

**ФЕОХРОМОЦИТОМА/ПАРААНГЛИОМА В СОСТАВЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СИНДРОМОВ**

Семен Борисович Пинский, Владимир Анатольевич Белобородов  
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,  
кафедра общей хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов)

**Резюме.** В литературном обзоре представлены современные представления о феохромоцитоме и параанглиоме, о частоте их выявляемости в спорадических и генетически детерминированных вариантах. Описаны их особенности при надпочечниковой и вненадпочечниковой локализации, а также при множественных опухолях. Указаны современные подходы в диагностике и лечении этих новообразований.

**Ключевые слова:** феохромоцитомы; параанглиомы; множественная эндокринная неоплазия 2-го типа; болезнь фон Гиппеля-Линдау; нейрофиброматоз 1-го типа; семейные параанглиомы.

**PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA: PROBLEMATIC FOR TERMINOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT**

S.B. Pinsky, V.A. Beloborodov  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** The literary review presents modern concepts of pheochromocytoma and paraganglioma, the frequency of their detection in sporadic and genetically determined variants. Their features are described with adrenal and extraadrenal localization, as well as with multiple tumors. Modern approaches in the diagnosis and treatment of these tumors are indicated.

**Key words:** pheochromocytoma; paraganglioma; multiple endocrine neoplasia type 2; Hippiel-Lindau disease; type 1 neurofibromatosis; hereditary paraganglioma.

Феохромоцитомы (ФХ) являются гормонально-активной нейроэндокринной опухолью из хромоафинной ткани, секретирующая в больших количествах биологически активные катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин). Опухолевые катехоламины метаболизируются в неактивные метилированные производные: адреналин в метанефрин, норадреналин – в норметанефрин, дофамин – в метокситирамин.

В 90% случаев ФХ локализуется в мозговом слое надпочечников. В 10% причиной повышенной секреции катехоламинов могут быть опухоли ненадпочечниковой локализации – параанглиомы. Мозговой слой надпочечников является самым большим параанглиомом, а надпочечниковая феохромоцитомы по своей сути является частным случаем параанглиомы.

Параанглиомы (ПА), ранее известные под общим названием хемодектомы, являются образованиями нейроэктодермального происхождения, исходят из симпатических и парасимпатических параанглиев. Ненадпочечниковые опухоли симпатических и парасимпатических параанглиев классифицированы как вненадпочечниковые параанглиомы. По функционально-морфологическим признакам различают две группы параанглиом: хромоафинные (из симпатических параанглиев) и нехромоафинные (из парасимпатических параанглиев).

Симпатические параанглиомы (хромоафинная ткань) – это в основном надпочечниковые феохромоцитомы, а также ненадпочечниковые опухоли из симпатических ганглиев, синтезирующие в повышенном количестве биологически активные катехоламины. Ненадпочечниковые хромоафинные параанглиомы составляют около 10% от всех феохромоцитом у взрослых и около 30% – у детей. В 95% случаев они располагаются в забрюшинном пространстве и в брюшной полости и связаны с верхними и нижними брыжеечными ганглиями, в органе Цуккеркандля (в месте отхождения от аорты нижней брыжеечной артерии), значительно реже в области шеи и в грудной клетке (в переднем или заднем средостении), в малом тазу.

Парасимпатические параанглиомы (нехромоафинная ткань) обычно расположены около кровеносных сосудов и нервов, чаще в области головы и шеи. Они, в отличие от надпочечниковых и ненадпочечниковых симпатических параанглиев, редко секретируют кате-

холамины (в 1-5% случаев) [13,17].

В литературе и до настоящего времени существуют терминологические расхождения в определениях понятий «феохромоцитомы» и «параанглиомы». В Международной гистологической классификации эндокринных опухолей (ВОЗ, 2004), термин «феохромоцитомы» применяется исключительно к опухолям надпочечникового происхождения, а все другие локализации опухолей (хромоафинного и нехромоафинного происхождения) как «ненадпочечниковые параанглиомы» [30]. Многие авторы используют термины «феохромоцитомы» или «хромоафинномы» для надпочечниковых и ненадпочечниковых симпатических параанглиев (хромоафинная ткань), которые обычно являются клинически активными и экскретируют катехоламины, а «параанглиомами» или «хемодектомами» называют гормонально-неактивные нехромоафинные опухоли из парасимпатических параанглиев. В последние годы получил признание термин «синдром феохромоцитомы/параанглиомы» [3,23,14,44,47].

ФХ выявляется у 0,2-0,6% пациентов с постоянной формой артериальной гипертензии. У детей с симптоматической артериальной гипертензией ФХ/ПА выявляется чаще, чем у взрослых – у 0,5-2%. В общей популяции ФХ встречается редко – 1:200000 населения в год, а заболеваемость составляет не более 1 наблюдения на 2 млн. человек в год. При аутопсии ФХ/ПА выявляется у 0,05-0,1% пациентов [3,14].

ФХ/ПА могут возникать спорадически (80%) или быть проявлением наследственных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами, передающихся по аутосомно-доминантному типу. Ранее считалось, что частота встречаемости генетически детерминированных ФХ/ПА составляет не более 10%. В последние годы установлено, что генетическая предрасположенность при ФХ/ПА составляет до 40% [23,27,29].

В настоящее время установлена генетическая природа наиболее изученных наследственных форм ФХ/ПА, обусловленных мутацией генов: синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН-2), болезнь фон Гиппеля-Линдау, нейрофиброматоз 1-го типа, семейные параанглиомы и феохромоцитомы, триада Карни и синдром Карни-Стратакиса. С особенностями их патогенеза связаны различия в клинических проявлениях заболеваний. Наследственные формы ФХ/

ПГ имеют наибольший потенциал злокачественности и склонность к рецидивированию.

Данные отечественных и зарубежных авторов о частоте наследственных форм ФХ и их вненадпочечниковых локализациях существенно отличаются даже в клиниках, располагающих значительным опытом в их хирургическом лечении. Приведем лишь некоторые данные.

В МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2002-2012 гг. вненадпочечниковые феохромоцитомы были верифицированы у 13 из 95 оперированных больных [4]. А.Ф. Романчишен и соавт. (2009) среди 24 оперированных пациентов с феохромоцитомами у 6 диагностировали синдром МЭН-2А, у одного – МЭН-2Б. В.А. Гольбрайх и соавт. (2006) у 3 и 104 больных, оперированных по поводу гормонально активных опухолей надпочечников, диагностировали вненадпочечниковую локализацию ФХ (у 2 она располагалась парааортально, у 1 – в органе Цуккеркандля). Т.П. Киселева и соавт. (2008) установили вненадпочечниковую локализацию у 2 из 130, а С.М. Черненко и соавт. (2011) – у 7 из 110 оперированных больных с ФХ. По данным С.В. Сергийко и соавт. (2013), с 1986 по 2012 гг. среди 112 оперированных больных по поводу феохромоцитомы у 2 выявлена вненадпочечниковая локализация опухоли (в органе Цуккеркандля) и у 2 в рамках синдрома МЭН-2. А.М. Аюпов и соавт. (2013) выявили вненадпочечниковую локализацию опухоли у 3 из 106 оперированных больных с феохромоцитомой. В отечественной литературе приводятся единичные наблюдения семейных форм феохромоцитомы [6,7,11], а также редкие сочетания надпочечниковых и вненадпочечниковых ФХ [12,15].

Особого внимания заслуживает опыт Эндокринологического научного центра РАМН, располагающего наибольшим опытом и современными возможностями в диагностике и лечении ФХ, в котором с 1979 по 2010 гг. оперированы 167 больных с ФХ. У 40 из них диагностирована спорадическая ФХ, у 66 – в составе синдрома МЭН 2-го типа и у 61 больного ассоциирована с болезнью фон Гиппеля-Линдау. У 74% больных с синдромом МЭН-2 отмечено двустороннее поражение надпочечников и ни у одного больного не выявлены злокачественная и вненадпочечниковая локализация опухоли. У больных с болезнью фон Гиппеля-Линдау двустороннее поражение надпочечников выявлено в 90% случаев, а у 16,4% – вненадпочечниковая локализация ФХ/ПГ, из них у одного больного параганглиома была в грудной полости, у 9 – в забрюшинном пространстве [23]. Отмечено, что у детей, в отличие от взрослых, преобладает мужской пол (2:1), чаще выявляются двусторонние поражения и вненадпочечниковая локализация опухоли. Так, среди 50 оперированных детей с ФХ в возрасте до 16 лет, у 9 (18%) выявлена вненадпочечниковая локализация опухоли: у 5 – в органе Цуккеркандля, у 4 – в области паравертебральных поддиафрагмальных ганглиев [2].

ФХ является важнейшей составляющей синдрома МЭН-2, который включает 2 типа: МЭН-2А (синдром Сиппла) и МЭН-2Б (синдром Горлинга). Синдром МЭН-2А характеризуется сочетанием медулярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), ФХ и гиперпаратиреоза, является наиболее распространенным вариантом и составляет до 80% всех случаев синдрома МЭН-2. Синдром МЭН-2Б характеризуется сочетанием МРЩЖ, ФХ, марфаноподобной внешностью и множественными ганглионевромами. Клинические проявления ФХ при МЭН-2Б ничем не отличаются от МЭН-2А.

Генетической основой и маркером МЭН-2 является точечная мутация RET-протоонкогена, локализованном в центромерном участке 10-й хромосомы. Герминальные (наследуемые) мутации гена RET обнаруживаются при МЭН-2А и МЭН-2Б в 95-97%. ФХ при синдроме МЭН-2 выявляется в 60- 80% и чаще встречается при мутации в 634-м кодоне 11-го экзона RET.

ФХ при синдроме МЭН-2 примерно в 2 раза чаще

встречается у женщин, чем у мужчин (при спорадических формах в 5 раз чаще), развивается, как правило, в возрасте 20-40 лет (медиана возраста выявления ФХ составляет 25 лет, при спорадической ФХ – 47 лет), средний размер опухоли составляет 3 см [23].

Для больных с синдромом МЭН-2 характерна надпочечниковая локализация ФХ [16,36]. М.Ю. Юкина и соавт. (2013) ни у одного из 66 больных с МЭН-2 не выявили вненадпочечниковой локализации ФХ. При МЭН-2, в отличие от спорадической ФХ, отмечается высокая частота (до 80-90%) двустороннего поражения надпочечников (синхронное или метахронное), что часто диагностируется на поздней стадии развития синдрома. У 50% больных с односторонней ФХ в течение последующих 8-10 лет (чаще после односторонней адреналэктомии) выявляется ФХ в противоположном надпочечнике [33,40]. М.Ю. Юкина и соавт. (2013) первично диагностировали двустороннее поражение надпочечников только у 44% больных с МЭН-2, а у 30% больных опухоль метахронно развилась в другом надпочечнике после удаления опухоли с одной стороны.

При МЭН-2 в 60-65% случаев отмечается мультицентрическое поражение даже в пределах одного надпочечника, что может явиться причиной прогрессирования процесса и развития истинных рецидивов надпочечниковых ФХ после неадекватной по объему даже билатеральной адреналэктомии, что отмечается в 20% [33].

При МЭН-2 характерен преимущественно адреналиновый (метанефриновый) тип секреции (при спорадической ФХ – смешанный адреналиновый и норадреналиновый). Эпизодический характер секреции катехоламинов при МЭН-2 объясняет высокую частоту пароксизмальной формы гипертонии. Отмечена положительная корреляция между размером опухоли и экскрецией метанефрина и норметанефрина [23].

ФХ при МЭН-2, в отличие от спорадических и вненадпочечниковых, исключительно редко бывают злокачественными. В описанных редких наблюдениях они имели место преимущественно у пожилых, отмечались большие размеры опухоли и длительное течение заболевания. По мнению некоторых авторов, сообщения о злокачественных ФХ стали редкими еще и потому, что удаление их на ранних стадиях позволяет предотвратить возможное развитие злокачественной опухоли [34,37].

Следует отметить, что и до настоящего времени нет четких критериев и достоверных морфологических признаков злокачественности ФХ, чем и обусловлены активно продолжающиеся поиски диагностических критериев [4,8].

В Международной гистологической классификации эндокринных опухолей (ВОЗ, 2004) не приводятся критерии злокачественной ФХ из-за отсутствия характерных морфологических признаков и единственным критерием малигнизации признается наличие метастазов. И в настоящее время абсолютным доказательством злокачественности ФХ является метастазирование в анатомические области, в которых отсутствуют параганглии – лимфатические узлы, кости, легкие, печень [44,47]. Следует отметить, что метастазы могут появляться спустя 10-20 лет после манифестации заболевания и диагноз злокачественности ФХ часто ставится ретроспективно после их выявления.

Для определения злокачественного потенциала развития опухоли предложена шкала PASS (Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score), включающая 12 гистологических признаков [52]. Согласно этой шкалы, которая применима только к надпочечниковым ФХ, опухоли, которые на основании гистологических данных набирают более 4 баллов, оцениваются как потенциально злокачественные. Такие данные отмечены у всех больных при наличии метастазов. Вместе с тем, у 1/3 больных, у которых по данным шкалы PASS диагностированы злокачественные опухоли, метастатические поражения не выявлены. По данным М.Ю. Юкиной и соавт. (2013), у всех больных с МЭН-

2 метастазы ФХ отсутствовали, а при гистологическом исследовании удаленных опухолей в 20% случаев выявлена феохромобластома, в 80% – феохромоцитомата.

