. Research suggests that the development of PHEO/PGL in these patients may be explained by chronic hypoxia, disruptions in the sympathetic nervous system, and potential genetic predisposition. These factors may provoke the tumor transformation of chromaffin cells. Additionally, diagnosing PHEO/PGL in patients with heart defects is complicated by hemodynamic disturbances that mask the characteristic sympathoadrenal crises of PHEO/PGL. The occurrence of these neoplasms can exacerbate the clinical course of congenital defects due to increased catecholamine secretion, leading to vasoconstriction and worsening hypoxia. We present two clinical cases of PHEO/PGL in the context of congenital heart defects, with patients observed and treated at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology and the A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. These observations emphasize the importance of vigilance for symptoms of tachycardia and uncontrolled hypertension in such patients. Despite their rarity, the relationship between these pathologies must be considered for accurate diagnosis and optimal treatment selection.

KEYWORDS: pheochromocytoma; paraganglioma; adrenal gland; congenital heart disease; tetralogy of Fallot; hypoxia.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Феохромоцитома (ФЕО) и внемозжечочниковая параганглиома (ПГЛ) — редкие нейроэндокринные опухоли, исходящие из хромоаффинной ткани мозгового слоя надпочечников (ФЕО) или внемозжечочниковых парасимпатических или симпатических ганглиев. ФЕО и ПГЛ, исходящие из симпатической ткани, секретируют в кровь катехоламины, как правило, это адреналин и норадреналин, очень редко преобладающим катехоламином является дофамин [1]. Нефункциональные ФЕО/ПГЛ обычно

обнаруживаются симптомами компрессии соседних органов. Данные опухоли могут также быть связаны с различными наследственными синдромами, в том числе с множественной эндокринной неоплазией, болезнью фон Гиппеля-Линдау и нейрофиброматозом 1-го типа и т.д. [2] «Синие», или цианотические врожденные пороки сердца (ВПС) — это группа врожденных сердечных заболеваний, которые приводят к нарушению нормального кровообращения и снижению содержания кислорода в крови — хронической гипоксии. К наиболее

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

часто встречающимся цианотическим врожденным порокам сердца относятся Тетрада Фалло и транспозиция магистральных сосудов.

В медицинской литературе существуют спорадические данные о выявлении феохромоцитомы или внепочечниковой параганглиомы у пациентов с врожденными пороками сердца. Подобное сочетание, учитывая ограниченное число описаний, вызывает особый интерес в медицинской практике из-за своей уникальности и сложности диагностики. Актуальность темы определяется необходимостью более глубокого понимания патофизиологических механизмов взаимодействия между метаболическими нарушениями, вызванными феохромоцитомой, и изменениями гемодинамики, обусловленными врожденными пороками сердца. Вопросы, касающиеся оптимизации диагностики, выбора лечебной тактики и прогноза, остаются не до конца раскрытыми для данной группы пациентов.

ЦЕЛЬ

Описать клинические случаи редкого сочетания феохромоцитом/параганглиом у больных с врожденными цианотическими пороками сердца, а также проанализировать ключевые особенности диагностики и лечения, обусловленные данной коморбидностью.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка И., 1996 г.р. (26 лет).

Анамнез. Семейный онкологический анамнез не отягощен. У больной имелся врожденный порок сердца (ВПС) — транспозиция магистральных сосудов с рестриктивным дефектом межжелудочковой перегородки, комбинированным стенозом легочной артерии, гипоплазией левого желудочка, гипоплазией ветвей легочной артерии, субаортальной обструкцией и расширением восходящего отдела аорты. Учитывая тяжелое состояние пациентки, сложность анатомии ВПС и невозможность радикального хирургического вмешательства, в 1996, 1998 и 2003 гг. последовательно выполнялись паллиативные операции по созданию системно-легочных анастомозов. Далее пациентка находилась под наблюдением кардиолога по месту жительства. В 2021 г. по результатам обследования в НМИЦ ССХ им. Бакулева по поводу ВПС рекомендовано проведение трансплантации комплекса «сердце-лёгкие» с учетом неэффективного кровообращения, невозможности хирургической коррекции.

В 2022 г. больная обследовалась в связи с длительной заложенностью носа. По месту жительства выполнена МРТ головы и шеи, в правой крыловидно-небной ямке выявлено узловое образование неоднородной структуры, с бугристыми контурами, размерами до 2,2х1,3х2,8 см. Согласно заключению МРТ картина более соответствовала нейрогенной опухоли крыловидно-небной ямки справа.

Больная была направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в июле 2022 г. У пациентки отмечались частые эпизоды подъема артериального давления до 170/100 мм рт.ст., тахикардии — до 100 уд/мин. Фооновый уровень артериального давления — 80/50 мм рт.ст. Также усилилась одышка при минимальной физической нагрузке.

Выполнено КТ-исследование головы, шеи, грудной клетки и брюшной полости. Выявлены новообразования в области правой крыловидно-небной ямки, забрюшинном пространстве, парааортально. Заподозрена множественная параганглиома с локализацией в области основания черепа и забрюшинного пространства.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

