

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 618.3-06:616-006.488

ФЕОХРОМОЦИТОМА, АССОЦИИРОВАННАЯ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. П. Колеватов^{1,2*}, Е. В. Шевчук¹, М. Ф. Заривчацкий²

¹Клиническая медико-санитарная часть № 1, г. Пермь,

²Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, Россия

PREGNANCY ASSOCIATED PHEOCHROMOCYTOMA: REVIEW OF LITERATURE

A. P. Kolevatov^{1,2*}, E. V. Shevchuk¹, M. F. Zarivchatsky²

¹Clinical Medical Unit № 1, Perm

²Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Russia

В работе представлен анализ эпидемиологии, диагностики, неотложной терапии и предоперационной подготовки редкой, но актуальной в связи с потенциальной угрозой жизни патологии – феохромоцитомы, ассоциированной с беременностью.

Ключевые слова. Феохромоцитома, беременность, артериальная гипертензия, доксазозин, урапидил.

The paper presents analysis of epidemiology, diagnosis, urgent therapy and preoperative preparation for treatment of a rare, but actual regarding potential threat for life, pathology – pregnancy associated pheochromocytoma.

Key words. Pheochromocytoma, pregnancy, arterial hypertension, doxazosin, urapidil.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Нарушения гомеостаза вследствие артериальной гипертензии, ассоциированной с беременностью, остаются в числе малоизученных проблем перинатологии, несмотря на недавние позитивные изменения в орга-

низации и проведении диагностики и терапии [4, 9]. Хотя наибольшая часть причин артериальной гипертензии имеет отношение к специфическому для беременности синдрому – преэклампсии, имеется недостаточно данных и рекомендаций по ведению другой потенциально жизнеугрожающей причины гипертензивного синдрома – феохромоцитомы. Феохромоцитома при бере-

© Колеватов А. П., Шевчук Е. В., Заривчацкий М. Ф., 2013

e-mail: samson2003@inbox.ru

тел. 8 (342) 263 32 28

[Колеватов А. П. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней медико-профилактического факультета, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ КМСЧ № 1 Пермского края; Шевчук Е. В. – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ КМСЧ № 1 Пермского края; Заривчацкий М. Ф. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней медико-профилактического факультета].

менности редка, и эпидемиология ее изучена недостаточно. Есть сообщения о распространенности примерно 0,2 случая на 10 000 беременностей (или частоте около 0,002%) [16]. Вместе с тем имеются данные о предполагаемой распространенности при беременности примерно 1:50 000 [6]. В Рочестерском эпидемиологическом проекте определено следующее общее количество выявленных случаев заболеваемости феохромоцитомой: 0,8 на 100 000 пациенток в течение 30 лет наблюдения, все пациенты были белыми, при этом продемонстрировано снижение материнской летальности до 17% и даже до 1% при постановке диагноза до родов [24, 25]. Имеются системные обзоры, в которых показано, что ранняя дородовая диагностика и соответствующая терапия связаны со снижением материнской смертности до 5% и фетальной до 15% за прошедшие пятьдесят лет [19, 24]. Однако в двух других исследованиях обнаружено, что тем не менее феохромоцитомы оставались недиагностированными у 47–65% пациенток [7, 12].

При обзоре литературы мы попытались найти ответы на вопросы, которые, с нашей точки зрения, должны возникнуть в клинической ситуации феохромоцитомы, ассоциированной с беременностью и родами.