Клинические ФХ при МЭН-2 ничем не отличаются от спорадических форм опухоли. ФХ при этом синдроме часто протекает бессимптомно, а симптомы, обусловленные ФХ, крайне редко являются первыми клиническими проявлениями заболевания. Первоначальная их диагностика на основании характерных симптомов отмечается лишь в 10-20%.

Болезнь фон Гиппеля-Линдау (болезнь, синдром VHL) генетически обусловленное заболевание, имеет аутосомно-доминантный тип наследования, возникает при мутации многофункционального гена-супрессора опухолевого роста VHL, локализованного на коротком плече 3 хромосомы 3p25-3p26 [41,57]. Распространенность заболевания составляет 1 на 36000-39000 новорожденных [46,49].

Фенотипическими проявлениями заболевания являются доброкачественные и злокачественные опухоли в различных органах: в центральной нервной системе (гемангиобластомы), в сетчатке (гемангиомы), в почках (поликистоз, светлоклеточный рак), в надпочечниках и парагангилиях (феохромоцитомы), в поджелудочной железе (кисты и нейроэндокринные опухоли). Эти проявления заболевания зависят от возраста больного, характера мутации в гене VHL [10,46].

По клиническому течению выделяют 2 типа болезни фон Гиппеля-Линдау: 1 тип характеризуется полным фенотипом заболевания, но без развития ФХ; тип 2 – с развитием ФХ. Тип 2 подразделяется на 3 подтипа: 2А – с низким риском развития рака почки; 2Б – с высоким риском развития рака почки; 2С – развиваются только ФХ без гемангиобластом и почечно-клеточного рака. Риск развития ФХ в значительной степени зависит от генотипа. Около 95% случаев болезни фон Гиппеля-Линдау относятся к 1 типу с низким риском развития ФХ. Для больных со 2 типом (с высоким риском развития ФХ) пенетрантность для ФХ составляет 50-60% в возрасте 50 лет [46].

Генетически детерминированные ФХ выявляются у 30-35% больных.

В отличие от синдрома МЭН-2, для которого характерна надпочечниковая локализация опухоли, при болезни VHL ФХ в 60-70% развиваются в мозговом слое надпочечников, а в 30-40% отмечается вненадпочечниковая их локализация [25,42,49]. М.Ю. Юкина и соавт. (2013) выявили вненадпочечниковую локализацию ФХ у 10 (16,4%) из 61 больных (у одного обнаружена парагангиома грудной полости, у 9 – забрюшинного пространства). В 3-20% случаев при мутации VHL-гена, ФХ клинически протекает как спорадическая форма [46,53].

ФХ у больных с болезнью фон Гиппеля-Линдау выявляются значительно раньше, чем при других наследственных формах заболевания. Средний возраст манифестации ФХ составляет 16-30 лет (медиана возраста выявления ФХ составляет 18 лет).

Надпочечниковые ФХ в 80-85% случаев двусторонние (синхронные или метакронные), в 50-60% – мультифокальные. Для ФХ при VHL, в отличие от МЭН-2, характерен исключительно норадреналиновый (норметанефриновый) тип секреции. Этим обусловлены некоторые особенности в клинической картине заболевания: чаще, чем при МЭН-2, встречается стойкая артериальная гипертензия и головная боль и значительно реже пароксизмальная форма гипертонии [6,22,46]. В отечественной литературе приводится редкое наблюдение болезни фон Гиппеля-Линдау типа 2С в двух поколениях одной семьи. При этом у всех больных артериальная гипертензия носила пароксизмальный характер [11].

ФХ редко является первичным проявлением заболевания. У 70-80% больных отмечается бессимптомное течение ФХ, что связано с низким уровнем катехоламинов, и чаще всего выявляются случайно [10,23].

При болезни фон Гиппеля-Линдау злокачественные ФХ с метастазами в лимфатических узлах, легких, печени и костях встречаются в 7-10% случаев [45,50]. М.Ю. Юкина и соавт. (2013) выявили метастазы ФХ у 4 (6,6%) больных (у 2 в печени, у 1 – в костях черепа, у 1 – в позвоночнике).

ФХ может быть ассоциирована с нейрофиброматозом 1 типа (болезнь Реклинггаузена, NF-1), которое наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой степенью пенетрантности гена. Заболевание обусловлено мутацией гена NF-1, локализованного на длинном плече 17-й хромосомы и содержит более 50 экзонов. Встречается у 1 на 3000-4000 населения в год [10,32,43,54].

Нейрофиброматоз 1 типа является полисистемным заболеванием. Чаще диагностируется у детей, одинаково часто поражает лиц обоего пола. Для заболевания характерны неврологические (периферические и спинальные нейрофибромы, глиомы зрительных нервов), офтальмологические (гамартомы на радужке глаз), дерматологические (пигментные пятна, нейрофибромы), скелетные (сколиоз, псевдоартроз), сосудистые (стеноз почечной, легочной и внутричерепных артерий), эндокринные нарушения (ФХ, гиперпаратиреоз, медуллярный рак щитовидной железы) [21,32].

ФХ/ПГ при этом заболевании развивается в 25% случаев, чаще в возрасте старше 30 лет (средний возраст 40 лет). В большинстве случаев опухоли локализируются в надпочечниках, в 20% бывают двусторонние, у 12% мультифокальные, имеют смешанный тип секреции (адреналин и норадреналин). ФХ имеют клинические проявления примерно в 50% случаев. Большинство ФХ являются доброкачественными, злокачественные составляют 10-12% [32,52].

Семейные изолированные формы ФХ/ПГ обусловлены наследственными мутациями гена, кодирующего SDH (сукцинатдегидрогеназа) подтипами В, С и D (SDHB, SDHC, SDHD). Мутации гена SDHA не приводят к развитию семейных форм ФХ/ПГ. Мутации в гене SDHC обуславливают развитие в основном парасимпатических параганглиом, которые преимущественно локализируются в области головы и шеи и являются нефункционирующими.

Мутации SDHB и SDHD-генов приводят к развитию ФХ/ПГ в мозговом слое надпочечников и в симпатических ганглиях, как правило, функционально активны и приводят к повышенной продукции катехоламинов (преобладает норадреналиновый норметанефриновый тип секреции). Одинаково часто встречаются у мужчин и женщин. Средний возраст на момент диагностики ФХ/ПГ на 15-20 лет моложе, чем при спорадической ФХ надпочечника и симпатической параганглиоме (ФХ) и составляет для носителей мутации SDHB и SDHD-генов 26 и 29 лет соответственно [10,35,50].