По результатам физикального обследования у пациентки выявлены пароксизмальные подъемы артериального давления до 170/100 мм рт.ст. на фоне исходной гипотензии (80/50 мм рт.ст.), одышка при минимальной нагрузке и низкая толерантность к физической активности, соответствующие хронической сердечной недостаточности II–III ФК (NYHA). Определялась выраженная гипоксемия (SpO_2 77%, pO_2 53,7 мм рт.ст. при нормальном pCO_2 (37 мм рт.ст.)), снижение оксигенации артериальной крови (fO_2Hb 76,1%). При дальнейшем обследовании лабораторно выявлен компенсаторный эритроцитоз — Hb 17,3 г/дл (при референсных значениях (далее — реф.) 11,7–15,5 г/дл). Несмотря на вторичный эритроцитоз и хроническую гипоксию, показатели гемостаза соответствовали компенсированному статусу: МНО — 1,16, фибриноген — 289 мг/дл (реф. 0,8–1,2 и 200–400 мг/дл соответственно). В суточной моче выявлено изолированное повышение экскреции норметанефрина до 3203 мкг/сут (реф. 30–170 мкг/сут). В августе 2022 г. выполнена ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE: определяются очаги патологического накопления в образовании крыловидно-небной ямки, SUVmax 31,82, размером 10х14 мм; в забрюшинном образовании, парааортально слева на уровне L3-L4 позвонков, SUVmax 19,89, размером 31х26 мм; аналогичное по структуре образование определяется над левой почечной веной, SUVmax 5,89, размером 16х11 мм; по левой боковой стенке мочевого пузыря определяется экзофитное гипervasкулярное образование размером 7 мм (рис. 1).

Для морфологической верификации диагноза выполнена чрескожная трепан-биопсия парааортального узла. Гистологически: в клетках опухоли выявлена диффузная экспрессия CD56, хромогранина А, отсутствует экспрессия PanCK. Индекс Ki-67 клеток опухоли составил 4%. Иммуноморфологические признаки соответствуют параганглиоме.

На данном этапе инвазивные исследования сердца и магистральных сосудов не проводились. Оценка проводилась на основании данных эхокардиографии.

Лечение. Была назначена терапия альфа-блокаторами: доксазозин в дозе 2мг/сут. На фоне проводимой терапии АД стабилизировалось, максимальные значения АД — 130/70 мм рт.ст. Скорректирована схема кардиологической терапии с назначением кардиоселективных β -адреноблокаторов (небиволол 5 мг/сут), глифлозинов (дапаглифлозин 10 мг/сут), диуретиков (торасемид 2,5 мг/сут), антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота 50 мг/сут).

План лечения пациентки был обсужден на мультидисциплинарном консилиуме, в том числе с участием сердечно-сосудистых хирургов. Риск развития интраоперационных жизнеугрожающих состояний был

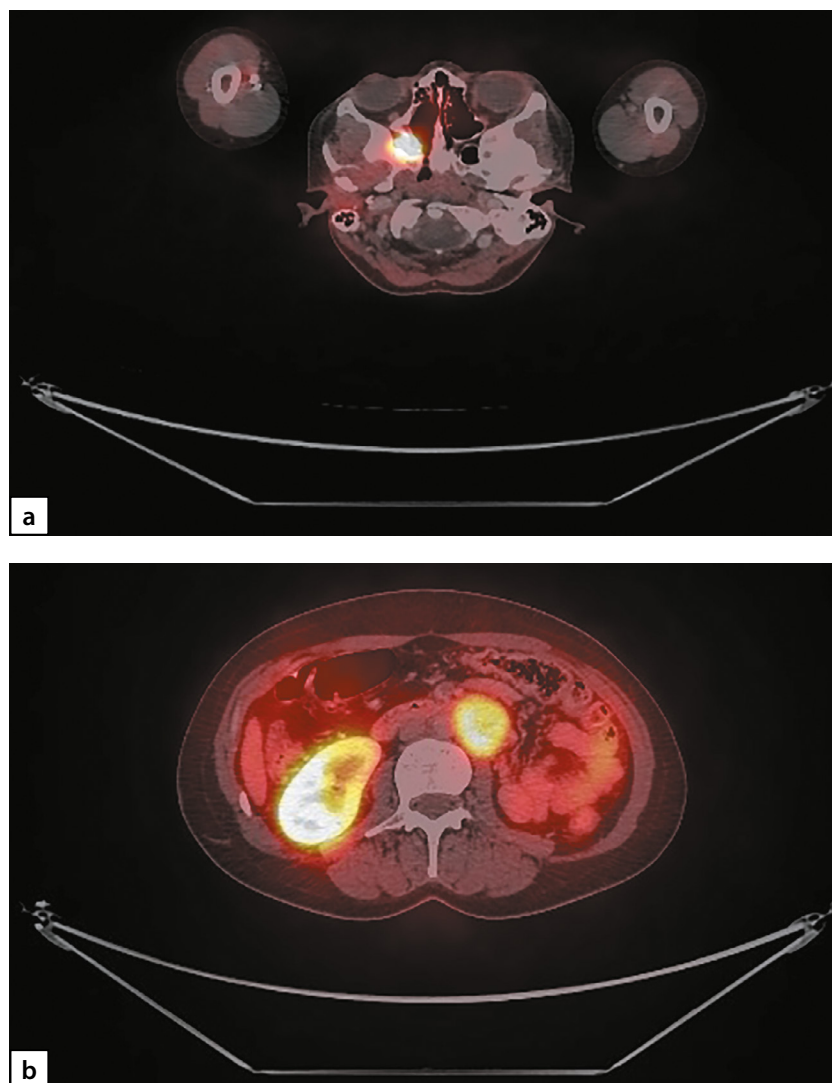


Рисунок 1. Исследование ПЭТ-КТ с 68Ga-DOTA-TATE пациентки И.

a — очаги патологического накопления РФП в образовании крыловидно-нёбной ямки, SUVmax 31,82, размером 10x14 мм;
b — очаги патологического накопления РФП в забрюшинном образовании парааортально слева на уровне L3-L4 позвонков, SUVmax 19,89, размером 31x26 мм; образование над левой почечной веной, SUVmax 5,89, размером 16x11 мм.