ЭФФЕКТЫ ИЗБЫТКА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ КАТЕХОЛАМИНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

У здоровых беременных женщин уровни плазменных и мочевых катехоламинов остаются нормальными или незначительно повышенными даже при преэклампсии [7, 12, 13]. Материнские циркулирующие катехоламины через плацентарный барьер не проникают, и даже у больных с феохромоцитомой пуповинная кровь содержит менее 10% от общих концентраций материнских катехоламинов. Клетки плаценты содержат

ферменты утилизации катехоламинов, такие как тираминаза и катехол-О-метилтрансфераза (*Catechol-O-methyltransferase, COMT*), таким образом являясь защитным барьером для плода от чрезмерных уровней катехоламинов. У самого плода имеется высокий базальный уровень секреции катехоламинов, но циркулирующие концентрации катехоламинов имеют незначительное влияние из-за высокого клиренса [4, 7, 20]. Фактические риски для беременной с феохромоцитомой главным образом обусловлены тяжестью и продолжительностью гипертензивных эпизодов. Сердечно-сосудистые риски, вероятно, подобны таковым у небеременных женщин, хотя реального сравнения не проводилось. Спектр рисков включает гипертензивный криз, острый коронарный синдром, кардиомиопатию, нарушения ритма сердца и инсульты. Возможны кардиогенный отек легких и формирование расслаивающейся аневризмы аорты. Пациентки, у которых выявляется необъяснимая кардиомиопатия, должны также быть обследованы на наличие феохромоцитомы [22]. Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений приходится на перинатальный период. В это время имеют значение как абдоминальная пальпация, проведение анестезии, так и применение некоторых препаратов (например, использования метоклопрамида (с антиэмической целью) нужно избегать) [21, 22].

ОСОБЕННОСТИ ПРИЗНАКОВ И СИМПТОМОВ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Редко у пациентов феохромоцитомы является асимптомной, особенно у тех, у кого не известна или не выяснена генетическая предрасположенность. Напротив, большинство беременных пациенток, являющихся носителями опухоли, имеют некоторые из-

вестные типичные пароксизмальные симптомы, такие как *артериальная гипертензия, головная боль, потливость и сердцебиение* [16, 17]. Но и в настоящее время у некоторых пациенток диагноз устанавливается только посмертно, хотя такие ситуации фиксируются менее чем в 10% случаев [1, 6]. Есть данные, что в 90% случаев недиагностированной асимптомной феохромоцитомы характерные симптомы появляются уже в начале родовой деятельности. По мере увеличения сроков беременности симптоматическая картина становится более специфичной. Это обусловлено изменением интраабдоминального давления (компрессией увеличивающейся маткой, движениями плода). Поэтому тщательный сбор анамнеза и физикальные исследования обязательны при сочетании беременности и артериальной гипертензии. Необходимо и изучение семейного анамнеза, так как феохромоцитомы может быть частью наследственного синдрома. Кроме того, есть несколько признаков и симптомов, которые могут быть полезны при дифференциации феохромоцитомы и преэклампсии. Связанная с беременностью артериальная гипертензия (гестационная артериальная гипертензия и преэклампсия) практически никогда не бывает пароксизмальной, как это часто бывает при феохромоцитоме, чаще развивается после 20 недель, в то время как при феохромоцитоме гипертензия может развиваться во время любой гестационной фазы. Таким образом, если артериальная гипертензия развивается у беременной женщины до 20 недель, она не должна быть безоговорочно интерпретирована как гестационная или преэклампсия. Другие симптомы связанной с беременностью артериальной гипертензии, такие как отек голеней, протеинурия и повышение плазменной мочевой кислоты, не являются аналогом феохромоцитомы. Наконец, наличие необъяснимой ортостатической гипо-

тензии у беременной гипертензивной пациентки позволяет обоснованно заподозрить феохромоцитому [3, 5, 21].

КАК ЛАБОРАТОРНО ДИАГНОСТИРОВАТЬ ФЕОХРОМОЦИТОМУ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ?