При мутации гена SDHB ФХ выявляются у 50% больных. Чаще всего (60-70%) диагностируется солитарная вненадпочечниковая локализация опухоли (в области головы, шеи, грудной и брюшной полостях) при неотягощенном семейном анамнезе. В 10% случаев ФХ бывают множественными. ФХ отличаются наиболее высоким злокачественным потенциалом и наличием метастазов (более 40%).

При мутации SDHD-гена, который является первым по частоте семейным синдромом параганглиомы, ФХ развивается у 25% больных. У 50% из них они имеют вненадпочечниковую локализацию (чаще всего расположены в области головы и шеи). Типичным является наличие множественных опухолей. Заболевание проявляется только у людей, унаследовавших предрасположенность по отцовской линии, но у женщин встречается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин. ФХ и ПГ отличаются невысокой (менее 5%) степенью злокачественности [28,48].

В 2009 году выделены 2 наследственных синдрома, сходных с Карни-комплексом (ранее известное редкое

наследственное заболевание) – триада Карни (Carney triad) и синдром Карни-Стратакиса (Carney-Stratakis syndrome). Для первого характерно сочетание вненадпочечниковых параганглиом, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта и хондромы легких при высокой частоте гормонально-активных и неактивных аденом надпочечников, для второго – сочетание параганглиом с саркомой желудка без хондромы легких [51].

В последние годы широко проводимые (преимущественно за рубежом) исследования по изучению всего спектра генетических нарушений ассоциированных с опухолями, позволили идентифицировать ряд новых генов, мутации которых способствуют развитию семейных синдромов, ассоциированных с ФХ/ПГ. Среди них следует отметить выявленные мутации гена *TMEM 127*, который кодирует так называемый трансмембранный белок 127 и гена *MAX* (мик-ассоциированный фактор X, супрессор гена, предрасполагающего к опухолям), мутации которого передаются по наследству от отца. Мутации этих генов были обнаружены у больных, у которых ФХ были локализованы в надпочечниках. ФХ, обусловленные мутацией *TMEM 127*, синтезируют адреналин, ассоциированные с мутацией *MAX*, имеют смешанный тип секреции [14,25].

Клинические проявления генетически детерминированных синдромов ФХ/ПГ мало чем отличаются от спорадических опухолей. ФХ/ПГ обычно дебютируют проявлениями, обусловленными избыточной продукцией катехоламинов и их действием на органы и системы с преобладанием нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, среди которых ведущее место занимает артериальная гипертензия. Вместе с тем, своевременная диагностика наследственных форм ФХ/ПГ в большинстве случаев представляет значительные трудности, которые обусловлены широкой вариабельностью клинической симптоматики (в том числе характера артериальной гипертензии, зависящего от преобладающего типа секреции катехоламинов), многообразием патологических изменений в организме вследствие наличия ассоциированных гормонально-активных (и не функционирующих) опухолей других локализаций, которыеотягощают общее состояние больных и нередко раньше манифестируют и диагностируются, чем ФХ/ПГ. Значительные трудности возникают при вненадпочечниковых локализациях и множественных опухолях (нередко выявляемых последовательно в различные сроки), которые при наследственных формах ФХ/ПГ встречаются значительно чаще, чем при спорадических.

В последние годы разработаны современные подходы к диагностике и лечению ФХ/ПГ, которые отражены в клинических рекомендациях Европейского общества эндокринологов (2014) и Российской ассоциации эндокринологов (2015) [14,44].

Показанием для диагностики ФХ/ПГ являются характерные клинические симптомы заболевания, наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХ/ПГ, отягощенный семейный анамнез.

Диагностика ФХ/ПГ основана на результатах лабораторных исследований и топической диагностике опухолей.

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики является определение концентрации метилированных производных катехоламинов (метанефрина и норметанефрина) в плазме или в суточной моче (чувствительность метода составляет 99%, специфичность – 85-90%). Наиболее чувствительный метод – определение в плазме свободных фракций метанефрина и норметанефрина. Даже при невысокой концентрации катехоламинов в крови, уровень метанефрина в крови при ФХ/ПГ всегда повышен. Для подтверждения гормональной активности опухоли используют подавляющие тесты (провокационные пробы сопряжены с большим количеством

осложнений и сейчас практически не применяются). Тест с клонидином в комбинации с определением концентрации норметанефрина в крови или в моче обладает высокой специфичностью (достигает 100%) и чувствительностью (до 98%). Если концентрация метанефрина и норметанефрина в 2-4 раза превышает верхнюю границу нормы, то проведение дополнительных тестов считается нецелесообразным [23].

Одним из эффективных методов лабораторной диагностики считается определение концентрации хромогранина А в крови, чувствительность метода при диагностике ФХ достигает 90%, а его уровень пропорционален размеру опухоли. Особое значение приобретает этот показатель при злокачественной ФХ/ПГ как маркер наличия опухоли и прогрессирования болезни [3,10,26].

Локализацию опухоли определяют топически и функциональными методами исследования. Ультразвуковое исследование (УЗИ) показано при надпочечниковой локализации ФХ. Визуализирующие исследования (МСКТ, МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства, средостения и шеи) позволяют выявить надпочечниковые и вненадпочечниковые ФХ/ПГ и их метастазы. Для идентификации хроматинной природы опухоли при вненадпочечниковой локализации, подозрении на метастатическое поражение, рецидиве заболевания, широко используют различные функциональные методы – скintiграфию с <sup>123</sup>I- или <sup>131</sup>I-метайодбензилгуанидином, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с <sup>18</sup>F-фтордофамином, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой и с другими специфичными радиофармпрепаратами. Предложен алгоритм функциональной визуализации ФХ/ПГ с рекомендацией выбора радиофармпрепарата в зависимости от локализации опухоли, наличия метастазов и данных генетического исследования [14].

Единственным надежным методом диагностики наследственного характера синдрома ФХ/ПГ является генетическое тестирование, которое имеет важное значение для выбора лечебной тактики. Предложен алгоритм генетического тестирования, основанный на локализации опухоли и особенностях клинических проявлений [47]. В нашей стране малодоступность для многих регионов и высокая стоимость генетического тестирования значительно ограничивает возможности выявления наследственных форм катехоламинпродуцирующих опухолей.

Показаниями для скрининга генетической причины ФХ/ПГ являются: отягощенный семейный анамнез, клинические признаки, ассоциируемые с наследственными синдромами, возраст больного менее 35 лет, мультифокальные, двусторонние и вненадпочечниковые поражения, злокачественная опухоль.