оценен как крайне высокий в связи с некорректируемым сложным ВПС. В связи с этим от проведения хирургического лечения решено воздержаться. Проведение лекарственной противоопухолевой терапии признано нецелесообразным ввиду низкой его эффективности при параганглиомах и увеличения риска декомпенсации состояния пациентки на фоне сложного ВПС. Рекомендовано продолжить терапию альфа-блокаторами, динамический контроль.

Исход и результаты последующего наблюдения

Выявление злокачественной опухоли явилось абсолютным противопоказанием для проведения трансплантации комплекса «сердце-легкие», в связи с чем при повторной консультации в НМИЦ ССХ им. Бакулева была рекомендована симптоматическая терапия. При динамическом наблюдении в 2023, 2024 гг. отмечено увеличение уровня патологического накопления 68Ga-DOTA-TATE в образовании правой крыловидно-нёбной ямки на 25% без существенной динамики размеров (рис. 2). Больная находится на симптоматической терапии под динамиче-

ским наблюдением по месту жительства по настоящее время. Доза доксазозина прежняя, эпизодов значимой артериальной гипертензии не наблюдается. Динамика клинических симптомов ХСН и лабораторных показателей уровня экскреции норметанефринов в суточной моче неизвестна.

Пациентка К., 1992 г.р. (32 года).

Анамнез. Семейный анамнез не известен. У пациентки с рождения диагностирован цианотический ВПС — корригированная транспозиция магистральных сосудов с большим (до 30 мм) дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), критическим стенозом легочной артерии (96 мм рт.ст.). В возрасте 4 и 10 лет выполнялись паллиативные кардиохирургические вмешательства, включая формирование правостороннего кавопульмонального анастомоза (операция Глена). Пациентка находилась под наблюдением кардиолога по месту жительства, обследовалась не регулярно.

В 2023 г. появились эпизоды потери сознания, повышения артериального давления до 160/100 мм рт.ст.

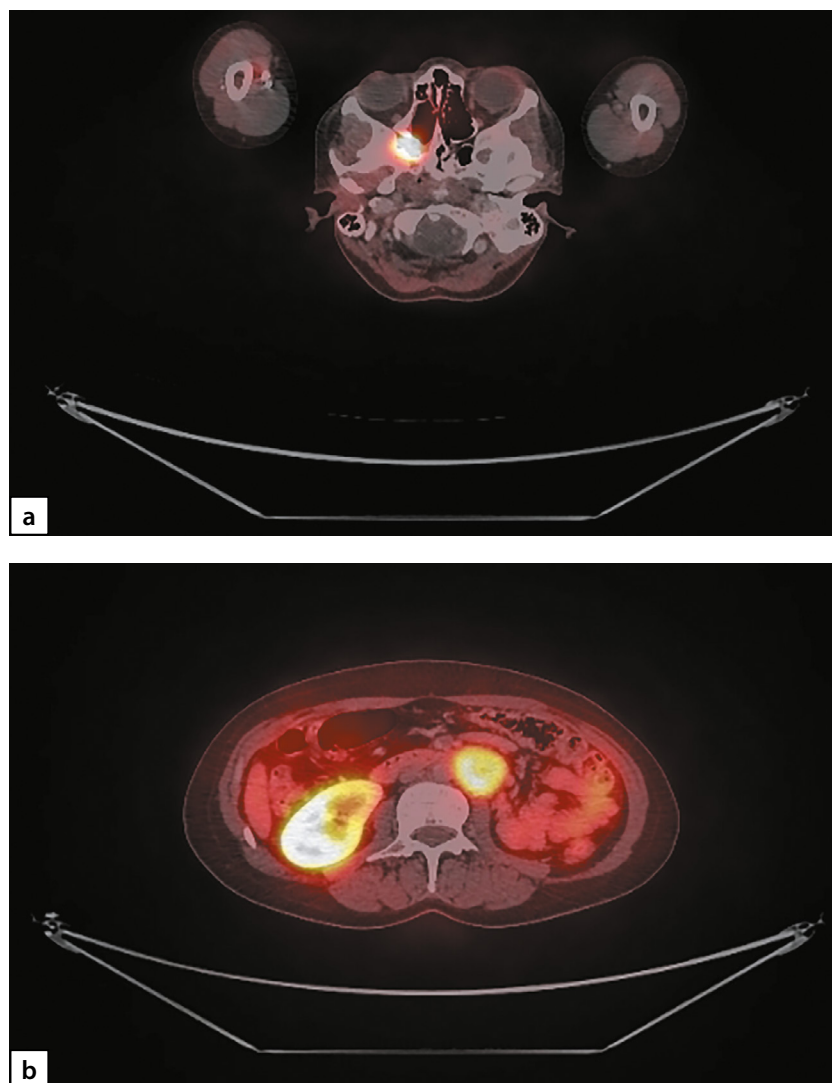


Рисунок 2. Исследование ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE в мае 2024 г. пациентки И.

a — очаги патологического накопления РФП в образовании правой крыловидно-небной ямки, SUVmax 46,46, размером 16x11 мм;
b — очаги патологического накопления РФП в забрюшинном образовании парааортально слева на уровне L3-L4 позвонков, SUVmax 25,0, размером 36x29x46 мм; указываемое ранее аналогичное образование на уровне почечных сосудов слева не отмечается.