Если анамнез и физикальные исследования предполагают наличие симптомов феохромоцитомы, необходимо проведение специфических биохимических исследований. Последние должны предшествовать началу любой гипотензивной терапии, кроме ситуаций развития неотложного состояния. Необходимо помнить о потенциале фармакоаналитической и фармакодинамической интерференции лекарственных препаратов и продуктов питания [6, 18]. В настоящее время только фракционированные метанефрины плазмы и мочи (норметанефрин и метанефрин) имеют доказанное приоритетное значение для стартового анализа [10]. Почти максимальная чувствительность метода объясняется внутриопухолевым метилированием как доминирующим путем метаболизма катехоламинов. В настоящее время девять различных клинических исследований, в которых участвовало более чем 300 пациентов с феохромоцитомой, продемонстрировали, что чувствительность метода исследования плазменных свободных метанефринов составляет 95–100% [8]. Считается, что исследование мочевых фракционированных метанефринов более доступно, чем плазменных, но возможно искажение результатов из-за некорректного сбора суточной мочи. Причиной ложноположительных результатов исследований (10–15%) является главным образом отсутствие соответствующих условий забора плазмы или мочи или прием некоторых препаратов (лабетолол, α -метилдопа). Забор крови для исследования свободных мета-

нефринов должен быть выполнен после по крайней мере 20-минутного отдыха в горизонтальном положении на спине. Нужно помнить, что исследования других показателей, таких как плазменные катехоламины, мочевиная винилилминдальная кислота и плазменный хромогранин «А», не должны более использоваться для рутинной дифференциальной диагностики. Наконец, в настоящее время места для провокационного фармакологического тестирования нет [10]. Нужно подчеркнуть, что нет никаких ретроспективных или проспективных исследований, которые бы целенаправленно установили диагностическую ценность биохимических тестов на выявление феохромоцитомы у беременных пациенток. Нет также никаких доступных данных, которые бы указывали ориентиры значимых изменений плазменных или мочевых метанефринов у беременных.

КАК ЛОКАЛИЗОВАТЬ ФЕОХРОМОЦИТОМУ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ?

Лучевые методы исследования оправданы только для биохимически доказанной феохромоцитомы. У небеременных пациенток компьютерная томография (КТ) брюшной полости с контрастированием и без рекомендуется в качестве начальной процедуры локализации. Так как КТ-исследование имеет радиационную активность, при беременности предпочтение отдается магнитно-резонансной томографии (МРТ). Диагностическая чувствительность МРТ идентична КТ (90–100%). Специфичность МРТ ограничена, как и КТ, примерно 70–80%. Проведение исследования с использованием изотопов (^{123}I -метайодбензилгуанидин (^{123}I -MIBG) при беременности не рекомендуется из соображений радиационной безопасности [16, 24].

В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА БЕРЕМЕННОЙ ПАЦИЕНТКИ К АДРЕНАЛЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ?

Адекватная предоперационная подготовка всех пациентов с биохимически доказанной и локализованной феохромоцитомой, включая беременных, предполагает применение α -адреноантагонистов [2, 16, 21]. Цели предоперационной подготовки: *во-первых*, артериальное давление, частота сердечных сокращений и внутрисосудистый циркулирующий объем должны быть эффективно нормализованы в соответствии с принятыми практическими ориентирами; *во-вторых*, необходимо обеспечить безопасность пациента при реализации сердечно-сосудистых эффектов неконтролируемой секреции катехоламинов. В то же время целевое значение артериального давления у беременной женщины не определено, потому что относительная артериальная гипотензия может негативно отразиться на маточно-плацентарном кровообращении. У небеременных пациенток с феохромоцитомой в некоторых центрах приняты целевые значения артериального давления 140/90 мм рт. ст., в то время в других – 130/85 мм рт. ст. [16, 17]. Нет каких-либо крупных рандомизированных клинических исследований, которые бы определили препараты выбора и длительность предоперационной подготовки. В свое время была предложена минимальная продолжительность предоперационной подготовки – 10–14 дней, но это положение не поддерживается данными проспективных клинических исследований. Традиционно большинство центров используют феноксibenзамин или доксазозин. Феноксibenзамин (неселективный α -адреноантагонист) – базовый препарат клинических рекомендаций большинства европейских и американских центров (использование препарата недоступно