При наличии показаний к генетической диагностике и определении выбора спектра исследования возможных герминальных мутаций в генах следует учитывать преобладающий тип секреции катехоламинов. При изолированном повышении концентрации метанефрина и нормальном содержании норметанефрина практически отсутствует вероятность вненадпочечниковой локализации опухоли и следует типировать ген *RET*. При изолированном повышении концентрации норметанефрина и нормальном содержании метанефрина практически отсутствует вероятность синдрома МЭН-2, следует исследовать мутации генов *VHL*, *SDHB* и *SDHD*. При смешанном типе секреции необходимо исследование всего спектра возможных мутаций, в том числе мик-ассоциированного фактора (*MAX*) и гена трансмембранного протеина 127 (*TMEM 127*) [38]. Считается нецелесообразным определение мутации *NF-1*, так как диагноз при нейрофиброматозе 1 типа может быть поставлен при наличии у больного сочетания 2 и более из 7 патогномичных симптомов [32,56].

У всех детей с ФХ, учитывая значительную частоту

выявления семейной формы заболевания, мультицентрического характера поражения и венадпочечниковой локализации опухоли, следует проводить генетическое тестирование генов RET, VHL, SDHB и SDHD [3]. Скрининг при наличии ФХ у детей с МЭН-2 и RET мутаций в 634 и 630 кодонах должен проводиться с 8-летнего возраста, при мутациях других генов – с 15 летнего возраста.

Методом выбора при любых ФХ/ПГ является хирургическое лечение. В последнее десятилетие у больных с ФХ до 10 см в диаметре операцией выбора считают эндовидеохирургический метод – лапароскопическую транс- или ретроперитонеальную адреналэктомию.

Остается дискуссионным вопрос о выборе объема оперативного вмешательства при двусторонних поражениях надпочечников, множественных и мультицентрических опухолях, генетически детерминированных ФХ, при которых органосохраняющие операции (сохранение ткани надпочечника с целью избежать развития необратимой надпочечниковой недостаточности) с высокой вероятностью приводят к развитию истинных рецидивов заболевания, что отмечается в 20% случаев [33].

Рецидив ФХ чаще обусловлен герминальными мутациями, для которых свойственна высокая фенотипическая пенетрантность тотального поражения мозгового слоя надпочечников. Ложный рецидив обусловлен ростом генетически детерминированных опухолей при наличии венадпочечниковых и множественных образований. Поэтому, многие авторы считают «золотым стандартом» объема оперативного вмешательства при односторонней опухоли производить адреналэктомию с опухолью на стороне поражения, при двусторонней – синхронную двустороннюю тотальную адреналэктомию. Остается дискуссионным вопрос о целесообразности превентивного выполнения одномоментных двусторонних адреналэктомий при одностороннем выявлении ФХ. Эта проблема обусловлена тем, что в 50% после односторонней адреналэктомии ФХ развивается в контрлатеральном надпочечнике [33].

Ряд зарубежных авторов, с целью снижения риска развития надпочечниковой недостаточности после двусторонней адреналэктомии, рекомендуют производить щадящую резекцию надпочечника с сохранением его коркового слоя – «кортикальную щадящую адреналэктомию» [31,39]. По мнению этих авторов, такая

операция особенно целесообразна в случае обнаружения односторонней ФХ, что обеспечивает возможность проведения операции при выявлении ФХ в контрлатеральном надпочечнике.

После хирургического лечения ФХ рекомендуется пожизненно ежегодно определять уровень метанефринов в плазме или моче для раннего выявления возможного рецидива заболевания или метастазирования.

При злокачественных ФХ/ПГ стандартная химио- и лучевая терапия считается неэффективной. Появились сообщения о положительном эффекте радиотерапии (метайодбензилгуанидином) в лечении метастазов, что позволяет уменьшить размеры опухоли и увеличить продолжительность жизни больного.

По данным большинства авторов, 5-летняя выживаемость после операции составляет 95%, частота рецидива достигает 10-20%.

В заключение следует отметить важное значение в современной диагностике этих синдромов, ассоциированных с ФХ/ПГ, междисциплинарное сотрудничество не только онкологов, хирургов, эндокринологов и морфологов, но и совместные усилия врачей других специальностей (урологов, дерматологов, окулистов, неврологов и др.), которые должны быть хорошо информированы о клинических проявлениях, диагностике и лечении этих редких заболеваний. В современных условиях для раннего распознавания ФХ/ПГ, ассоциированных с генетически детерминированными заболеваниями, важнейшим методом в комплексной диагностике является генетическое тестирование с целью идентификации герминальной мутации соответствующих генов у больного и его ближайших родственников.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 18.11.2016 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аюпов А.М., Чернышев В.Н., Казанцев А.В. Опухоли надпочечников и артериальная гипертензия // Сучасни медицински технологии. – 2013. – №3. – С.15-16.
2. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С. Феохромоцитомы у детей // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Рязань, 2005. – С.52-56.
3. Бельцевич Д.Г. Феохромоцитомы // Нейроэндокринные опухоли: Общие принципы диагностики и лечения. – М.: Кодекс, 2015. – С.413-434.
4. Богатырев О.П., Полякова Г.А., Бритвин Т.А. и др. Венадпочечниковые феохромоцитомы // Сучасни медицински технологии. – 2013. – №3. – С.29-31.
5. Гольбрайх В.А., Ребров В.В., Кухтенко Ю.В. Результаты хирургического лечения гормонально активных заболеваний надпочечников в отдаленном периоде // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. – Киев, 2006. – С.136-138.
6. Еришова Е.В., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. и др. Синдром фон Хиппеля-Линдау // Ожирение и метаболизм. – 2011. – №2. – С.65-67.
7. Заривчацкий М.Ф., Колеватов А.П., Шевчук Е.В. и др. Двусторонняя надпочечниковая семейная феохромоцитомы (опыт диагностики, периоперационного ведения и обследования) // Очерки клинической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С.161-168.
8. Калинин А.П., Полякова Г.А. Морфологические кри-

- тери, иммуногистохимические маркеры в прогнозировании злокачественности феохромоцитом надпочечников // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2010. – С.136-138.
9. Киселева Т.П., Васильков В.М., Морозов М.А. и др. Врачебная тактика при хромоффиномах // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Пермь, 2008. – С.107-108.
10. Кэплен М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли. – Руководство для врачей. – М.: Практическая медицина, 2011. – 224 с.
11. Лукьянов С.А., Сергийко С.В. Болезнь Гиппеля-Линдау тип 2С (VHL-синдром) в двух поколениях одной семьи // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Самара, 2015. – С.484-488.
12. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Струков Е.Ю. и др. Случай хирургического лечения феохромоцитомы надпочечника и венадпочечниковых параганглиом // Очерки клинической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С.226-232.
13. Матякин Е.Г., Дан В.Н., Шубин А.Д. и др. Параганглиомы шеи (хемодектомы). – М.: Вердана, 2005. – 240 с.
14. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы // Эндокринная хирургия. – 2015. – №3. – С.15-33.