По месту жительства выполнено КТ с в/в контрастным усилением, выявлено образование в области правого надпочечника размером 20x40x34 мм, плотностью до 25 единиц по Хаунсфилду (HU), активно накапливающее препарат в артериальную фазу до 179 HU; в области нижнего полюса левой почки — объемное образование размером 92x93x122 мм, неоднородной плотности 28–48 HU, накапливающее контрастное вещество до 127 HU. Пациентка оставалась под наблюдением кардиолога и онколога по месту жительства, уточняющая диагностика и лечебные мероприятия не проводились. Отмечено нарастание гемодинамических нарушений, провоцируемых физической нагрузкой, отсутствие эффекта от назначенной антигипертензивной терапии (постоянный прием селективных β -адреноблокаторов — метопролол 25 мг/2 раза в сутки, бисопролол 2,5 мг/сут и ингибиторов АПФ: каптоприл 12,5 мг/3 раза в сутки). Пациентка была консультирована и в дальнейшем направлена в нашу клинику. При обращении предъявляла жалобы на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

По результатам осмотра пациентки зафиксирована прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность (III ФК по NYHA): пароксизмальная гипертензия — до 160/100 мм рт.ст., ЧСС — 100 уд/мин, критическая гипоксемия (SpO_2 на воздухе 70%). Усугубление клинических симптомов ХСН со снижением толерантности к нагрузкам и нарастанием одышки. Периферических отеков нет. Лабораторно: критическое повышение значений N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-pro BNP) до 1783 пг/мл (реф. 0–160 пг/мл), микроцитарный эритроцитоз (Hb 118 г/л, MCV 63.7 фл) и гипокоагуляция (фибриноген — 2,24 г/л). При дообследовании выявлены забрюшинные опухоли. Заподозрена множественная параганглиома. Лабораторные исследования: уровень АКТГ — 26,4 пг/мл, кортизола — 15,6 мкг/дл в крови. Суточный анализ мочи на общий метанефрин 84,4, мкг/сут (реф. 111–419 мкг/сут), норметанефрин — 1640,00 мкг/сут (реф. 30–170 мкг/сут).

Выполнено ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE (рис. 3): определяются очаги патологического накопления РФП в образованиях между правым надпочечником и почкой до SUVmax 10,64 до 37x21 мм, кзади от левой почки до SUVmax 19,43 до 25x18 мм и под почечными сосудами слева SUVmax 16,42 до 43x40 мм, надпочечники не увеличены, без явных узловых образований.

После подтверждения диагноза множественной параганглиомы пациентке был назначен доксазозин в дозе 1 мг в сутки. На фоне терапии наблюдалась стойкая гипотония до 60/40 мм рт.ст., ортостатические коллапсы, эпизоды потери сознания. В связи с чем лечение док-

сазозином отменено. С учетом усугубления сердечной недостаточности рекомендовано титрование β -адреноблокаторов под контролем гемодинамики: назначен метопролол 50 мг/2 раза в сутки.

Больная была консультирована в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева. У пациентки подтвержден диагноз сложного врожденного порока сердца — атриовентрикулярная дискордантность с отхождением магистральных сосудов от морфологически правого (артериального) желудочка, умеренная гипоплазия правого (артериального) желудочка, некоммутированный дефект межжелудочковой перегородки, стеноз легочной артерии.