в Российской Федерации) [5]. Доксазозин является селективным антагонистом α_1 -адренорецепторов. Рекомендуемая суточная доза доксазозина составляет 2–16 мг, может быть увеличена до 32 мг в сутки. Для профилактики и терапии тахисистолических нарушений ритма сердца показана β -адренергическая блокада, назначаемая через 3–5 дней после начала терапии α -адреноблокаторами. Рекомендуется метопролол до 100 мг в сутки или бисопролол до 5 мг в сутки [2, 16, 21]. Важнейшее направление обеспечения перинатальной безопасности – неотложная терапия гипертензивного криза на разных сроках беременности и в различных клинических ситуациях. Возможно несколько вариантов: во-первых, в некоторых странах феноксипропанил доступен для внутривенного использования. Кроме него широко используется натрия нитропруссид, но есть данные, что он может вызвать эмбриональную цианидную интоксикацию, хотя считается, что при скорости введения менее 1 мкг/кг/мин подобной угрозы нет (оба препарата недоступны в Российской Федерации). Есть также несколько клинических отчетов, демонстрирующих благоприятные эффекты внутривенной инфузии магнесии сульфата [11]. Перспективно применение парентеральной формы α -адреноантагониста (урапидила) в виде болюсного введения и непрерывной продленной инфузии. Проспективное исследование параллельных групп пациенток определило преимущества использования урапидила по сравнению с гидралазином (периферический вазодилататор) для оперативного гемодинамического контроля без вреда здоровью матери и плоду [24, 26]. Кроме того, в системном обзоре The Cochrane 2007 [5, 24, 26] установлено, при использовании урапидила не обнаружено негативного влияния препарата. Для лечения тахиаритмий доступны для использования парентеральные формы β -блокаторов (эсмолол).

КАКИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ ОПТИМАЛЬНЫ ДЛЯ АДРЕНАЛЭКТОМИИ?

Второй триместр беременности – самый безопасный период для выполнения адреналэктомии без относительного риска самопроизвольного аборта, что очень вероятно в первом триместре [14, 19]. Но если опухоль диагностируется после 24 недель беременности, пациентка должна получать поддерживающую терапию теми же препаратами, которые принято использовать для предоперационной подготовки до тех пор, пока плод не будет признан жизнеспособным. После этого могут быть выполнены одновременно кесарево сечение и адреналэктомия, именно в такой последовательности.

КАКОЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ДОСТУП ВЫБРАТЬ ДЛЯ АДРЕНАЛЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ?

Эндоскопическая адреналэктомия – метод выбора хирургического лечения феохромоцитомы при беременности с уровнем осложнений менее 8%. Интраоперационная гемодинамическая стабильность, меньшие сроки пребывания в стационаре и менее выраженный послеоперационный болевой синдром нивелируют возможные риски эндоскопических адреналэктомий по сравнению с открытыми операциями [26]. У пациенток с двусторонним надпочечниковым поражением показана резекция одного из надпочечников с сохранением коркового слоя (частичная адреналэктомия). Данная технология получила право на использование для исключения послеоперационного глюкокортикоидного дефицита. Ранние публикации указывают, что при вагинальном родоразрешении материнская смертность составляла 31%, а при кесаревом сечении – 19% [7], поэтому кесарево сечение считается приоритетной методикой родоразрешения.

Многокомпонентная анестезия при кесаревом сечении – метод выбора в данной ситуации. Для общей анестезии не рекомендуется использование галотана и десфлюрана [7, 15]. Если феохромоцитомы диагностирована и прооперирована до 24 недель, то возможен любой способ родоразрешения.

Выводы

За последнее десятилетие значительно улучшились исходы лечения феохромоцитом, ассоциированных с беременностью. Это связано, в первую очередь, со значительным прогрессом в отношении как анестезиологических, так и хирургических технологий. Определяющим является оценка потенциальной вероятности наличия феохромоцитомы у беременной пациентки с артериальной гипертензией. И, наконец, позитивный прогноз возможен, если этой категории пациенток проводятся мониторинг и лечение мультидисциплинарной бригадой высокой квалификации в этой специфической области.