15. Непомнящая С.Л., Лисицин А.В. Эндовидеохирургические вмешательства в лечении заболеваний надпочечников // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Челябинск, 2010. – С.229-232.
16. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В. Множественные эндокринные неоплазии. – Новосибирск: Наука, 2012. – 164 с.
17. Пинский С.Б., Белобородов В.А., Дворниченко В.В., Батороев Ю.К. Нейроэндокринные опухоли. – Новосибирск: Наука, 2016. – 352 с.
18. Романчишен А.Ф., Махароблишвили Д.В., Пилькевич О.Я., Гостимский А.В. Наш опыт хирургического лечения артериальной гипертензии надпочечникового происхождения // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Ижевск, 2009. – С.216-220.
19. Сергийко С.В., Лукьянов С.А., Палько Н.Н. Особенности гемодинамических изменений, диагностической и лечебной тактики у больных с «немыми» феохромоцитами // Сучасни медични технології. – 2013. – №3 (19). – С.190-192.
20. Черенко С.М., Ларин А.С., Товкай А.А. Структура злокачественных новообразований надпочечников среди 500 последовательных адреналектомий // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Харьков, 2011. – С.455-457.
21. Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А. Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингаузена) // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6. №1. – С.83-88.
22. Юкина М.Ю., Тюльпаков А.Н., Трошин Е.А., Бельцевич Д.Г. Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром) // Проблемы эндокринологии. – 2012. – №2. – С.34-40.
23. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Тюльпаков А.Н. Феохромоцитома/параганглиома: клинико-генетические аспекты // Проблемы эндокринологии. – 2013. – №3. – С.19-26.
24. Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. Наследственные синдромы, ассоциированные с феохромоцитомой. Часть 1. // Терапевтический архив. – 2015. – №9. – С.102-105.
25. Юкина М. Ю., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. Наследственные синдромы, ассоциированные с феохромоцитомой. Часть 2 // Терапевтический архив. – 2015. – №10. – С.115-119.
26. Algeciras-Schimnich A., Preissner C., Young W., et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2008. – Vol. 93. – P.91-95.
27. Amar L. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P.8812-8818.
28. Baysal B., Willett-Brozick J., Lawrence E., et al. Prevalence of SDHB, SDHC and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas // J. Med. Genet. – 2002. – Vol. 39. – P.178-183.
29. Benn D., Gimenez-Roqueplo A., Reilly J., et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2006. – Vol. 91. – P.790-836.
30. De Lellis R., Lloyd R., Heitz Ph., Eng C. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon. – 2004.
31. Diner E., Francs M., Behari A., et al. Partial adrenalectomy: the National Cancer Institute experience // Urology. – Vol. 66. – P.19-23.
32. Evans D., Komminoth P., Scheithauer B., Peltonen J. Neurofibromatosis type 1 // De Lellis R., et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.243-248.
33. Gagel R., Marx J. Multiple endocrine neoplasia // Williams Textbook of Endocrinology. – Sundery Philadelf, 2008. – P.1705-1734.
34. Gentile S., Rainero J., Savi L., et al. Brain metastasis from pheochromocytoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2A // Panminerva Med. – 2001. – Vol. 43. – P.305-306.
35. Gimenez-Roqueplo A., Lehnert H., Mannelli M. Pheochromocytoma new genes and screening strategies // Clin. Endocrinol (Oxf). – 2006. – Vol. 65. – P.699-705.
36. Gimm O., Koch C., Januszewicz A., et al. The genetic basis of pheochromocytoma // Front Horm Res. – 2004. – Vol. 31. – P.45-60.
37. Hinze R., Machens A., Schneider V., et al. Simultaneous occurring liver metastases of pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma – a diagnostic pitfall with clinical implications for patients with multiple endocrine neoplasia type 2A // Pathol. Res. Pract. – 2000. – Vol. 196. – P.477-481.
38. Jafri M., Whitworth J., Rattenberry E., et al. Evolution of SDHB, SDHD and VHL gene susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromic pheochromocytoma, paraganglioma and head and neck paraganglioma // Clin. Endocrinol (Oxf). – 2013. – Vol. 78. – P.898-906.
39. Ikeda Y., Takami H., Tajima G., et al. Laparoscopic partial adrenalectomy // Biomed. Pharmacother. – 2002. – Vol. 56. – P.126-131.
40. Kaltsas G., Papodogias D., Grossman A. The clinical presentation (symptoms and signs) of sporadic and familial chromaffin cell tumours (pheochromocytomas and paragangliomas) // Front. Horm. Res. – 2004. – Vol. 31. – P.61-75.
41. Kim J. Von Hippel-Lindau syndrome // Advances in experimental medicine and biology. – 2010. – Vol. 685. – P.228-249.
42. Koch C., Mauro D., Walther M. Pheochromocytomas in VHL disease: distinct histopathologic phenotype compared to pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 // Endocrine Pathol. – 2002. – Vol. 13. №1. – P.17-27.
43. Legius E., Brems H. Neurofibromatosis type 1 // In C. Fletcher et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. – IARC, Lyon, 2013. – P.386-387.
44. Lenders J., Eisenhofer G., Mannelli M., et al. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99. – P.1915-1942.
45. Lonsler R., Glenn G., Wather W., et al. Von Hippel-Lindau disease // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P.2059-2067.
46. Maher E., Nathanson K., Komminoth P., et al. Von Hippel-Lindau syndrome (VHL) // In. De Lellis R. et al. Pathology and Genetic Tumours of Endocrine Organs, IARC Press, Lyon, 2004. – P.230-237.
47. Martucci V., Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management and treatment // Curr. Probl. Cancer. – 2014. – Vol. 38. – P.7-41.
48. Nathanson K., Baysal B., Drovdic C., et al. Familial paraganglioma-pheochromocytoma syndromes caused by SDHB, SDHC and SDHD mutation // In. De Lellis R. et al. Pathology and Genetic Tumours of Endocrine Organs, IARC Press, Lyon, 2004. – P.238-242.
49. Neuman H., Berger D., Sigmund G., et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P.1531-1538.
50. Neuman H., Bausch B., Mewhinney S., et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma // N. Engl. J. Med. – 2002, Vol. 346. №19. – P.1459-1466.
51. Stratakis C., Carney J. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), find the duad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implications // Inter. Med. – 2009. – Vol. 1. – P.43-52.
52. Thompson L. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases // Am. J. Surg. Pathol. – 2002. – Vol. 26. – P.551-566.
53. Vander Harst, de Krijger R., Dinjens W., et al. Germline mutations in the VHL gene in patients presenting with pheochromocytomas // Int. J. Cancer. – 1998. – Vol. 77. – P.337-340.
54. Walker L., Thompson D., Easton D. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK // Br. J. Cancer. – 2006. – Vol. 95. – P.233-238.
55. Wather M., Reiter R., Keiser H., et al. Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma // J. Urol. – 1999. – Vol. 162. – P.659-664.
56. Williams V., Lucas J., Babcock M., et al. Neurofibromatosis type 1 Revisited // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – P.124-133.
57. Wong W., Agro Coleman H., et al. Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease with retinal angiomas // Arch. Ophthalmology. – 2007. – Vol. 125. №2. – P.239-245.