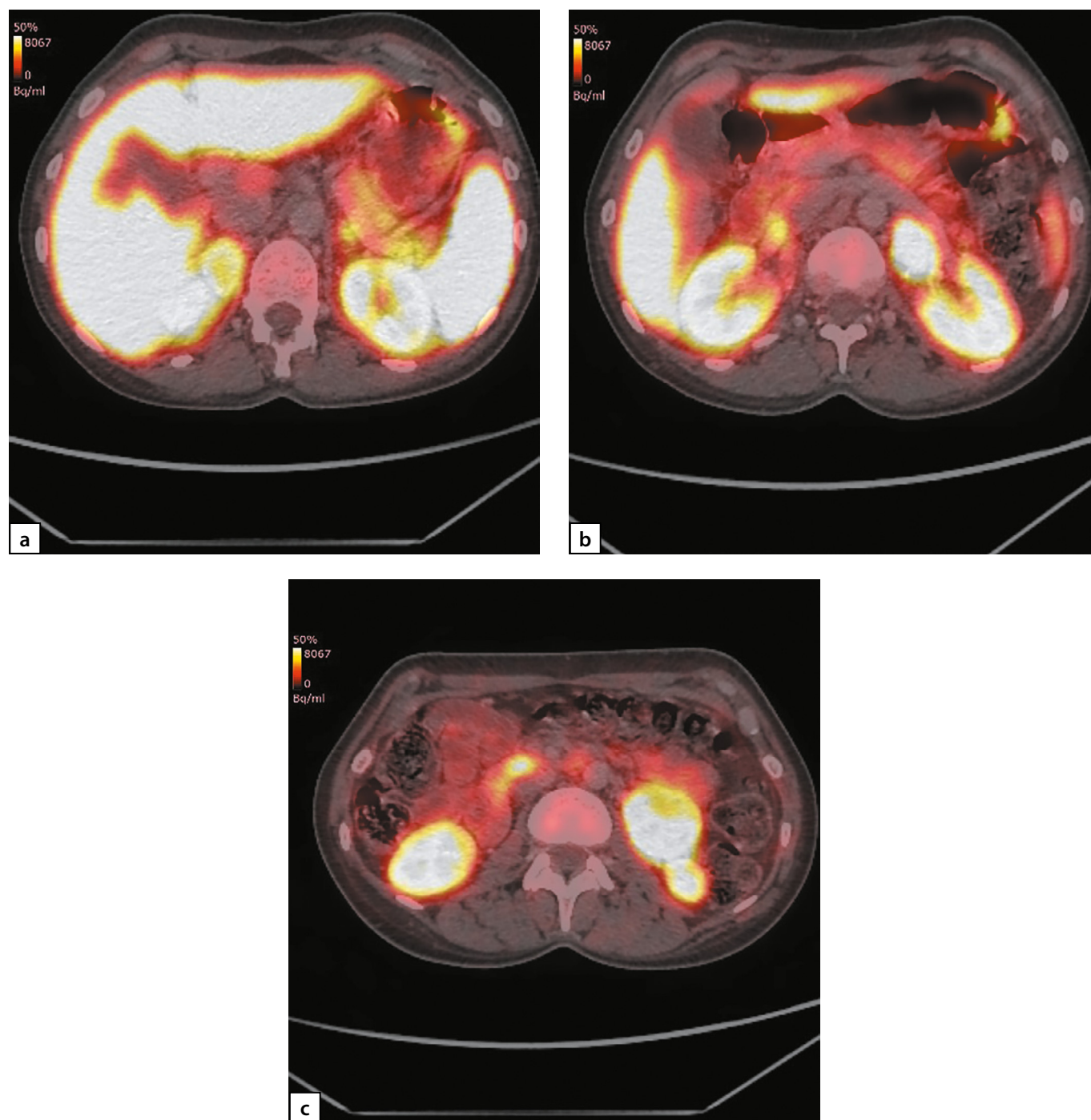


Рисунок 3. ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE пациентки К.

- a* — очаги патологического накопления РФП в образованиях между правым надпочечником и почкой до SUVmax 10,64 до 37x21 мм;
b — очаги патологического накопления РФП под почечными сосудами слева SUVmax 16,42 до 43x40 мм;
c — очаги патологического накопления РФП кзади от левой почки до SUVmax 19,43 до 25x18 мм.

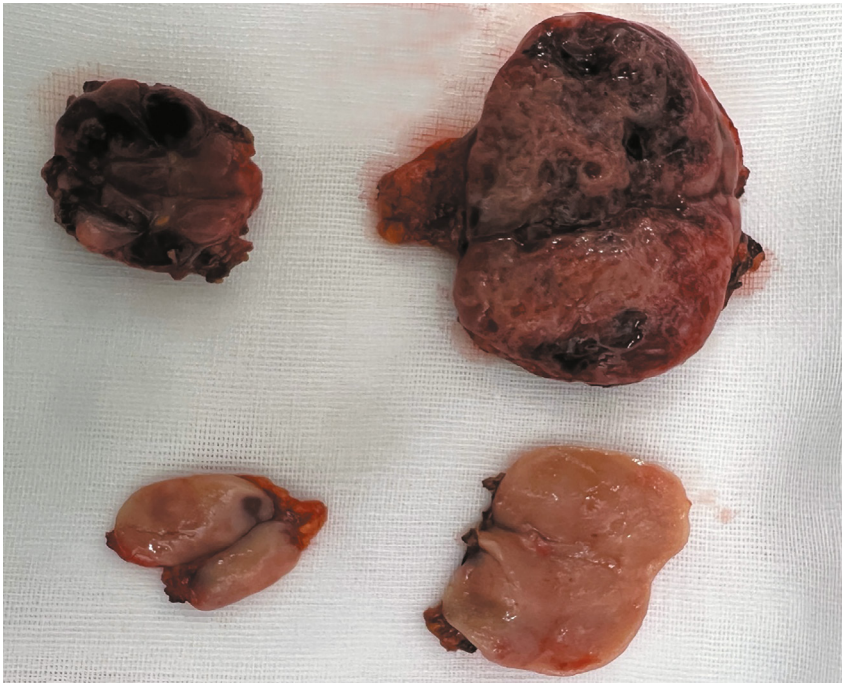


Рисунок 4. Удаленные узлы параганглиомы.

Выявлена удовлетворительная функция сформированного в 10-летнем возрасте кавопультмонального анастомоза. Помимо этого, обнаружено аневризматическое расширение корня аорты до 51 мм, приведшее к развитию аортальной недостаточности 3 степени. С учетом наличия онкологического заболевания, сопровождающегося злокачественной артериальной гипертензией, на первом этапе рекомендовано хирургическое лечение онкологического заболевания с последующим решением вопроса о необходимости кардиохирургического вмешательства.

На данном этапе инвазивные исследования сердца и магистральных сосудов не проводились. Оценка производилась на основании анамнестических данных и эхокардиографии.

Лечение. В сентябре 2024 г. пациентке выполнено хирургическое лечение в объеме лапаротомии, удаления внематочечниковых параганглиом слева парааортально (два узла) и справа в области правого надпочечника (2 узла) (рис. 4).

Интраоперационно осуществлялся непрерывный мониторинг инвазивного АД и ЦВД. Особенностью гемодинамического управления являлось поддержание ЦВД в пределах исходных значений (10–15 мм рт.ст.) для адекватной оксигенации, так как наполняемость малого круга кровообращения зависела от поступления крови

по кавопультмональному анастомозу. На ИВЛ сатурация кислорода (SpO₂) достигала 90%. Течение анестезии достаточно гладкое, значимых гемодинамических нарушений не отмечалось. Интраоперационно и с продлением до 24 ч применялась инфузия норадреналина в дозе 0,2 мкг/кг/мин. По завершении операции пациентка успешно переведена на самостоятельное дыхание.

Особенностью послеоперационного периода стало выраженное ограничение инфузионной терапии, проводившейся исключительно через периферический венозный доступ. Отказ от использования центрального венозного доступа был обусловлен наличием функционирующего кавопультмонального анастомоза. В послеоперационном периоде эпизодов артериальной гипертензии не отмечалось.