Библиографический список

1. *Abn J.T., Hibbard J.U., Chapa J.B.* Atypical presentation of pheochromocytoma as part of multiple endocrine neoplasia IIa in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1202–1205.
2. *Aplin S.C., Yee K.F., Cole M.J.* Neonatal effects of long-term maternal phenoxybenzamine therapy. *Anesthesiology* 2004; 100: 1608–1610.
3. *Brain K.L., Kay J., Shine B.* Measurement of urinary metanephrines to screen for pheochromocytoma in an unselected hospital referral population. *Clin. Chem.* 2006; 52: 2060–2064.
4. *Brunt L.M.* Pheochromocytoma in pregnancy. *Br. J. Surg.* 2001; 88: 481–483.
5. *Duley L., Smart Henderson-D.J., Meber S.* Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 3: Art. No. CD001449. DOI: 10.1002/14651858.CD001449.pub2.
6. *Desai A.S., Chutkow W.A., Edelman E.* Clinical problem-solving. A crisis in late pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2271–2277.
7. *Dugas G., Fuller J., Singh S.* Pheochromocytoma and pregnancy: a case report and review of anesthetic management. *Can. J. Anaesth.* 2004; 51: 134–138.
8. *Golden S.H., Robinson K.A., Saldanha I.J.* Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States—a comprehensive review. *Clin Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1853–1878.
9. *Grodski S., Jung C., Kertes P.* Pheochromocytoma in pregnancy. *Intern. Med. J.* 2006; 36: 604–606.
10. *Grossman A., Pacak K., Sawka A.* Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1073: 332–347.
11. *James M.F., Cronje L.* Pheochromocytoma crisis: the use of magnesium sulfate. *Anaesth. Analg.* 2004; 99: 680–686.
12. *Junglee N., Harries S.E., Davies N.* Pheochromocytoma in pregnancy: when is operative intervention indicated? *J. Womens Health (Larchmt)* 2007; 16: 1362–1365.
13. *Kabra J.K., Jain V., Bagga R.* Pheochromocytoma associated with pregnancy. *Obstet Gynaecol. Res.* 2003; 29: 305–308.
14. *Kariya N., Nishi S., Hosono Y.* Cesarean section at 28 weeks' gestation with resection of pheochromocytoma: perioperative antihypertensive management. *J. Clin. Anesth.* 2005; 17: 296–299.
15. *Kim J., Reutrakul S., Davis D.B.* Multiple endocrine neoplasia 2A syndrome presenting as peripartum cardiomyopathy due to catecholamine excess. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151: 771–777.
16. *Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M.* Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–675.

17. *Lenders J. W., Pacak K., Huynh T. T.* Low sensitivity of glucagon provocative testing for diagnosis of pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 238–245.
18. *Lenders J. W., Pacak K., Walther M. M.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *J.A.M.A.* 2002; 287: 1427–1434.
19. *Lindheimer M. D., Taler S. J., Cunningham F. G.* ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)* 2009; 11: 214–225.
20. *Lindsay J. R., Nieman L. K.* Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2006; 35: 1.
21. *Mannelli M., Bemporad D.* Diagnosis and management of pheochromocytoma during pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25: 567–571.
22. *Oliva R., Angelos P., Kaplan E.* Pheochromocytoma in pregnancy: a case series and review. *Hypertension* 2010; 55: 600–606.
23. *Plouin P. F., Duclos J. M., Soppelsa F.* Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1480–1486.
24. *Reisch N., Peczkowska M., Januszewicz A.* Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J. Hypertens.* 2006; 24: 2331–2339.
25. *Tran H. A.* Pheochromocytoma during pregnancy. *Endocr. Pract.* 2004; 10: 382–383.
26. *Yumi H.* Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy: this statement was reviewed and approved by the Board of Governors of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), September 2007. It was prepared by the SAGES Guidelines Committee. *Surg. Endosc.* 2008; 22: 849–861.

Материал поступил в редакцию 12.10.2012