## REFERENCES

1. Ayupov A.M., Chernyshev V.N., Kazancev A.V. Adrenal Tumors and Hypertension // *Suchasni medychni tehnologii.* – 2013. – №3. – P.15-16. (in Russian)
2. Bel'ceovich D.G., Kuznecov N.S. Pheochromocytoma in children // *Sovremennye aspekty hirurgicheskoy ehndokrinologii.* – Ryazan', 2005. – P.52-56. (in Russian)
3. Bel'ceovich D.G. Pheochromocytoma // *Nejroehndokrinnye opuholi: Obshchie principy diagnostiki i lecheniya.* – Moscow: Kodeks, 2015. – P.413-434. (in Russian)
4. Bogatyrev O.P., Polyakova G.A., Britvin T.A., et al. Extraadrenal pheochromocytomas // *Suchasni medychni tehnologii.* – 2013. – №3. – P.29-31. (in Russian)
5. Gol'brajkh V.A., Rebrov V.V., Kuhtenko Yu.V. Results of surgical treatment of hormonal and active adrenal diseases in the long-term period // *Sovremennye aspekty hirurgicheskogo lecheniya ehndokrinnoj patologii.* – Kiev, 2006. – P.136-138. (in Russian)
6. Ershova E.V., Yukina M.YU., Troshina E.A., et al. Syndrome Von Hippel-Lindau Syndrome // *Ozhirenie i metabolizm.* – 2011. – №2. – P.65-67. (in Russian)
7. Zarivchackij M.F., Kolevatov A.P., Shevchuk E.V., et al. Two-sided adrenal familial pheochromocytoma (experience in diagnosis, perioperative management and discussion) // *Ocherki klinicheskoy ehndokrinologii.* – Har'kov, 2011. – P.161-168. (in Russian)
8. Kalinin A.P., Polyakova G.A. Morphological criteria, immunohistochemical markers in the prediction of malignancy by adrenal pheochromocytoma // *Sovremennye aspekty hirurgicheskoy ehndokrinologii.* – Chelyabinsk, 2010. – P.136-138. (in Russian)
9. Kiseleva T.P., Vas'kov V.M., Morozov M.A., et al. Medical tactics for chromaffinomas // *Sovremennye aspekty hirurgicheskoy ehndokrinologii.* – Perm', 2008. – P.107-108. (in Russian)
10. Kehplin M., Kvols L. Neuroendocrine tumors: Rukovodstvo dlya vrachej. – Moscow: Prakticheskaya medicina, 2011. – 224 c. (in Russian)
11. Luk'yanov S.A., Sergijko S.V. Hippel-Lindau disease type 2C (VHL-syndrome) in two generations of the same family // *Sovremennye aspekty hirurgicheskoy ehndokrinologii.* – Samara, 2015. – P.484-488. (in Russian)
12. Majstrenko N.A., Romashchenko P.N., Strukov E.Yu., et al. The case of surgical treatment of adrenal pheochromocytoma and non-adrenal paragangliomas // *Ocherki klinicheskoy ehndokrinologii.* – Har'kov, 2011. – P.226-232. (in Russian)
13. Matyakin E.G., Dan V.N., Shubin A.D., et al. Paraganglioma of the neck (chemodectomy). – Moscow: Verdana, 2005. – 240 c. (in Russian)
14. Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Bel'ceovich D.G., et al. Clinical recommendations of the Russian Endocrinology Association for the diagnosis and treatment of pheochromocytomas/paragangliomas // *Endokrinnyaya hirurgiya.* – 2015. – №3. – P.15-33. (in Russian)
15. Nepomnyashchaya S.L., Lisicin A.V. Endomedosurgical interventions in the treatment of adrenal diseases // *Sovremennye aspekty hirurgicheskoy ehndokrinologii.* – Chelyabinsk, 2010. – P.229-232. (in Russian)
16. Pinskiy S.B., Beloborodov V.A., Dvornichenko V.V. Multiple endocrine neoplasias. – Novosibirsk: Nauka, 2012. – 164 p. (in Russian)
17. Pinskiy S.B., Beloborodov V.A., Dvornichenko V.V., Batorov Yu.K. Neuroendocrine tumors. – Novosibirsk: Nauka, 2016. – 352 p. (in Russian)
18. Romanchishen A.F., Maharoblishvili D.V., Pil'kevich O.Ya., Gostimskij A.V. Our experience of surgical treatment of hypertension of adrenal origin // *Sovremennye aspekty hirurgicheskoy ehndokrinologii.* – Izhevsk, 2009. – P.216-220. (in Russian)
19. Sergijko S.V., Luk'yanov S.A., Pal'ko N.N. Features of hemodynamic changes, diagnostic and therapeutic tactics in patients with "mute" pheochromocytomas // *Suchasni medychni tehnologii.* – 2013. – №3. – P.190-192. (in Russian)
20. Cherenko S.M., Larin A.S., Tovkaj A.A. Structure of adrenal malignancies among 500 consecutive adrenalectomies // *Sovremennye aspekty hirurgicheskoy ehndokrinologii.* – Har'kov, 2011. – P.455-457. (in Russian)
21. Shnajder N.A., Shapovalova E.A. Type 1 neurofibromatosis (Recklinghausen's disease) // *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* – 2011. – T. 6. №1. – P.83-88. (in Russian)
22. Yukina M.Yu., Tyul'pakov A.N., Troshin E.A., Bel'ceovich D.G. Disease von Hippel-Lindau (VHL-syndrome) // *Problemy ehndokrinologii.* – 2012. – №2. – P.34-40. (in Russian)
23. Yukina M.Yu., Troshina E.A., Bel'ceovich D.G., Tyul'pakov A.N. Pheochromocytoma/paraganglioma: clinical and genetic aspects // *Problemy ehndokrinologii.* – 2013. – №3. – P.19-26. (in Russian)
24. Yukina M.Yu., Troshina E.A., Bel'ceovich D.G. Hereditary syndromes associated with pheochromocytoma. Part 1 // *Terapevticheskij arhiv.* – 2015. – №9. – P.102-105. (in Russian)
25. Yukina M.Yu., Troshina E.A., Bel'ceovich D.G. Hereditary syndromes associated with pheochromocytoma. Part 2 // *Terapevticheskij arhiv.* – 2015. – №10. – P.115-119. (in Russian)
26. Algeciras-Schimmich A., Preissner C., Young W., et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2008. – Vol. 93. – P.91-95.
27. Amar L. Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P.8812-8818.
28. Baysal B., Willett-Brozick J., Lawrence E., et al. Prevalence of SDHB, SDHC and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas // *J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 39. – P.178-183.
29. Benn D., Gimenez-Roqueplo A., Reilly J., et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2006. – Vol. 91. – P.790-836.
30. De Lellis R., Lloyd R., Heitz Ph., Eng C. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon. – 2004.
31. Diner E., Francs M., Behari A., et al. Partial adrenalectomy: the National Cancer Institute experience // *Urology.* – Vol. 66. – P.19-23.
32. Evans D., Komminoth P., Scheithauer B., Peltonen J. Neurofibromatosis type 1 // De Lellis R., et al. Pathology and Genetics Tumours of Endocrine Organs. – IARC Press, Lyon, 2004. – P.243-248.
33. Gagel R., Marx J. Multiple endocrine neoplasia // *Williams Textbook of Endocrinology.* – Sunderly Philadelf, 2008. – P.1705-1734.
34. Gentile S., Rainero J., Savi L., et al. Brain metastasis from pheochromocytoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2A // *Panminerva Med.* – 2001. – Vol. 43. – P.305-306.
35. Gimenez-Roqueplo A., Lehnert H., Mannelli M. Pheochromocytoma new genes and screening strategies // *Clin. Endocrinol (Oxf).* – 2006. – Vol. 65. – P.699-705.
36. Gimm O., Koch C., Januszewicz A., et al. The genetic basis of pheochromocytoma // *Front Horm Res.* – 2004. – Vol. 31. – P.45-60.
37. Hinze R., Machens A., Schneider V., et al. Simultaneous occurring liver metastases of pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma – a diagnostic pitfall with clinical implications for patients with multiple endocrine neoplasia type 2A // *Pathol. Res. Pract.* – 2000. – Vol. 196. – P.477-481.
38. Jafri M., Whitworth J., Rattenberry E., et al. Evolution of SDHB, SDHD and VHL gene susceptibility testing in the assessment of individuals with non-syndromic pheochromocytoma, paraganglioma and head and neck paraganglioma // *Clin. Endocrinol (Oxf).* – 2013. – Vol. 78. – P.898-906.
39. Ikeda Y., Takami H., Tajima G., et al. Laparoscopic partial adrenalectomy // *Biomed. Pharmacother.* – 2002. – Vol. 56. – P.126-131.
40. Kaltsas G., Papadogias D., Grossman A. The clinical presentation (symptoms and signs) of sporadic and familial chromaffin cell tumours (pheochromocytomas and paragangliomas) // *Front. Horm. Res.* – 2004. – Vol. 31. – P.61-75.
41. Kim J. Von Hippel-Lindau syndrome // *Advances in experimental medicine and biology.* – 2010. – Vol. 685. – P.228-249.
42. Koch C., Mauro D., Walther M. Pheochromocytomas in VHL disease: distinct histopathologic phenotype compared to pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 // *Endocrine Pathol.* – 2002. – Vol. 13. №1. – P.17-27.
43. Legius E., Brems H. Neurofibromatosis type 1 // *In C.*