Гистологическое исследование операционного материала представлено в таблице 1. В клетках опухоли выявлена диффузная цитоплазматическая экспрессия Chromogranin A, слабая диффузная цитоплазматическую экспрессия Synaptophysin, ядерная экспрессия Gata-3 в части клеток, диффузная экспрессия S100. В клетках опухоли отсутствует экспрессия PanCK, MelanA. В части клеток опухоли отмечается гранулярное цитоплазматическое окрашивание при реакции с антителом к SDHB. На основании чего можно делать вывод об отсутствии мутаций в гене сукцинат-дегидрогеназы.

Таблица 1. Гистологическое исследование операционного материала пациентки К.

Критерий	Результат
Митозы, х 10 HPF	1 на 10 HPF
Атипичные митозы	отсутствуют
Некрозы	отсутствуют
Капсулярная инвазия	отсутствует
Сосудистая инвазия	отсутствует
Ki-67, %	2-7%.

Исход и результаты последующего наблюдения

Пациентка выписана из клиники в удовлетворительном состоянии для дальнейшего наблюдения и лечения у кардиохирургов. Адьювантная противоопухолевая терапия не назначалась. За время наблюдения в течение 9 месяцев при контрольных КТ-исследованиях без признаков рецидива ПГЛ. Кардиологический статус пациентки остается без существенной динамики. Отмечена стабилизация уровня артериального давления в пределах 90–110/60–70 мм рт.ст., ЧСС — 70–90 уд/мин.

ОБСУЖДЕНИЕ

В научной литературе с 1964 г. зафиксированы случаи развития ФЕО/ПГЛ у пациентов с корригированными и не корригированными врожденными цианотическими пороками сердца в анамнезе [3, 4]. Bockelman HW и соавт. в 1982 г. представили случай внематочечниковой параганглиомы у пациента 22 лет с некорригированной транспозицией магистральных артерий [5]. Подобные клинические случаи были также отображены в 2019 г. Perryn Ng и соавт. из Национального сингапурского университета здравоохранения [6].

Doyle C. и соавт. в 2021 г. сообщили о случае параганглиомы у 16-летнего пациента, родившегося с единственным желудочком сердца, ожидавшего трансплантации сердца [7].

В мировой научной литературе самым крупным обзором сочетанных случаев развития феохромоцитомы на фоне цианотических врожденных пороков сердца является работа 2015 г. Opatowsky AR и соавт. В своем национальном многоцентровом исследовании авторы проанализировали более 40 миллионов госпитализаций взрослых пациентов младше 75 лет в период с 2000 по 2009 гг. и сформировали международную многоцентровую базу пациентов с врожденным пороком сердца (ВПС) с хронической гипоксией с диагнозом ФЕО/ПГЛ [8]. Авторы выявили 20 зарегистрированных случаев, из которых 18 имели сложные цианотические врожденные пороки сердца, включая единственный желудочек сердца, тетраду Фалло, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, в том числе с атрезией легочной артерии, а также атрезию трикуспидального и легочного клапанов. У 9 из этих пациентов отмечался выраженный цианоз с сатурацией крови кислородом в пределах 72–88%. У двух пациентов имел место врожденный порок сердца «бледного» типа — коарктация аорты. Средний возраст больных с хронической гипоксией на фоне врожденного цианотического порока сердца на момент выявления ФЕО/ПГЛ составил 31,5 год (диапазон 15–57 лет), у 7 из 18 были множественные опухоли (две двусторонние ФЕО; шесть мультифокальных или рецидивирующих). Почти во всех случаях, согласно лабораторным методам исследования, наблюдался норадренергический биохимический фенотип [9].

Предполагая, что сочетание этих заболеваний неслучайное, некоторые авторы провели анализ с целью выявления патогенетических механизмов. В научной литературе выделяются несколько основных факторов, способствующих развитию ФЕО/ПГЛ, ассоциированных с цианотическими врожденными пороками сердца. Среди

них — гипоксия, генетические факторы, а также их комбинация [10–12].

Еще в 1973 г. группа исследователей во главе с Saldana MJ опубликовала работу, в которой показала, что вероятность возникновения параганглиом (анализ 25 случаев параганглиом головы и шеи) значительно повышается в условиях высокогорных районов, где уровень кислорода ниже, чем на уровне моря [13]. Авторы пришли к выводу о том, что длительная и хроническая гипоксия может оказывать значительное влияние на ткани, чувствительные к изменениям кислородного баланса. Gruber H. и соавт. в 1980 г. представили наблюдение клинического случая, в котором было отмечено уменьшение размеров и функциональной активности параганглиомы после разрешения хронической гипоксии [14].

Наследственные синдромы являются причиной примерно 30–45% случаев феохромоцитомы и параганглиом взрослых, большинство больных являются носителями герминальных мутаций в генах VHL, RET, NF1, SDH-A, SDH-B, SDH-C, SDH-D, SDH-AF2, TMEM127 или MAX [2, 12]. Некоторые гены ассоциированы с сигнальным путем, который активирует факторы, индуцируемые гипоксией, включая HIF2A [15]. Opatowsky AR и соавт. [8] стремились подтвердить гипотезу о том, что хроническая гипоксия у пациентов с цианотическими врожденными пороками сердца повышает вероятность возникновения ФЕО/ПГЛ, исходя из основной теории, связывающей развитие феохромоцитомы с псевдогипоксией. Было обнаружено, что путь HIF (фактор, индуцируемый гипоксией) является патогенетическим у некоторых пациентов с ФЕО/ПГЛ, как в контексте наследственных синдромов, так и в спорадических случаях, что подтверждает актуальность изучения механизмов, связанных с гипоксией [10, 13, 15].

Данные, полученные исследователями, выявляют несколько характерных особенностей, свидетельствующих о возможном преобладании псевдогипоксического кластера ФЕО/ПГЛ у пациентов с цианотическими пороками сердца, включая более раннее начало заболевания, чем в общей популяции; наличие множественных опухолей и норадренергический биохимический подтип. Интересно, что в группе был пациент с выявленной мутацией SDH-B, у которого наблюдался наиболее тяжелый фенотип с рецидивирующими формами ФЕО/ПГЛ.

Vamforth SD и соавт. (2001) [16] предположили, что развитие ФЕО/ПГЛ на фоне цианотических пороков сердца может быть ассоциировано с аномалиями в развитии и дифференциации клеток нервного гребня как мультипотентных источников общего эмбрионального происхождения этих клеток, однако точный механизм еще полностью не изучен. Jensterle M. в 2022 г. представили исследование со сравнением уровня метанефрина и норметанефрина в плазме крови пациентов (44) с цианотическими и ацианотическими врожденными пороками сердца [9]. У пациентов с цианотическими пороками сердца концентрации норметанефринов в плазме оказались существенно выше, чем у пациентов с ацианотическими пороками, что можно объяснить влиянием гипоксии и, как следствие, активации симпатической нервной системы и повышением уровней катехоламинов. Однако остается открытым вопрос о роли гипоксии на гиперпластическую реакцию хромоафинной ткани [11–13].

Doyle C. и соавт. выступают за более активный скрининг ФЕО/ПГЛ у пациентов с цианотическими врожденными пороками сердца с клинической картиной усугубления признаков гиперсекреции катехоламинов [7].

В литературе имеются крайне ограниченные сведения об особенностях интраоперационного течения и послеоперационного периода у больных с ВПС, оперированных по поводу феохромоцитом или ПГЛ [9, 12, 20]. Хирургические вмешательства по поводу хромаффинных опухолей сопряжены с высоким риском гемодинамической нестабильности, обусловленной резкими колебаниями артериального давления при манипуляциях на опухоли. У пациентов с ВПС эти риски усугубляются хронической гипоксемией и сниженными компенсаторными возможностями миокарда. Анестезиологическое пособие при подобных вмешательствах требует особого подхода, связанного с необходимостью премедикации таких больных с назначением α - и селективных β -блокаторов на дооперационном этапе, а также с особенностями волюмической нагрузки — ограниченной инфузией (5–7 мл/кг/ч кристаллоидных растворов).

Особенности клинического течения ПГЛ и феохромоцитом у больных с ВПС в литературе освещены крайне скудно. Представлены единичные сообщения о затрудненной диагностике этих опухолей у больных с ВПС в виду имеющихся у них гемодинамических нарушений. Как правило, развитие опухоли у этих больных маскируется симптомами имеющегося ВПС. Также практически отсутствуют рекомендации по периоперационному ведению этих больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что сочетание ФЕО/ПГЛ с цианотическими врожденными пороками сердца наблюдается крайне редко, подобные случаи имеют место в практике врачей различных специальностей. Необходимо также указать, что сочетание этих заболеваний может утяжелить клиническое течение с одной стороны, и замаскировать симптомы с другой. Многие симптомы, обычно трактуемые как прогрессирование цианотического врожденного порока сердца, совпадают с проявлениями, вызванными повышенной секрецией катехолами-

нов при ФЕО/ПГЛ, что усложняет раннюю диагностику опухоли.

Резюмируя данные литературы, возможно предположить, что развитие ФЕО/ПГЛ у пациентов с цианотическими врожденными пороками сердца является результатом сочетания хронической гипоксии, изменений в работе симпатической нервной системы и потенциальной генетической предрасположенности. Эти факторы могут создавать условия для трансформации хромаффинных клеток в опухолевые клетки.

Необходимо отметить, что возникновение ФЕО/ПГЛ у больных с пороками сердца может осложнить клиническое течение вследствие вазоконстрикции и усугубления гипоксии.

Как данные литературы, так и наш опыт, говорят о том, что эти опухоли у больных с пороками сердца развиваются достаточно поздно, ближе к 30 годам.

Диагностика ФЕО/ПГЛ у больных с пороками сердца затруднена в связи с особенностями гемодинамики у этих пациентов.

Возникшие в связи с развитием опухоли симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы часто трактуются проявлением имеющегося ВПС.

Пациентам с цианотическими с врожденными пороками сердца, особенно в возрасте старше 20 лет, при появлении тахикардии, артериальной гипертензии, следует проводить тщательный диагностический поиск в отношении развития феохромоцитом и паранглиом.

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.

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. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Эндокринная хирургия».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Manger WM. The Protean Manifestations of Pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2009;41(09):658–663. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1128139>
2. Else T, Greenberg S, Fishbein L. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. 2008 May 21 [updated 2023 Sep 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzazadeh GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024
3. Folger GM, Jr, Roberts WC, Mehrizi A, Shah KD, Glancy DL, Carpenter CC, et al. Cyanotic malformations of the heart with pheochromocytoma. A report of five cases. *Circulation.* 1964;29:750–7. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.29.5.750>
4. Gruber H, Metson R. Carotid body paraganglioma regression with relief of hypoxemia. *Ann Intern Med.* 1980;92(6):800–802
5. Bockelman HW, Arya S, Gilbert EF. Cyanotic congenital heart disease with malignant paraganglioma. *Cancer.* 1982;50(11):2513–7. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19821201\)50:11<2513::aid-cnrcr2820501143>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19821201)50:11<2513::aid-cnrcr2820501143>3.0.co;2-6). PMID: 7139543
6. Ng P, Deepak D, Teo L, Low TT. Asymptomatic phaeochromocytoma in a patient with Holt-Oram syndrome: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2019;3(4):1–5. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytz206>
7. Doyle C, Bolger J, Conneely JB, Walsh KP. Paraganglioma in an adolescent awaiting a cardiac transplant due to unrepaired congenital cyanotic heart disease and a univentricular heart: the first reported case. *BMJ Case Rep.* 2021;14(5):e241804. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-241804>
8. Opatowsky AR, Moko LE, Ginns J, Rosenbaum M, Greutmann M, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in cyanotic congenital heart disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1325–34. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3863>
9. Jensterle M, Podbregar A, Janež A, Rakusa M, Gorican K, Prokšelj K. Comparison of plasma metanephrines in patients with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Endocrine.* 2022;78(3):580–586. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03205-6>