Fletcher et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. – IARC, Lyon, 2013. – P.386-387.

44. *Lenders J., Eisenhofer G., Mannelli M., et al.* Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P.1915-1942.

45. *Lonser R., Glenn G., Wather W., et al.* Von Hippel-Lindau disease // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P.2059-2067.

46. *Maher E., Nathanson K., Komminoth P., et al.* Von Hippel-Lindau syndrome (VHL) // In. De Lellis R. et al. *Pathology and Genetic Tumours of Endocrine Organs*, IARC Press, Lyon, 2004. – P.230-237.

47. *Martucci V., Pacak K.* Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management and treatment // *Curr. Probl. Cancer.* – 2014. – Vol. 38. – P.7-41.

48. *Nathanson K., Baysal B., Drovdic C., et al.* Familial paraganglioma-pheochromocytoma syndromes caused by SDHB, SDHC and SDHD mutation // In. De Lellis R. et al. *Pathology and Genetic Tumours of Endocrine Organs*, IARC Press, Lyon, 2004. – P.238-242.

49. *Neuman H., Berger D., Sigmund G., et al.* Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P.1531-1538.

50. *Neuman H., Bausch B., Mewhinney S., et al.* Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma // *N. Engl. J. Med.* – 2002, Vol. 346. №19. – P.1459-1466.

51. *Stratakis C., Carney J.* The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), find the duad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): molecular genetics and clinical implicatios // *Inter. Med.* – 2009. – Vol. 1. – P.43-52.

52. *Thompson L.* Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2002. – Vol. 26. – P.551-566.

53. *Van der Harst, de Krijger R., Dinjens W., et al.* Germline mutations in the VHL gene in patients presenting with pheochromocytomas // *Int. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 77. – P.337-340.

54. *Walker L., Thompson D., Easton D.* A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK // *Br. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 95. – P.233-238.

55. *Wather M., Reiter R., Keiser H., et al.* Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162. – P.659-664.

56. *Williams V., Lucas J., Babcock M., et al.* Neurofibromatosis type 1 Revisited // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123. – P.124-133.

57. *Wong W., Agro Coleman H., et al.* Genotype-phenotype correlation in von Hippel-Lindau disease with retinal angiomas // *Arch. Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 125. №2. – P.239-245.

#### Информация об авторах:

Пинский Семён Борисович – профессор кафедры общей хирургии, д.м.н.; Белобородов Владимир Анатольевич – заведующий кафедрой общей хирургии, профессор, д.м.н., 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru.

#### Information About the Authors:

Pinsky Semyon Borisovich – Professor of the Department of General Surgery, MD, PhD, DSc (Medicine); Beloborodov Vladimir Anatolyevich – Head of the Department of General Surgery, Professor, MD, PhD, DSc (Medicine), 664003, Russia, Irkutsk, Krasnoy Vosstania str., 1, e-mail: bva555@yandex.ru