10. Zhao B, Zhou Y, Zhao Y, Zhao Y, Wu X, Bi Y, Luo Y, Ji Z, Rong S. Co-Occurrence of Pheochromocytoma-Paraganglioma and Cyanotic Congenital Heart Disease: A Case Report and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:165. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00165>
11. Jochmanová I, Yang C, Zhuang Z, Pacak K. Hypoxia-inducible factor signaling in pheochromocytoma: turning the rudder in the right direction. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Sep 4;105(17):1270-83. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djt201>. Epub 2013 Aug PMID: 23940289; PMCID: PMC3888279.
12. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, Danilova L, Robertson AG, Johnson AR, et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer Cell*. 2017;31(2):181–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.01.001>
13. Ogasawara T, Fujii Y, Kakiuchi N, Shiozawa Y, Sakamoto R, et al. Genetic Analysis of Pheochromocytoma and Paraganglioma Complicating Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(9):2545–2555. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac362>
14. Saldana MJ, Salem LE, Travezan R. High altitude hypoxia and chemodectomas. *Hum Pathol*. 1973 Jun;4(2):251–63. doi: 10.1016/s0046-8177(73)80012-7. PMID: 4706179.
15. Gruber H, Metson R. Carotid body paraganglioma regression with relief of hypoxemia. *Ann Intern Med*. 1980 Jun;92(6):800–2. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-92-6-800>. PMID: 7387023
16. Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes Dev*. 2014;28(20):2189–204. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.250167.114>
17. Bamforth SD, Braganca J, Eloranta JJ, Murdoch JN, Marques FI, Kranc KR, et al. Cardiac malformations, adrenal agenesis, neural crest defects and exencephaly in mice lacking Cited2, a new Ttf2 co-activator. *Nat Genet*. 2001;29(4):469–74. doi: <https://doi.org/10.1038/ng768>
18. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–1942
19. Szatko A, Glinicki P, Gietka-Czernel M. Pheochromocytoma/paraganglioma-associated cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 13;14:1204851. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1204851>. PMID: 37522121; PMCID: PMC10374018.
20. Wigerup C, Pålman S, Bexell D. Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer. *Pharmacol Ther*. 2016 Aug;164:152–69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.04.009>. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27139518.
21. Zhang J, Cao L, Yan L, Jin C, Zhang D. A young patient with heart failure was diagnosed with extra-adrenal paraganglioma: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):574. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-03026-5>
22. ROBERTS XC, MASON DT, AND BRAUN-WALL E. Survival to adulthood in a patient with complete transposition of the great vessels. Including a note on the association of endocrine tumors with heart disease. *Ann. Int. Med*. 57:834,1962
23. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2000;342(5):334–42. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420507>. Erratum in: *N Engl J Med* 2000;342(13):988
24. Ilanchezhian M, Jha A, Pacak K, Del Rivero J. Emerging Treatments for Advanced/Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(11):85. doi: <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00787-z>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Тамразова Марьям Романовна [Mariam R. Tamrazova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8824-1137>;
e-mail: maryamtamrazova@yandex.ru

Бохян Ваган Юрикович, д.м.н. [Vagan Y. Bokhian, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>;
eLibrary SPIN: 1040-0138; e-mail: b.vagan@mail.ru

Данилов Тимур Юрьевич, д.м.н. [Timur Yu. Danilov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-9269>;
eLibrary SPIN: 8065-5365; e-mail: timurdanilov@mail.ru

Габрава Мераб Мерабович [Merab M. Gabrava]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3629-8438>;
e-mail: gabromm@icloud.com

Жуликов Ярослав Андреевич, к.м.н. [Yaroslav A. Zhulikov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>;
eLibrary SPIN: 4878-0062; e-mail: yarikzhulikov@gmail.com

Шин Александр Родионович, к.м.н. [Alexander R. Shin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3595-3472>;
eLibrary SPIN: 6255-5915; e-mail: dr.alex.shin@gmail.com

Михайлова Анастасия Михайловна [Anastasia M. Mikhaylova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0666-7311>;
e-mail: nastya.amm@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ИНФОРМАЦИЯ:

Рукопись получена: 07.02.2025. Рукопись одобрена: 19.06.2025. Received: 07.02.2025. Accepted: 19.06.2025.

ЦИТИРОВАТЬ:

Бохян В.Ю., Данилов Т.Ю., Тамразова М.Р., Габрава М.М., Жуликов Я.А., Шин А.Р., Михайлова А.М. Феохромоцитомы и паранганглиомы у больных с врожденными пороками сердца // *Эндокринная хирургия*. — 2025. — Т. 19. — №3. — С. 54-62. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13003>

TO CITE THIS ABSTRACT:

Bokhian VY, Danilov TY, Tamrazova MR, Gabrava MM, Zhulikov YA, Shin AR, Mikhaylova AM. Pheochromocytomas and paragangliomas in patients with congenital heart defects. *Endocrine surgery*. 2025;19(3):54-62. doi: <https://doi.org/10.14341/serg13003>